

# Siponimod per al tractament de l'esclerosi múltiple secundària progressiva

## Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

11 de febrer de 2021

## Autors

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles Galceran, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallol, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Mañá, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres i Rosa Vidal.
- Consultors experts del Programa d'harmonització farmacoterapèutica: Luis Brieva (Servei de Neurologia, Hospital Arnau de Vilanova), Ester Moral (Servei de Neurologia, Hospital Moisès Broggi) i Jordi Rio (Servei de Neurologia, Hospital Universitari Vall Hebron).
- Experts clínics externs: Olga Carmona (Servei de Neurologia, Fundació Salut Empordà, Figueres), Sergio Martínez-Yelamos (Servei de Neurologia, Hospital Universitari de Bellvitge) i Cristina Ramo (Servei de Neurologia, Hospital Germans Trias i Pujol).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Lucía Vállez i Anna Feliu.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Siponimod per al tractament de l'esclerosi múltiple secundària progressiva. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.

Paraules clau: siponimod, modulador receptor S1P, esclerosi múltiple secundària progressiva.

## Alguns drets reservats

©2020, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

## Edita:

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

**Índex**

1. Punts clau .....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut .....	5
2.1. Descripció del problema de salut.....	5
2.2. Tractament de la malaltia .....	6
3. Àrea descriptiva del medicament .....	7
3.1. Mecanisme d'acció.....	7
3.2. Indicacions i data d'autorització.....	7
3.3. Posologia i forma d'administració .....	8
3.4. Utilització en poblacions especials .....	8
3.5. Dades farmacocinètiques .....	8
4. Evidència disponible .....	9
5. Avaluació de l'eficàcia.....	9
5.1. Assaigs clínics.....	9
5.2. Altres fàrmacs aprovats en EMSP o EMR .....	17
6. Avaluació de la seguretat.....	19
6.1. Esdeveniments adversos .....	19
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	23
6.3. Pla de gestió de riscos .....	26
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	26
8. Àrea econòmica .....	29
8.1. Cost del tractament .....	29
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats.....	29
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries .....	30
Annex 2. Genotip CYP2C9.....	32
Annex 3. Escala ampliada d'estat de discapacitat de Kurtzke (EDSS).....	33
Annex 4. Llista d'abreviacions .....	34
Bibliografia .....	35

## 1. Punts clau

- Siponimod és un modulador del receptor d'esfingosina-1-fosfat que s'uneix de forma selectiva als subtipus 1 i 5 i provoca la retenció dels limfòcits en els teixits limfoides. Està indicat en el tractament de pacients adults amb esclerosi múltiple secundària progressiva (EMSP) amb malaltia activa definida per brotades o per característiques d'imatge típiques d'activitat inflamatòria.
- Abans d'iniciar el tractament amb siponimod cal realitzar un genotipatge de CYP2C9 als pacients per determinar el seu estat metabolitzador. Els pacients amb un genotip CYP\*3\*3 no han d'utilitzar siponimod.
- L'evidència disponible sobre eficàcia i seguretat de siponimod prové de l'estudi pivot EXPAND, un estudi fase III, multicèntric, aleatoritzat, amb cegament doble i controlat amb placebo que avalua l'eficàcia i seguretat de siponimod en pacients amb EMSP. Dels 1.651 pacients aleatoritzats, 778 pacients presentaven malaltia activa, definida com una brotada en els 2 anys previs o presència d'una lesió realçada amb gadolini a la ressonància magnètica basal.
- Aproximadament, el 60% dels pacients inclosos van presentar desviacions del protocol i els principals motius van ser: la falta de seguiment dels procediments de cegament, el dret d'accés incorrecte a la base de dades per part dels investigadors i l'incompliment dels criteris d'inclusió. El CHMP va considerar que, tot i que no es podia descartar totalment un biaix a causa de les desviacions del protocol, els resultats de la variable principal eren vàlids.
- A l'estudi EXPAND, siponimod va aconseguir una progressió de la discapacitat confirmada als tres mesos inferior a placebo (HR 0,79 [IC 95% 0,65-0,95]), amb una diferència absoluta entre els 2 grups del 5,4%. En canvi, no es van trobar diferències estadísticament significatives en la variable secundària clau "empitjorament  $\geq$  20% en el test dels 25 peus confirmat als 3 mesos". L'altra variable secundària clau, canvi en el volum total de les lesions a T2, s'analitzava jeràrquicament i no es va poder inferir significació estadística. Les variables secundàries addicionals es van avaluar amb significança nominal, sense correcció per multiplicitat o proves jeràrquiques.
- No es disposa de comparacions directes o indirectes ajustades independents de siponimod amb altres fàrmacs utilitzats per al tractament de l'EMSP.
- Respecte a la seguretat, es van notificar més esdeveniments adversos amb siponimod que amb placebo, i aquests van ser dosidependents. Els EA notificats més freqüentment amb siponimod que amb placebo van ser: reactivació d'herpes zòster, cefalea, hipertensió, nàusees, diarrea, increment d'enzims hepàtics, bradicàrdia i edema perifèric. La majoria van ser lleus o moderats i van millorar amb la interrupció del tractament.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

**ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

### 2.1. Descripció del problema de salut

L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia crònica i degenerativa del sistema nerviós central (SNC) que es caracteritza per inflamació, desmielinització, cicatrització glial i degeneració axonal.<sup>1</sup> La seva etiologia és desconeguda, però es creu que es tracta d'un procés inflamatori autoimmunitari que es desencadena en pacients amb una predisposició genètica i exposats a uns determinats factors ambientals, ambdós desconeguts. L'activació dels limfòcits B i T i dels macròfags de la glia seria la responsable de la desmielinització i la degeneració axonal.<sup>2</sup>

L'EM afecta al voltant de 2,3 milions de persones a tot el món, amb una prevalença superior en països situats a una latitud alta.<sup>2</sup> Segons dades de la Federació d'Esclerosi Múltiple, s'estima que la prevalença a Espanya se situa al voltant dels 120 casos per 100.000 habitants, amb una incidència de 4 casos per 100.000 habitants i any. Sol diagnosticar-se entre els 20 i 40 anys i és més freqüent en dones que en homes (dos terços dels pacients són dones).<sup>2</sup>

L'EM es considera la primera causa de discapacitat neurològica no traumàtica en adults joves. Els símptomes més freqüents són: entumiment i debilitat de les extremitats inferiors, pèrdua de visió, problemes de coordinació, alteracions cognitives, fatiga i dolor. Aquests símptomes poden anar des d'una afectació lleu fins a arribar a ser discapacitants, fet que pot provocar una reducció significativa de la qualitat de vida dels pacients i un increment del cost socioeconòmic.<sup>2</sup>

Donat que no existeix cap prova patognomònica, en pacients amb un quadre clínic suggestiu d'EM s'utilitzen els criteris de McDonald (última revisió el 2017) per establir el diagnòstic. Aquests criteris es basen en les manifestacions clíniques del pacient, l'exploració neurològica, la RM cerebral i espinal i l'anàlisi del líquid cefalorraquidi (LCR).<sup>2,3</sup>

El diagnòstic de l'EM és clínic.<sup>4</sup> Tot i això, la ressonància magnètica (RM) és una prova reproducible essencial per a la identificació de les plaques desmielinitzants que caracteritzen l'EM. Permet establir el diagnòstic i monitorar l'activitat de la malaltia, ja que diversos paràmetres obtinguts de les imatges de la RM s'han relacionat amb l'activitat clínica de l'EM.<sup>5</sup> Els principals marcadors de l'activitat de l'EM en la RM són: la càrrega de la lesió i l'atròfia cerebral. Les seqüències que s'utilitzen més freqüentment són: T1 axial sense contrast i potenciat amb gadolini (un contrast que només pot travessar la barrera hematoencefàlica quan aquesta està alterada), FLAIR i T2 axial. Aquestes seqüències permeten la troballa de:<sup>6,7</sup>

- Lesions hiperintenses en la matèria blanca en la seqüència T2: són relativament freqüents, principalment en les formes secundàries progressives, i s'associen amb atròfia cerebral i discapacitat.
- Lesions realçades amb gadolini (RGd) en la seqüència T1: són lesions amb activitat inflamatòria que confirmen la presència d'activitat.

La classificació de l'EM considera que la progressió de la discapacitat de les formes progressives no és uniforme i que, per tant, els pacients amb formes progressives poden presentar períodes de temps on la discapacitat no empitjora i es manté relativament estable. D'aquesta manera, es distingeixen els tipus d'EM següents:<sup>4,8</sup>

- Síndrome clínica aïllada (SCA): primer esdeveniment clínic que pot atribuir-se a un procés desmielinitzant, però que no compleix els criteris diagnòstics de l'EM.

- EM remitent i recidivant (EMRR):
  - o Activa: amb activitat clínica (brotades) o radiològica (lesions RGd o hiperintenses noves o augmentades en T2) amb avaluació mínima anual.
  - o No activa: sense activitat clínica o radiològica.
- EM progressiva (EMP): pot ser primària (EMPP) o secundària (EMSP):
  - o Activa i amb progressió: amb activitat clínica o radiològica i empitjorament de la discapacitat. Inclou l'abans anomenada EM progressiva i recidivant (EMPR).
  - o Activa i sense progressió: amb activitat clínica o radiològica sense empitjorament de la discapacitat.
  - o No activa i amb progressió: sense activitat clínica o radiològica i amb empitjorament de la discapacitat.
  - o No activa i sense progressió: EM estable.
- EM recidivant (EMR): fa referència tant a l'EMRR com a l'EMSP que continua cursant amb brotades.

L'EMRR és la forma més freqüent d'EM, amb el 85% dels casos, i es caracteritza per alternar episodis aguts i impredecibles de disfunció neurològica (brotades) amb períodes d'estabilitat clínica sense progressió de la malaltia. Les brotades poden presentar una recuperació completa o parcial, amb seqüeles i dèficit residual després de la recuperació.<sup>2</sup> Les brotades es consideren l'expressió clínica de les lesions focals inflamatòries agudes, mentre que la progressió de la discapacitat està més associada a la desmielinització, el deteriorament de la remielinització, la pèrdua axonal i la pèrdua neuronal, tot i que també hi ha inflamació.

El 50% dels pacients amb EMRR al llarg dels anys desenvolupa EMSP, tot i que en alguns estudis s'ha observat una reducció d'aquest percentatge amb l'ús de fàrmacs modificadors de la malaltia.<sup>9</sup> L'EMSP es caracteritza per un empitjorament neurològic, independentment de si la malaltia es troba en un període d'activitat o d'estabilitat.<sup>2</sup>

No hi ha cap criteri clar que marqui la diferència entre EMRR i EMSP. El diagnòstic d'EMSP es fa de manera retrospectiva, i es basa en la presència de progressió de la discapacitat de forma independent a l'aparició de brotades, encara que les brotades continuïn presents.<sup>10</sup> Tot i que no existeix una definició universal, el MS Base Study Group, que té en compte l'escala ampliada d'estat de discapacitat de Kurtzke (EDSS, vegeu la taula 5 i l'annex 3), considera EMSP quan:<sup>11</sup>

- Puntuació EDSS global  $\geq 4$  i la del sistema funcional piramidal  $\geq 2$ .
- Progressió de la discapacitat en absència de brotades  $> 1$  punt en pacients amb EDSS  $\leq 5,5$  o  $> 0,5$  punts si EDSS  $\geq 6$ .
- Progressió de la discapacitat confirmada als 3 mesos tot considerant el sistema funcional més compromès.

## 2.2. Tractament de la malaltia

Actualment, no es disposa d'un tractament curatiu per a l'EM. L'objectiu del tractament és el control de l'activitat de la malaltia per reduir la freqüència i la gravetat de les brotades i prevenir o retardar l'acumulació de la discapacitat.<sup>2,12</sup> L'ideal del tractament de l'EM és la consecució del control clínic complet (absència de brotades i de progressió) i de neuroimatge (estabilització de les lesions en RM), la denominada NEDA (*no evidence of disease activity*).<sup>1</sup>

Un dels requisits per iniciar tractament és la presència d'activitat que, tot i que no existeix una definició unànime, pot definir-se com a l'existència de brotades i/o noves lesions en una RM al darrer any.<sup>1,8,12</sup> El tractament de l'EM inclou tant el tractament simptomàtic de les complicacions, com el tractament de les brotades (corticoides), les teràpies modificadores de la malaltia (TMM) i teràpies de rehabilitació.<sup>2,12</sup>

Les TMM actualment disponibles per l'EMR tenen una eficàcia limitada en la prevenció de la conversió d'EMRR a EMSP.<sup>13,14</sup> Els fàrmacs actualment aprovats per al tractament de l'EMR a Espanya són: interferó beta-1b (INF $\beta$ -1b, aprovat per al tractament de l'EMRR i l'EMSP activa amb brotades), INF $\beta$ -1a, cladribina, ocrelizumab i mitoxantrona. Aquesta última, pel seu perfil de seguretat, es troba en desús i només està indicada en pacients amb EMR d'alta activitat, amb una ràpida progressió de la discapacitat i quan no hi ha altres alternatives disponibles.<sup>13,15</sup>

Les guies recomanen seleccionar el tractament entre els actualment disponibles d'acord amb les característiques del pacient, les comorbiditats, l'activitat i la gravetat de la malaltia i el perfil de seguretat del fàrmac.<sup>12</sup>

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de siponimod

Siponimod (Mayzent®)	
Laboratori <sup>16</sup>	Novartis Europharm Limited
Presentacions <sup>16</sup>	Comprimits recoberts amb pel·lícula de 0,25 i 2 mg
Excipients de declaració obligatòria <sup>16</sup>	Lactosa i lecitina de soja
Codi ATC <sup>16</sup>	L04AA42 – Immunosupressors selectius
Procediment d'autorització <sup>17</sup>	Centralitzat
Data de comercialització <sup>15</sup>	Pendent finançament i preu
Condicions de dispensació <sup>15,18</sup>	Diagnòstic hospitalari
Indicacions finançades <sup>15,18</sup>	Pendent finançament i preu

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

#### 3.1. Mecanisme d'acció

Siponimod és un modulador del receptor d'esfingosina-1-fosfat (S1P) que s'uneix de forma selectiva als subtipus 1 i 5 (S1P<sub>1</sub> i S1P<sub>5</sub>), presents en els limfòcits i provoca la retenció dels limfòcits en els teixits limfoides. Això redueix la recirculació de les cèl·lules T i la penetració en el SNC i limita la inflamació central.<sup>16</sup>

#### 3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA:<sup>19</sup>

- Tractament de pacients adults amb esclerosi múltiple secundària progressiva (EMSP) amb malaltia activa definida per brotades o per característiques d'imatge típiques d'activitat inflamatòria. (15.01.2020)

FDA:<sup>20</sup>

- Tractament de pacients adults amb esclerosi múltiple recidivant (EMR), que inclou la síndrome clínica aïllada (SCA), l'esclerosi múltiple recidivant i remitent (EMRR) i l'esclerosi múltiple secundària progressiva (EMSP). (26.03.2019)

### 3.3. Posologia i forma d'administració<sup>16</sup>

Abans d'iniciar el tractament amb siponimod, cal realitzar un genotipatge de CYP2C9 als pacients per determinar el seu estat metabolitzador. Els pacients amb un genotip CYP2C9\*3\*3 no han d'utilitzar siponimod (vegeu l'annex 2).

Per tal de reduir el risc d'esdeveniments adversos cardiovasculars, es requereix un augment esglaonat inicial de la dosi durant els primer 5 dies que segueix l'esquema següent:

**Taula 2. Esquema d'augment de dosi esglaonat de siponimod<sup>16</sup>**

<b>Dies 1-2</b>	0,25 mg un cop al dia (1 comprimit)
<b>Dia 3</b>	0,5 mg un cop al dia (2 comprimits)
<b>Dia 4</b>	0,75 mg un cop al dia (3 comprimits)
<b>Dia 5</b>	1,25 mg un cop al dia (5 comprimits)

A partir del dia 6, s'utilitza la dosi de manteniment, que varia en funció de l'estat metabolitzador del CYP2C9:

- En pacients amb genotip CYP2C9\*2\*3 o CYP2C9\*1\*3, la dosi de manteniment recomanada és 1 mg de siponimod al dia (quatre comprimits de 0,25 mg).
- En pacients amb altres genotips de CYP2C9, la dosi de manteniment recomanada és 2 mg de siponimod al dia (un comprimit de 2 mg).

Els comprimits s'administren per via oral, un cop al dia, al matí i amb menjar o sense.

Si s'omet una dosi durant els primers 6 dies o  $\geq 4$  dosis consecutives, es recomana reiniciar el tractament seguint l'esquema de la taula 2.

### 3.4. Utilització en poblacions especials

**Taula 3. Utilització de siponimod en poblacions especials<sup>16</sup>**

<b>Pacients d'edat avançada</b>	No està establerta la seguretat i eficàcia en pacients $\geq 65$ anys. Als assaigs clínics es van incloure pacients de fins a 61 anys.
<b>Pediatria</b>	No està establerta la seguretat i eficàcia en $< 18$ anys.
<b>Insuficiència renal (IR)</b>	No cal realitzar un ajust de dosi de siponimod en pacients amb IR.
<b>Insuficiència hepàtica (IH)</b>	No cal realitzar un ajust de dosi de siponimod en pacients amb IH lleu o moderada, però s'ha d'utilitzar amb precaució. Siponimod no s'ha d'utilitzar en pacients amb IH greu (Child-Pugh C).
<b>Embaràs i lactància</b>	Siponimod està contraindicat durant l'embaràs i en dones en edat fèrtil que no utilitzen un mètode anticonceptiu efectiu. El tractament amb siponimod s'ha d'interrompre almenys 10 dies abans de planificar un embaràs.  Els estudis en animals han demostrat que siponimod causa embriotoxicitat i fetotoxicitat en rates i conills i teratogenicitat en rates a nivells d'exposició comparables a l'exposició en humans a la dosi diària de 2 mg.  Siponimod no s'ha d'utilitzar durant la lactància. No es coneix si siponimod o els seus metabòlits s'excreten a la llet materna, però sí que s'excreten a la llet de rates.

### 3.5. Dades farmacocinètiques

**Taula 4. Dades farmacocinètiques<sup>16</sup>**

<b>Absorció</b>	El T <sub>màx</sub> de siponimod després de l'administració oral múltiple és de 4 hores (de 2 a 12 hores). La biodisponibilitat oral absoluta és del 84 %, aproximadament. L'estat estacionari es va assolir aproximadament als 6 dies d'administració múltiple de siponimod un cop al dia. La ingesta d'aliments no té cap efecte sobre l'exposició sistèmica de siponimod.
-----------------	--



<b>Distribució</b>	El volum de distribució mitjà de siponimod és de 124 litres i es detecta una fracció de siponimod en plasma del 68% en humans. Siponimod travessa fàcilment la barrera hematoencefàlica i presenta una elevada unió a proteïnes (> 99,9%) en individus sans i en pacients amb insuficiència hepàtica o renal.
<b>Metabolisme</b>	<p>Siponimod es metabolitza principalment pel citocrom CYP2C9 (79,3%) i el citocrom CYP3A4 (18,5%). No s'espera que els metabòlits principals contribueixin a l'efecte clínic o a la seguretat de siponimod.</p> <p>El CYP2C9 és polimòrfic i el genotip afecta les contribucions parcials de les dues vies metabòliques oxidatives a l'eliminació global. Amb la disminució de l'activitat metabòlica del CYP2C9 en els genotips respectius, es preveu un major efecte dels inductors del CYP3A4 sobre l'exposició a siponimod.</p> <p>Abans d'iniciar el tractament, cal realitzar un genotipatge de CYP2C9 per determinar l'estat metabolitzador. Els pacients amb un genotip CYP2C9*3*3 no han d'utilitzar siponimod (vegeu l'annex 2).</p>
<b>Eliminació</b>	<p>En pacients amb EM es va estimar un aclariment sistèmic aparent de 3,11 l/h. La seva semivida d'eliminació aparent és de 30 hores.</p> <p>Siponimod s'elimina principalment pel metabolisme i l'excreció biliar/fecal posterior. No es va detectar siponimod inalterat a l'orina.</p>

#### 4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins a finals de desembre de 2020.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de siponimod per al tractament de pacients adults amb EMSP prové d'un estudi pivot fase III.

Estudi pivot:

- A2304 o EXPAND (NCT01665144): estudi fase III, multicèntric, aleatoritzat, amb cegament doble, controlat amb placebo, que avalua l'eficàcia i seguretat de siponimod en pacients amb EMSP.<sup>10</sup>

La dosi utilitzada prové d'un assaig clínic fase II, multicèntric, aleatoritzat, amb cegament doble, controlat amb placebo, que avalua la seguretat, tolerabilitat i eficàcia de siponimod en la millora de les lesions a la RM, en pacients amb EMRR (estudi A2201, NCT00879658). Aquest estudi no s'ha inclòs en l'avaluació de l'eficàcia per incloure una població diferent a la de la indicació avaluada i només s'ha considerat en l'avaluació de la seguretat.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

#### 5. Avaluació de l'eficàcia

##### 5.1. Assaigs clínics

## Característiques principals dels assaigs

Taula 5. Característiques dels assaigs clínics inclosos

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats, criteris d'inclusió i exclusió	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal (tipus d'anàlisi)
<b>Estudis pivot</b>						
A2304 (EXPAND) (NCT01665144) <small>10,21,22</small>	ACA (2:1), fase III, multicèntric, cd, de grups paral·lels.  Fase d'extensió oberta.  <u>Criteris d'estratificació:</u> país.	N = 1651  <u>Criteris d'inclusió:</u> - 18-60 anys. - Diagnòstic previ d'EMRR per criteris McDonald (revisió 2010). - EMSP <sup>a</sup> diagnosticada ≥ 6 mesos abans de la inclusió a l'estudi. - EDSS basal: 3-6,5. - Evidència de progressió de la discapacitat <sup>b</sup>  <u>Criteris d'exclusió:</u> - Genotip CYP2C9*3*3 o rebuig a fer-se el test de l'haplotip CYP2C9*3. - Contraindicació de RM o hipersensibilitat a algun dels fàrmacs de l'assaig. - Brotada o ús de corticoides sistèmics durant els 3 mesos previs a la inclusió. - Embaràs o lactància. - Història d'afectació cardíaca <sup>c</sup> , malaltia pulmonar <sup>d</sup> , insuficiència hepàtica crònica o malaltia biliar. - Malaltia sistèmica important, DM, edema macular, intent de suïcidi. - Infecció activa. - Absència d'anticossos IgG enfront del virus de la varicel·la zòster. - Haver rebut vacunes vives durant les 8 setmanes prèvies a l'aleatorització. - Història de neoplàsies en els últims 5 anys (excepte carcinoma de cèl·lules basals localitzat a la pell). - Malaltia crònica activa del sistema immunitari diferent de l'EM o immunodeficiència. - Ttm previ amb siponimod, alemtuzumab, radiació limfoide o trasplantament de medul·la òssia. - Ttm amb fingolimod durant els 2 mesos previs o durant > 6 mesos. - Ttm amb immunoglobulines o dimetil fumarat durant els 2 últims previs. - Ttm amb natalizumab, immunosupressors o quimioteràpia durant els 6 mesos previs. - Ttm amb ciclofosfamida durant l'últim any o amb rituximab, ofatumumab, ocrelizumab, cladribina o mitoxantrona durant els 2 últims anys. Ttm amb teriflunomida durant els 2 últims anys o durant les 2 setmanes anteriors a l'aleatorització després del procediment d'eliminació accelerada satisfactori descrit a la fitxa tècnica. - Ttm amb fàrmacs en investigació o amb inductors del CYP2C9 durant les 4 setmanes prèvies. - Funció renal, hepàtica o hematològica alterada <sup>e</sup> .	3 anys	Siponimod 2 mg/24 h vo.  En pacients amb recompte de limfòcits < 0,2 x 10 <sup>9</sup> /l, es reduïa la dosi a 1 mg/24 h.  Entre els dies 1 i 6 es produïa un augment esglaonat de la dosi (0,25 mg dies 1-2; 0,5 mg dia 3; 0,75 mg dia 4; 1,25 mg o 1 mg dia 5; 2 mg o 1 mg dia 6).	PBO vo	Progressió de la discapacitat confirmada als 3 mesos (PDC-3m) (FAS).
				En pacients que presentessin brotades, es permetia l'ús de corticoides iv (fins a 1 g de metilprednisolona al dia) durant 3-5 dies.  Els pacients amb progressió als 6 mesos podien: - Continuar amb el mateix ttm. - Discontinuar el ttm de l'estudi i canviar a siponimod 2 mg de forma oberta. - Discontinuar el ttm de l'estudi i començar qualsevol altra TMM.		

ACA: assaig clínic aleatoritzat; cd: cegament doble; DM: diabetis *mellitus*; EDSS: escala ampliada d'estat de discapacitat de Kurtzke; EM: esclerosi múltiple; EMRR: esclerosi múltiple recidivant i remitent; EMSP: esclerosi múltiple secundària progressiva; FAS: full analysis set; iv: intravenós; PBO: placebo; RM: ressonància magnètica; TMM: teràpia modificadora de la malaltia; Ttm: tractament; vo: via oral.

<sup>a</sup>Increment progressiu de la discapacitat de  $\geq 6$  mesos de durada, en absència de brotades o independentment de les brotades. Es permetia una declaració escrita de l'investigador o investigadora justificant el curs progressiu de la malaltia en els darrers 6 mesos.<sup>22</sup>

<sup>b</sup>Progressió documentada en els últims 2 anys en l'escala EDSS ( $\geq 1$  punt en pacients amb EDSS  $< 6,0$  i  $\geq 0,5$  punts en pacients amb EDSS  $\geq 6,0$ ).

<sup>c</sup>Història recent (últims 6 mesos) d'infart de miocardi, angina inestable, accident cerebrovascular, atac isquèmic transitori, insuficiència cardíaca descompensada que requereix hospitalització, història d'insuficiència cardíaca de classe II-IV, miocarditis, cardiomiopatia, hipertensió arterial no controlada, síndrome de disfunció sinusal, alteració de la conducció cardíaca o alteració del ritme cardíac, tractament amb antiarrítmics de classe Ia o III, tractament amb fàrmacs que poden provocar bloqueig auriculoventricular (excepte  $\beta$ -blocadors), tractament amb blocadors dels canals de calci o altres fàrmacs que redueixen el ritme cardíac, interval PR  $> 230$  msec, allargament de l'interval QT (QTcF  $> 450$  msec en homes;  $> 470$  msec en dones) o qualsevol altra condició cardíaca.

<sup>d</sup>Malaltia respiratòria greu, inclòs malaltia pulmonar obstructiva crònica i fibrosi pulmonar; tuberculosi, asma greu o asma que requereix un ús regular de corticoides orals.

<sup>e</sup>Creatinina sèrica  $> 1,7$  mg/dl; AST, ALT o GGT  $\geq 3$  vegades el límit superior de la normalitat (LSN); bilirubina  $\geq 1,5$  vegades LSN, fosfatasa alcalina  $\geq 1,5$  vegades LSN, leucòcits  $< 3,5 \times 10^9/l$ , limfòcits  $< 0,8 \times 10^9/l$ .

## Variables utilitzades als assaigs

Taula 6. Escales i variables utilitzades als assaigs

	Comentaris
<b>Escales utilitzades als assaigs</b>	
<b>Escala ampliada d'estat de discapacitat de Kurtzke (EDSS, Expanded Disability Status Scale)<sup>10,23</sup></b>	Es basa en un examen neurològic estandarditzat i focalitzat en els símptomes que apareixen habitualment a l'EM. La puntuació varia de 0,0 (normal) a 10,0 (mort a causa de l'EM). L'escala permet la quantificació de la incapacitat i assignar una puntuació funcional segons l'afectació de diferents sistemes: piramidal, cerebel·lós, sensorial, visual, intestinal o de la bufeta i cerebral (vegeu l'annex 3).
<b>Escala Multiple Sclerosis Functional Composite Score (MSFC)<sup>10,24</sup></b>	Inclou mesures quantitatives (escales) de 3 dimensions clíniques: el test dels 25 peus (T25W), que avalua la funció motora dels membres inferiors; el test dels 9 punters (9-HPT), que avalua la coordinació de moviments de les extremitats superiors; i el test PASAT ( <i>Paced auditory serial addition test</i> ), que avalua la funció cognitiva.  Per estandarditzar la puntuació de cada escala, s'utilitza el <i>Z-score</i> , que és el nombre de desviacions estàndards que la puntuació del pacient es troba per sobre o per sota de la mitjana de la població de referència. Els valors negatius indiquen empitjorament en les funcions i els positius millora.
<b>Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS)<sup>25</sup></b>	Escala que avalua la gravetat de l'EM comparant la puntuació de l'EDSS del pacient amb la distribució de l'EDSS dels pacients amb un temps similar d'evolució de la malaltia.  Rang: 0 (progressió lenta) – 10 (progressió ràpida).
<b>Test dels 9 punters (9-HPT, 9-Hole Peg Test)<sup>26</sup></b>	El 9-HPT és una prova estandarditzada que mesura de forma quantitativa la funcionalitat de les extremitats superiors. Consisteix a mesurar el temps que el pacient tarda en introduir i retirar 9 clavilles en 9 forats. La prova es realitza dues vegades amb cada braç i es calcula la mitjana de temps.  Valors superiors a 33,3 segons indiquen una alteració greu de la funcionalitat de les extremitats superiors.
<b>Symbol-Digit Modalities Test (SDMT)<sup>27</sup></b>	Avalua la funció cognitiva, concretament, la velocitat de processament i la memòria de treball. El pacient examina una llista de 9 símbols que estan etiquetats amb números de l'1 al 9. Durant 90 segons ha de substituir una sèrie de símbols pel número corresponent i ha de respondre verbalment. La puntuació es correspon amb la suma de les substitucions fetes correctament.
<b>Multiple Sclerosis Walking Score (MSWS-12)<sup>25</sup></b>	Puntuació que avalua la capacitat subjectiva del pacient per caminar, córrer o saltar. Consisteix en un qüestionari de 12 preguntes que valora en quin grau la malaltia va afectar determinades activitats en les últimes dues setmanes.  Rang: 0 (mínima discapacitat) – 100 (màxima discapacitat).
<b>Variables utilitzades als assaigs</b>	
<b>Progressió de la discapacitat confirmada als 3 mesos (PDC-3m)<sup>10</sup></b>	<u>Progressió de la discapacitat:</u> augment > 1,0 punts de l'EDSS en pacients amb EDSS basal de 3,0 a 5,0 o augment > 0,5 punts en pacients amb EDSS basal de 5,5 a 6,5.  L'EDSS era calculat per un avaluador de l'EDSS independent cada 3 mesos o en cas de sospita de brotada. La progressió es confirmava si l'augment d'EDSS es mantenia després de 3 mesos.  La primera detecció de l'augment d'EDSS podia tenir lloc en les visites de seguiment programades o en visites no programades. La confirmació, en canvi, es produïa en visites programades i en absència de brotades.  Brotada: consisteix en l'aparició de nous símptomes neurològics o l'empitjorament dels símptomes preexistents, no associats a febre o infecció, com a mínim de 24 hores de durada i que va precedir d'un interval de ≥ 30 dies d'estabilitat o millora neurològica.

<b>Empitjorament de <math>\geq 20\%</math> en el test dels 25 peus (T25W) confirmat als 3 mesos</b> <sup>10,28</sup>	<p><b>T25W:</b> consisteix a registrar el temps (en segons) que tarda el pacient en recorre 25 peus (7,62 metres). El resultat és la mitjana de temps (en segons) de realitzar 2 cops la prova.</p> <p>Valors màxims aproximats en una persona sana (edat 20-79 anys): homes: 3-3,9 segons; dones: 3,1-4,4 segons.</p> <p>L'empitjorament <math>\geq 20\%</math> respecte del T25W basal s'havia de mantenir durant 3 mesos per considerar-se un empitjorament confirmat.</p>
<b>Taxa anualitzada de brotades (TAB)</b> <sup>10</sup>	<p>Nombre total de brotades confirmades dividit pel nombre de pacients-any.</p> <p><b>Brotades confirmades:</b> aquelles que presenten una de les característiques següents: augment de <math>\geq 0,5</math> punts en l'EDSS, augment d'1 punt en dos sistemes funcionals de l'EDSS o augment de 2 punts en un sistema funcional de l'EDSS.</p>

EM: esclerosi múltiple.

Durant els 3 anys de fase cega, es realitzava cada 3 mesos una avaluació de l'EDSS i del T25W i una RM anual.

### Característiques dels pacients inclosos

Els criteris d'inclusió i exclusió de l'estudi pivot s'especifiquen en la taula 5. En general, les característiques basals demogràfiques i de la malaltia estaven ben balancejades entre els grups de tractament.

Taula 7. Característiques basals dels pacients inclosos a l'estudi EXPAND<sup>10</sup>

	EXPAND (N = 1651)	
	SIPONIMOD (N = 1105)	PLACEBO (N = 546)
<b>Edat (anys)</b> , mitjana (DE)	48 (7,84)	48,1 (7,94)
<b>Sexe</b> , n dones (%)	669 (60,5)	323 (59,2)
<b>Raça blanca</b> , n (%)	1.050 (95)	513 (94)
<b>Pes (kg)</b> , mitjana (DE)	71,53 (15,685)	71,49 (16,005)
<b>Anys des del diagnòstic</b> , mitjana (DE)	12,88 (7,912)	12,11 (7,484)
<b>Anys des de l'inici de símptomes</b> , mitjana (DE)	17,12 (8,385)	16,23 (8,234)
<b>Anys des de la conversió a EMSP</b> , mitjana (DE)	3,85 (3,609)	3,56 (3,284)
<b>Nombre brotades últims 2 anys</b> , mitjana (DE)	0,7 (1,20)	0,7 (1,16)
<b>Mesos des de la brotada més recent</b> , mitjana (DE)	61,75 (61,527)	54,25 (55,326)
<b>Puntuació EDSS</b> , mitjana (DE)	5,43 (1,076)	5,41 (1,026)
<b>&lt; 4,5</b> , n (%)	318 (28,7)	150 (27,5)
<b>5,0-5,5</b> , n (%)	165 (14,9)	100 (18,3)
<b>6,0-6,5</b> , n (%)	620 (56,1)	295 (54)
<b>&gt; 6,5</b> , n (%)	2 (0,2)	1 (0,2)

	EXPAND (N = 1651)	
	SIPONIMOD (N = 1105)	PLACEBO (N = 546)
<b>Puntuació MSSS</b> , mitjana (DE)	5,83 (1,869)	5,95 (1,808)
<b>T25W (segons)</b> , mitjana (DE)	17,08 (20,829)	16 (22,101)
<b>9-HPT (segons)</b> , mitjana (DE)	34,05 (18,265)	34,52 (19,869)
<b>Puntuació SDMT oral</b> , mitjana (DE)	38,9 (13,99)	39,6 (13,34)
<b>Nombre de lesions RGd</b> , mitjana (DE)	0,9 (3,55)	0,7 (3,55)
<b>0</b> , n (%)	833 (75,4)	415 (76)
<b>≥ 1</b> , n (%)	237 (21,4)	114 (20,9)
<b>Volum de les lesions a T2 (mm<sup>3</sup>)</b> , mitjana (DE)	15.631,8 (16.267,91)	14.694 (15.619,84)
<b>Volum cerebral normalitzat (ml)</b> , mitjana (DE)	1.422 (86,23)	1.424,5 (87,59)
<b>Tractament previ amb TMM</b> , n (%)	860 (77,8)	432 (79,1)
INFbeta-1a	448 (40,5)	240 (44)
INFbeta-1b	315 (28,5)	138 (25,3)
Acetat de glatiràmer	285 (25,8)	157 (28,8)
Natalizumab	76 (6,9)	35 (6,4)

9-HPT: test dels 9 punters; DE: desviació estàndard; EDSS: escala ampliada d'estat de discapacitat de Kurtzke; EMSP: esclerosi múltiple secundària progressiva; INF: interferó; MSSS: *Multiple Sclerosis Severity Score*; RGd: lesions realçades amb gadolíni; SDMT: *Symbol-Digit Modalities Test*; T25W: Test dels 25 peus; TMM: teràpia modificadora de la malaltia.

## Resultats

En la taula 8 es reflecteixen els resultats de la variable principal i de les secundàries clau més rellevants de l'estudi pivot EXPAND.

Taula 8. Resultats de l'estudi pivot EXPAND en les variables primària i secundàries clau

VARIABLE PRIMÀRIA		
	Siponimod (N = 1096)	Placebo (N = 545)
<b>Progressió de la discapacitat confirmada als 3 mesos (PDC-3m)</b> , n (%)	288 (26,3)	173 (31,7)
	HR 0,79 (IC 95% 0,65-0,95) p = 0,0134	
VARIABLES SECUNDÀRIES CLAU		
	Siponimod (N = 1087)	Placebo (N = 543)
<b>Empitjorament ≥ 20% en el test dels 25 peus (T25W) confirmat als 3 mesos</b> , n (%)	432 (39,7)	225 (41,4)
	HR 0,94 (IC 95% 0,80-1,10) p = 0,4398	

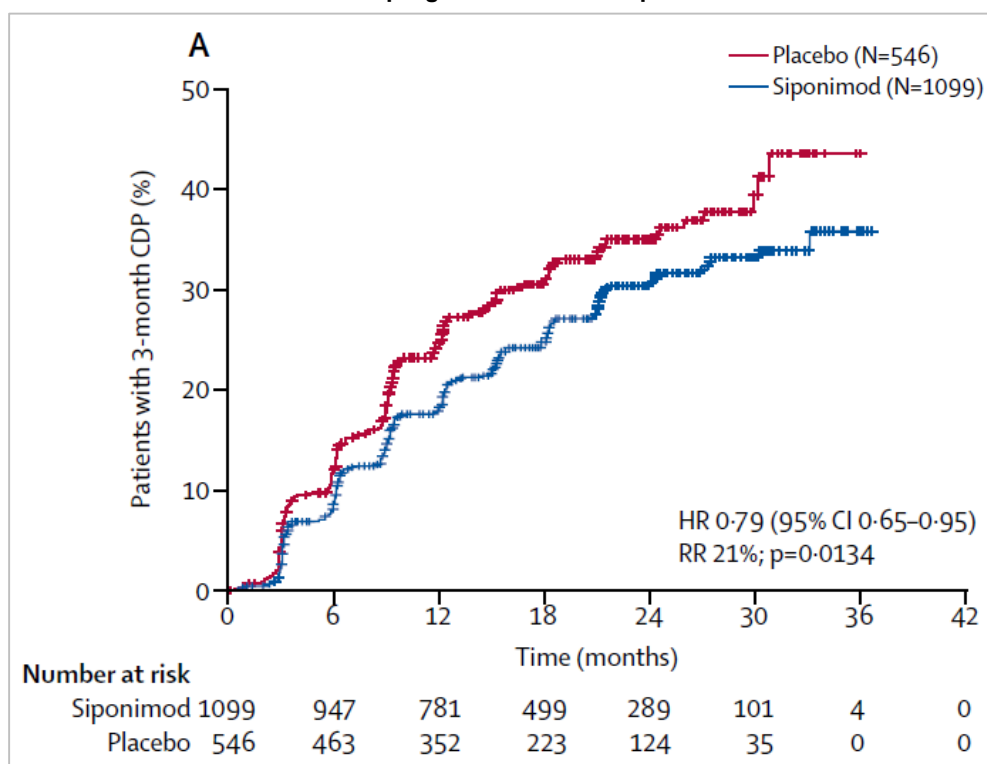
Canvi en el volum total de les lesions a T2, mitjana ajustada (DE)	Siponimod (N = 995)	Placebo (N = 495)
<b>12 mesos</b>	204,9 (67,47)	818 (87,29)
Diferència (IC 95%)	- 613,1 (-800,2 a -426)	
<b>24 mesos</b>	162,9 (73,90)	940,4 (97,20)
Diferència (IC 95%)	- 777,5 (-990,6 a -564,4)	

DE: desviació estàndard; HR: quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); IC: interval de confiança.

A la figura 1 es mostra el percentatge de pacients amb PDC-3m en funció del temps. El 25% dels pacients va presentar PDC-3m després de 541 dies de tractament amb siponimod (IC 95%: 455-627) i de 363 dies (IC 95%: 281-457) de tractament amb placebo, una diferència aproximada de 6 mesos.<sup>10</sup>

El 81,82%, 69,39% i 64,17% dels pacients tractats amb siponimod no van presentar PDC-3m durant el primer, segon i tercer any de tractament, respectivament, en comparació amb el 75,32%, 65,03% i 56,41% dels tractats amb placebo, sense que es pugui inferir significació estadística.<sup>10</sup>

Figura 1. Resultats de l'estudi EXPAND en la progressió de la discapacitat confirmada als 3 mesos<sup>21</sup>



CDP: progressió de la discapacitat confirmada; CI: interval de confiança; HR: quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); RR: risc relatiu.

En la majoria d'anàlisis de sensibilitat de la variable principal, els resultats van ser consistents amb els presentats a la taula 8. Tanmateix, en l'anàlisi que exclou els pacients amb una potencial pèrdua del cegament, resultant en una n = 1.432 pacients, es va obtenir un quocient de riscos instantanis (*hazard ratio* [HR]) de 0,85 (IC 95% 0,69-1,05) (vegeu la validesa interna).<sup>10</sup>

La variable secundària clau empitjorament de  $\geq 20\%$  en el test dels 25 peus (T25W) confirmat als 3 mesos no va aconseguir significació estadística. L'altra variable secundària clau, canvi en el volum total de les lesions a T2, s'anализava jeràrquicament i no es va poder inferir significació estadística. Les variables secundàries addicionals es van avaluar amb significança nominal, sense correcció per multiplicitat o proves jeràrquiques.

En la taula 9 es recullen els resultats d'altres variables secundàries de l'estudi pivot.

**Taula 9. Resultats de l'estudi EXPAND en altres variables secundàries**

<b>VARIABLES SECUNDÀRIES</b>		
<b>Progressió de la discapacitat confirmada als 6 mesos (PDC-6m), n (%)</b>		
<b>Siponimod (N = 1096)</b>	218 (19,89)	HR 0,74 (IC 95% 0,60-0,92) <i>p</i> = 0,0058*
<b>Placebo (N = 545)</b>	139 (25,50)	
<b>Taxa anualitzada de brotades (TAB), (IC 95%)</b>		
<b>Siponimod (N = 1099)</b>	0,071 (0,055-0,092)	<i>p</i> < 0,0001*
<b>Placebo (N = 546)</b>	0,160 (0,123-0,207)	
<b>Pacients sense lesions RGd a T1, n (%)</b>	12 mesos	24 mesos
<b>Siponimod</b>	N = 1019 954 (93,6)	N = 622 593 (95,3)
<b>Placebo</b>	N = 507 391 (77,1)	N = 304 250 (82,2)
<b>Pacients sense lesions hiperintenses noves o augmentades a T2, n (%)</b>	12 mesos	24 mesos**
<b>Siponimod</b>	N = 1023 636 (62,2)	N = 626 493 (78,8)
<b>Placebo</b>	N = 509 235 (46,2)	N = 304 154 (50,7)

HR: quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); IC: interval de confiança; RGd: lesions realçades amb gadolini.

\**p* nominal.

\*\*Respecte als 12 mesos.

El percentatge de pacients sense PDC-6m després de 12, 24 i 36 mesos d'iniciar el tractament va ser, respectivament, 86,51%, 76,41% i 75,27% amb siponimod i 78,30%, 71,48% i 70,07% amb placebo.<sup>10</sup>

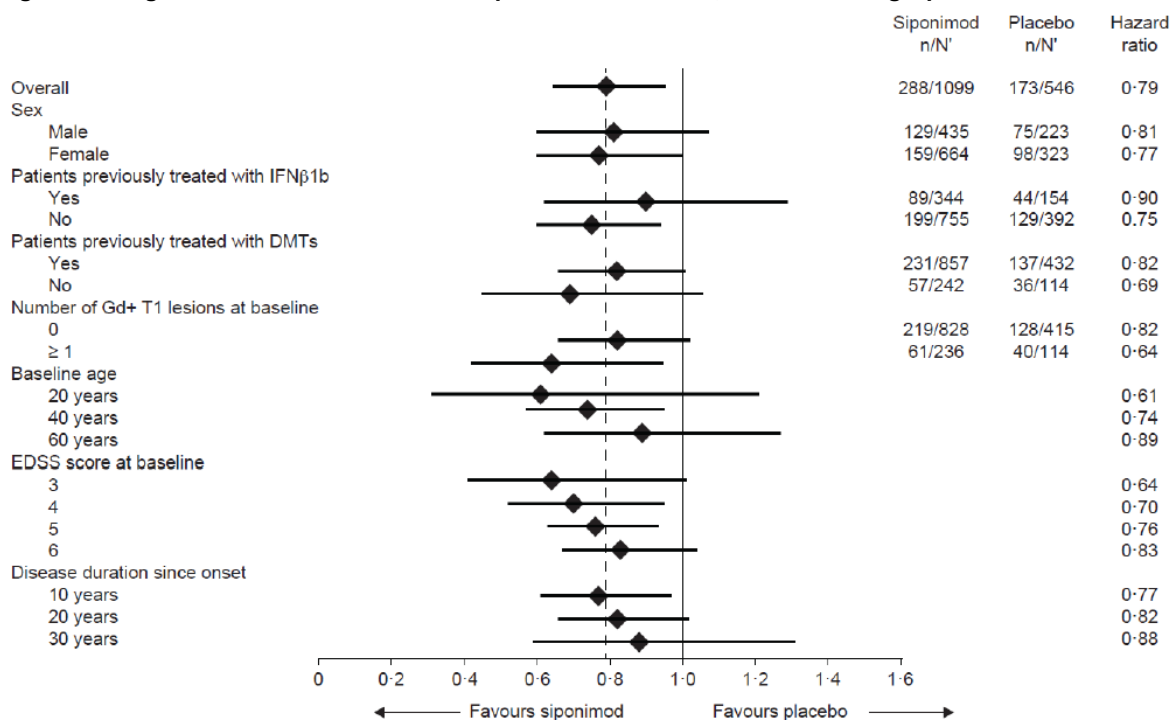
No es van trobar diferències en l'escala MSWS-12 que avalua la capacitat de deambulació entre els dos tractaments ni en la resta de variables exploratòries relacionades amb la qualitat de vida als 24 mesos. Respecte a la funció cognitiva, no es va produir un empitjorament en la puntuació de l'escala SDMT amb siponimod als 12 i 24 mesos, mentre que en el grup placebo es va observar un empitjorament tant als 12 com als 24 mesos, tot i que no es pot confirmar la significació estadística.<sup>10</sup>



El 12,4% dels pacients tractats amb siponimod i el 19,7% dels tractats amb placebo van discontinuar el tractament per manca d'eficàcia o per progressió de la malaltia.<sup>10</sup>

L'estudi EXPAND va incloure una anàlisi de subgrups predefinida per a la variable principal en funció de l'activitat de la malaltia i una anàlisi no predefinida d'altres subgrups. Cap dels subgrups estava estratificat i l'anàlisi no tenia poder suficient com per detectar interaccions entre els tractaments i els subgrups. El resultat d'aquestes anàlisis es descriuen a la figura 2.

**Figura 2. Progressió confirmada de la discapacitat als 3 mesos, anàlisi de subgrups**



DMTs: tractaments modificadors de la malaltia; EDSS: escala ampliada d'estat de discapacitat de Kurtzke; Gd+: lesions realçades amb gadolini; IFNβ1b: interferó beta-1b; N: nombre de pacients en el subgrup; n: nombre de pacients amb progressió de la discapacitat.

## 5.2. Altres fàrmacs aprovats en EMSP o EMR

### Amb la indicació d'EMSP activa amb brotades:

#### - Interferó beta-1b

L'eficàcia i seguretat d'INFbeta-1b es va avaluar en un assaig clínic aleatoritzat, multicèntric, amb doble cegament i controlat amb placebo que va incloure pacients diagnosticats d'EMSP amb EDSS basal entre 3 i 6,5. L'edat mitjana dels pacients inclosos va ser de 41 anys, el 61% eren dones, amb una durada mitjana de la malaltia de 13 anys, un temps mitjà des del diagnòstic de 2,1 anys, una puntuació mitjana de l'EDSS basal de 5,1 punts i el 30% no havia presentat cap brotada durant els últims 2 anys. Es van aleatoritzar 718 pacients a rebre INFbeta-1b 8 MUI sc cada 48 hores (n = 360) o placebo (n = 358) durant 3 anys. La variable principal va ser la progressió de la discapacitat confirmada als 3 mesos (augment ≥ 1 punt en l'escala EDSS o ≥ 0,5 punts si EDSS basal 6,0 o 6,5). El tractament amb INFbeta-1b va aconseguir incrementar el temps fins a progressió de la discapacitat de forma estadísticament significativa (p = 0,0048): el 38,9% dels pacients tractats amb INFbeta-1b va presentar progressió de la discapacitat respecte del 49,8% dels pacients tractats amb placebo, la qual cosa representa una reducció relativa del

21,7% en la proporció de pacients amb progressió. La taxa de brotades també va ser inferior en el grup tractat amb INFbeta-1b (0,64 amb placebo i 0,44 amb INFbeta-1b,  $p = 0,002$ ).<sup>29</sup>

Es disposa d'un altre assaig aleatoritzat, multicèntric, amb doble cegament i controlat amb placebo, de 3 anys de durada, que va incloure pacients dels Estats Units i Canadà diagnosticats d'EMSP amb un EDSS basal entre 3 i 6,5 que s'aleatoritzaven a rebre tractament amb INFbeta-1b 250 µg/48 h sc ( $n = 317$ ) o 160 µg/m<sup>2</sup>/48 h sc ( $n = 314$ ) o placebo ( $n = 308$ ). Els pacients inclosos presentaven una edat mitjana de 46,8 anys, amb un temps mitjà des del diagnòstic d'EMSP de 4 anys, una puntuació a l'escala EDSS mitjana de 5,1 i el 56% no havia presentat cap brotada durant els últims 2 anys. La variable principal va ser la progressió de la discapacitat confirmada als 6 mesos (augment  $\geq 1$  punt en l'escala EDSS o  $\geq 0,5$  punts si EDSS basal 6,0 a 6,5). No hi va haver una diferència significativa en el temps fins a la progressió confirmada amb EDSS entre els pacients tractats amb placebo i qualsevol dels grups de tractament amb INFbeta-1b. Els pacients inclosos en aquest estudi tenien una malaltia en general menys activa, amb una proporció més elevada de pacients que no havien presentat brotades en els últims 2 anys que en l'altre estudi.<sup>30</sup>

#### Amb la indicació d'EMR:

Per als següents fàrmacs no es van dissenyar estudis que només incloguessin pacients amb EMSP i les dades d'eficàcia i seguretat provenen de subgrups de pacients en EMR, excepte en el cas de l'INFbeta-1a, on sí que es van realitzar estudis en pacients amb EMSP sense resultats significatius:

##### - Interferó beta-1a

Es disposa de tres assaigs clínics on es comparaven diferents dosis d'INFbeta-1a (22 µg/72 h sc, 44 µg/72 h sc, 22 µg/setmana sc o 60 µg/setmana im) enfront de placebo en pacients diagnosticats d'EMSP amb un EDSS entre 3 i 6,5. En cap d'aquests 3 assaigs es van trobar diferències estadísticament significatives en la progressió de la discapacitat entre els diferents grups de tractament.<sup>31-33</sup>

L'eficàcia i seguretat d'INFbeta-1a en EMR es va avaluar en un assaig clínic aleatoritzat, amb doble cegament i controlat amb placebo, que va incloure pacients diagnosticats d'EMR, caracteritzada per la presència de  $\geq 2$  brotades en els últims 3 anys o  $\geq 1$  brotada durant l'any previ a la inclusió a l'assaig si la durada de la malaltia era  $< 3$  anys. Es van aleatoritzar 301 pacients a rebre INFbeta-1a 30 µg im cada setmana o placebo im durant 2 anys. Tots els pacients presentaven una puntuació EDSS basal entre 1,0 i 3,5. La variable principal era la progressió de la discapacitat confirmada als 6 mesos (definida com a l'increment  $\geq 1$  punt en l'escala EDSS). El percentatge acumulat de pacients que van desenvolupar progressió de la discapacitat confirmada en finalitzar els dos anys de l'estudi va ser del 35% en el grup tractat amb placebo i del 22% en els pacients tractats amb INFbeta-1a ( $p = 0,024$ ). També es va observar una reducció en la taxa anualitzada de brotades a favor del grup tractat amb INFbeta-1a. Aquesta reducció es va observar després de  $> 1$  any de tractament.<sup>34</sup>

##### Ocrelizumab:

Ocrelizumab es va avaluar en els estudis OPERA-I (NCT01247324) i OPERA-II (NCT01412333), dos estudis fase III, aleatoritzats, amb doble cegament que comparava l'ús d'ocrelizumab 600 mg cada 24 setmanes respecte a INFβ1a 44 µg 3 cops per setmana en pacients amb EMR. Durant l'aleatorització no es va determinar si els pacients inclosos presentaven un curs d'EMRR

o d'EMSP, aquesta determinació es va dur a terme retrospectivament basat en una anàlisi *post hoc* i es va estimar que entre l'1,9% i el 10,2% dels pacients podrien ser potencialment EMSP.<sup>35</sup> L'EMSP es va definir de dues maneres: per una banda, pacients amb progressió de la discapacitat confirmada independentment de les brotades, a qui es va establir un nou EDSS basal i es va realitzar el T25W i el 9-HPT. Per altra banda, pacients amb un EDSS basal  $\geq 4$  amb una puntuació en l'apartat de funcions piramidals  $\geq 2$  i que presentessin progressió de la discapacitat independentment de les brotades. En els dos casos es va observar una disminució del 24% i del 22%, respectivament, del risc per a la progressió de la discapacitat confirmada als 3 mesos ( $p = 0,0098$ ) i 24 setmanes ( $p = 0,0456$ ).<sup>36</sup>

Cladribina:

A l'estudi ONWARD (NCT00436826), un estudi fase II, aleatoritzat, amb cegament doble i controlat amb placebo, de 96 setmanes de durada, que va incloure pacients amb EMR amb l'objectiu d'avaluar la seguretat de cladribina. Només es van incloure 24 pacients amb EMSP, 17 van rebre tractament combinat de cladribina 3,25 g/kg i INF $\beta$  i 7 pacients van rebre INF $\beta$  combinat amb placebo. No es van observar diferències en la progressió sostinguda de la discapacitat entre els dos grups de tractament. El tractament amb cladribina va produir una reducció del nombre mitjà de les lesions realçades amb gadolini a T1 ( $0,13 \pm 0,55$  vs.  $0,67 \pm 2,00$  amb placebo) i en el nombre mitjà de lesions T2 actives ( $0,29 \pm 0,52$  vs.  $0,59 \pm 1,66$ ).<sup>37</sup>

## 6. Avaluació de la seguretat

### 6.1. Esdeveniments adversos

Les dades de seguretat de siponimod provenen de dos estudis controlats amb placebo: l'estudi EXPAND en pacients amb EMSP (part cega i part oberta d'extensió) i l'estudi A2201, amb el seu estudi d'extensió, en pacients amb EMRR.<sup>10</sup>

En total, 1.784 pacients amb EM van rebre com a mínim una dosi de siponimod (la dosi varia de 0,25 a 10 mg un cop al dia), dels quals 1.737 van rebre almenys una dosi de siponimod 2 mg (la dosi aprovada) o dosis superiors (2 mg: 1.148 pacients; 10 mg: 50 pacients).<sup>10</sup>

A l'estudi EXPAND, la mitjana de temps d'exposició a la medicació d'estudi va ser similar entre els dos grups de tractament (18,54 mesos siponimod; 18,04 mesos placebo), però l'exposició acumulada va ser superior per a siponimod (1.673,8 pacients any vs. 809,1 pacients any) degut a una aleatorització 2:1.<sup>10</sup>

La mediana de la durada de l'exposició a siponimod a l'estudi A2201 va ser de 63,6 mesos ( $> 5$  anys) i, tot i que la indicació del tractament era diferent (EMRR), aporta informació sobre la seguretat i tolerabilitat de siponimod a llarg termini.<sup>10</sup>

La incidència d'esdeveniments adversos (EA) va ser superior en el grup de pacients tractats amb siponimod (taula 10) i va ser superior quan s'utilitzaven dosis més elevades del fàrmac.<sup>10</sup>

Taula 10. Freqüència d'EA en la població combinada dels estudis EXPAND i A2201

ESDEVENIMENTS ADVERSOS	SIPONIMOD 2 mg, n (%) N = 1.148	PLACEBO, n (%) N = 607
<b>EA totals</b>	1.029 (89,6)	495 (81,5)
<b>Discontinuacions per EA</b>	92 (8)	30 (4,9)
<b>EA greus</b>	193 (18,8)	74 (12,2)
- Grau 4	22 (1,9)	7 (1,2)
- Grau 3	84 (7,3)	35 (5,8)
- Grau 2	57 (5)	20 (3,3)
- Grau 1	30 (2,6)	12 (2)
<b>Morts</b>	2 (0,2)	3 (0,5)

EA: esdeveniments adversos.

Els EA notificats amb una major freqüència amb siponimod que amb placebo van ser: cefalea (15% vs. 13%), hipertensió (11% vs. 7%), mareig (7% vs. 5%), nàusees (7% vs. 4%), increment d'ALT (6% vs. 1%) i bradicàrdia (5% vs. 3%).<sup>10</sup>

Les reaccions adverses (RA) de siponimod més freqüents ( $\geq 1/10$ ) segons fitxa tècnica són: cefalea (15 %) i hipertensió (HTA) (12,6%). Altres RA freqüents ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) són: infecció per herpes zòster, nevus melanocític, limfopènia, mareig, convulsions, tremolor, edema macular, bradicàrdia, bloqueig auriculoventricular (BAV) de primer i segon grau, nàusees, diarrea, dolor en una extremitat, edema perifèric i astènia.<sup>16</sup>

En referència al genotip de CYP2C9, la incidència d'EA va ser diferent en funció de si els pacients eren metabolitzadors pobres i intermedis (CYP2C9\*2\*3, \*1\*3) o metabolitzadors extensius (CYP2C9\*1\*1, \*1\*2, \*2\*2) (taula 11).<sup>10</sup>

Taula 11. Incidència d'EA en funció del genotip de CYP2C9 (estudis EXPAND i A2201) <sup>10</sup>

Esdeveniments adversos	Metabolitzadors extensius n (TI)		Metabolitzadors pobres i intermedis n (TI)	
	Siponimod 2 mg N = 968	Placebo N = 523	Siponimod 2 mg N = 176	Placebo N = 83
<b>EA totals</b>	868 (259,2)	429 (192,7)	158 (247,8)	65 (141,9)
<b>Fatiga</b>	83 (5,9)	46 (6,5)	21 (9)	10 (10,3)
<b>Edema perifèric</b>	39 (2,7)	13 (1,8)	10 (4,2)	1 (0,9)
<b>Trastorns psiquiàtrics</b>	142 (10,6)	79 (11,7)	28 (12,4)	9 (8,7)
<b>Depressió</b>	39 (2,7)	29 (4)	12 (4,9)	3 (2,8)

EA: esdeveniments adversos; TI: taxa d'incidència per cada 100 pacients i any.

## Esdeveniments adversos d'interès

### Infeccions:

La incidència d'infeccions va ser similar en els dos grups de tractament, i les més freqüents van ser: nasofaringitis (13,4% siponimod; 14,3% placebo), infecció del tracte urinari (11,8% siponimod; 13,7% placebo) i infecció del tracte respiratori superior (8,3% siponimod; 7,9% placebo). Tanmateix, es van notificar més casos d'infecció per herpes zòster en els pacients tractats amb siponimod (2,5 %) que amb placebo (0,7 %).<sup>10,16</sup>

Altres infeccions menys freqüents van ser: meningitis per herpes zòster, encefalitis viral, sèpsia, xoc sèptic, pneumònia, pielonefritis, pielonefritis crònica, cel·lulitis i dues infeccions respiratòries greus. No es va produir cap leucoencefalitis multifocal progressiva (LMP), però es va notificar un cas de meningitis criptocòccica en la fase d'extensió de l'estudi EXPAND.<sup>10,16</sup>

### Limfopènia:

Siponimod va provocar una reducció dosiddependent del 20-30% sobre el recompte de limfòcits a conseqüència de la retenció reversible d'aquests en els teixits limfoides. Aquesta reducció va tenir lloc al voltant del dia 28 després d'iniciar el tractament amb siponimod 2 mg o 10 mg i es va mantenir constant durant tot el tractament.<sup>10</sup> El 98,7% dels pacients inclosos a la fase d'extensió dels dos assaigs va presentar recomptes de limfòcits per sota del valor normal. Aquests valors van recuperar la normalitat després de 10 dies de la interrupció del tractament.<sup>10</sup>

El 3 i el 10% dels pacients tractats amb siponimod durant la fase cega i la fase d'extensió oberta, respectivament, dels dos assaigs van presentar limfopènia greu, tot i que això no es va traduir en un augment de les infeccions.<sup>10</sup>

Durant l'estudi EXPAND, es va dur a terme una reducció de dosi (1 mg cada 24 hores) en els pacients que presentaven un recompte de limfòcits  $< 0,2 \times 10^9/l$ , independentment de si recuperaven el valor normal de limfòcits. Si, tot i això, el recompte es mantenia  $\leq 0,2 \times 10^9/l$ , s'interrompia el tractament i només es reiniciava si  $> 0,6 \times 10^9$  limfòcits/l.<sup>10</sup>

### Edema macular:

L'1,7% dels pacients tractats amb siponimod va presentar edema macular, respecte del 0,2% dels tractats amb placebo. Es va notificar com a EA greu en 3 pacients (grup siponimod). Aquest EA va aparèixer principalment després de 3-4 mesos i va millorar o desaparèixer amb la interrupció del tractament.<sup>10,16</sup>

### Afectació cardiovascular:

Siponimod redueix la freqüència cardíaca (FC) i pot provocar bradiarrítmia, principalment a l'inici del tractament. La proporció de pacients que va presentar bradicàrdia va ser superior amb siponimod que amb placebo (7,4% vs. 2,9%), tot observant-se el descens màxim de la FC a les 0-8 hores postdosi i durant els primers 7-10 dies després d'iniciar el tractament. L'1,6% dels pacients va presentar BAV de primer o segon grau o allargament de l'interval QT.<sup>10</sup>

Durant el primer any de tractament amb siponimod es va observar un increment lleuger de la pressió arterial, que sembla ser dosiddependent. El nombre de pacients amb HTA va ser superior amb siponimod que en el grup control (12,6% vs. 9%). L'augment va ser màxim aproximadament al cap de 6 mesos de tractament i després es va estabilitzar.<sup>10,16</sup>

També es va observar un lleuger augment dels nivells de colesterol i triglicèrids en els pacients tractats amb siponimod 2 mg. Tot i que no va haver-hi un desequilibri significatiu en la incidència d'EA, la proporció de pacients amb nivells de colesterol total i triglicèrids per sobre del valor normal va ser superior amb siponimod (35,6% i 35,8%, respectivament) que amb placebo (23,9% i 29%, respectivament).<sup>10</sup>

No es van notificar EA tromboembòlics durant la fase controlada dels assaigs ni durant el tractament prolongat amb siponimod.<sup>10</sup>

#### Proves de funció hepàtica:

Es va observar una major freqüència d'elevació d'enzims hepàtics amb siponimod (11,3% vs. 3,1%), principalment per l'augment d'ALT, AST i GGT. Aquesta elevació es va produir aproximadament al cap de 6 mesos d'iniciar el tractament.<sup>16</sup> Els valors d'ALT van retornar als valors basals després d'1-3 mesos de discontinuar el tractament i no es va notificar cap cas d'hepatotoxicitat greu o fallida hepàtica.<sup>10</sup>

#### Neoplàsies:

La major part de les neoplàsies reportades consistien en tumors de la pell, amb una incidència similar entre siponimod 2 mg (1,3%) i placebo (1,3%), tot sent el més freqüent el carcinoma de cèl·lules basals. Es van diagnosticar 4 casos de melanoma amb siponimod respecte a cap amb placebo. No es van observar canvis en la incidència de neoplàsies durant les fases d'extensió dels dos assaigs.<sup>10</sup>

#### Convulsions:

Els casos de convulsions van ser més freqüents en els pacients que rebien siponimod respecte dels que rebien placebo (1,7% vs. 0,4%).<sup>16</sup>

#### Efectes respiratoris:

Als 3 i 6 mesos de tractament, els pacients tractats amb siponimod van presentar una reducció mitjana del VEF1 (volum expiratori forçat el primer segon) d'aproximadament 0,1 litres, sense que s'observés cap canvi en el grup control. Aquesta reducció no es va traduir en esdeveniments adversos clínicament significatius.<sup>16</sup>

#### **Esdeveniments adversos greus**

En els estudis EXPAND i A2201, 193 pacients (16,8%) que rebien siponimod 2 mg i 74 (12,2%) pacients del grup control van reportar EA greus, tot sent els més freqüents: infecció del tracte urinari (1,1% vs. 1%), carcinoma de cèl·lules basals (1% vs. 1%), augment ALT (0,9% vs. 0,3%), augment AST (0,4% vs. 0,2%), BAV de segon grau (0,4% vs. 0%), commoció cerebral (0,4% vs. 0%) i depressió (0,4% vs. 0,3%).<sup>10</sup>

Altres EA greus reportats van ser: infecció per herpes zòster, meningitis, encefalitis viral, sèpsia, xoc sèptic, pneumònia, pielonefritis, pielonefritis crònica, cel·lulitis, infeccions del tracte respiratori superior, síncope, bradicàrdia, bloqueig de branca esquerra, increment d'enzims hepàtics, hepatotoxicitat, increment de bilirubina i hepatitis E.<sup>10</sup>

## Morts

Es van reportar 18 morts, de les quals 8 es van produir durant el període controlat amb placebo dels assaigs EXPAND i A2201 (4 amb siponimod i 4 amb placebo). La causa de la mort en els 4 pacients que rebien siponimod va ser: insuficiència cardíaca aguda, suïcidi, sèpsia urinària i melanoma maligne. En els pacients que rebien placebo, la causa va ser: ictus hemorràgic, adenocarcinoma pulmonar, càncer gàstric i un cas de causa desconeguda. Les morts per insuficiència cardíaca aguda i melanoma maligne es van considerar relacionades amb el tractament per part de l'investigador o investigadora.<sup>10</sup>

Durant la fase d'extensió es van notificar 7 morts més per: lesió cranioencefàlica, esclerosi lateral amiotròfica, paràlisi cerebral, pneumònia, xoc sèptic i dos casos de causa desconeguda. La mort per pneumònia va ser considerada relacionada amb el tractament per part de l'investigador o investigadora.<sup>10</sup>

## Discontinuacions per esdeveniments adversos

El percentatge de pacients que va discontinuar el tractament va ser superior amb siponimod 2 mg (8%) que amb placebo (4,9%). Els principals EA relacionats amb les discontinuacions van ser: increment d'ALT (0,5%), edema macular (1%), BAV de segon grau (0,4%), bradicàrdia (0,3%) i mareig (0,3%).<sup>10</sup>

El 6,8% dels pacients que rebien siponimod va interrompre temporalment el tractament per EA, respecte del 2,8% en el grup control. Els principals motius van ser: edema macular, infecció per herpes zòster, increment d'ALT i vòmits.<sup>10</sup>

## 6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

*Es recomana consultar la fitxa tècnica per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.*

### Contraindicacions<sup>16</sup>

- Hipersensibilitat a siponimod o al cacauet, la soja o algun dels excipients.
- Síndrome d'immunodeficiència.
- Antecedents d'LMP o meningitis criptocòccica.
- Processos cancerígens actius.
- Insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C).
- Història recent (últims 6 mesos) d'infart de miocardi (IAM), angina inestable, accident cerebrovascular, atac isquèmic transitori (AIT), insuficiència cardíaca (IC) descompensada que requereix tractament hospitalari o IC de classe III/IV segons la New York Heart Association (NYHA).
- Antecedents de BAV de segon grau Mobitz tipus II, BAV de tercer grau o síndrome de disfunció sinusal, si no porta marcapassos.
- Homozigosi pel genotip CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3).
- Embaràs i dones en edat fèrtil que no utilitzen un mètode anticonceptiu efectiu.



## Precaucions<sup>16</sup>

Afectació del sistema immunitari:

- Siponimod redueix de forma dosiddependent el recompte de limfòcits perifèrics en un 20-30% dels valors basals, fet que pot augmentar el risc d'infeccions. Es recomana realitzar un recompte sanguini complet abans d'iniciar el tractament i fer seguiment periòdicament. Si es confirma un recompte absolut de limfòcits  $< 0,2 \times 10^9/l$ , es recomana reduir la dosi de siponimod a 1 mg/dia. Si, tot i això, el recompte es manté  $< 0,2 \times 10^9/l$ , s'ha d'interrompre el tractament fins a assolir un recompte absolut de limfòcits  $\geq 0,6 \times 10^9/l$ .

Edema macular:

- Es recomana fer una avaluació oftalmològica 3-4 mesos després d'iniciar el tractament amb siponimod. En els pacients que desenvolupin edema macular es recomana interrompre el tractament. La decisió de reiniciar o no el tractament amb siponimod després de la seva resolució ha de tenir en consideració els beneficis i riscos potencials per cada pacient en particular.
- Utilitzar amb precaució en pacients amb antecedents de diabetis *mellitus*, uveïtis o patologia retinal coexistent pel possible augment del risc de desenvolupar edema macular.

Afectació cardiovascular:

- L'inici del tractament amb siponimod pot produir una disminució transitòria de la FC. Aquesta disminució és màxima a les 3-4 hores d'administrar la primera dosi i pot arribar a comportar un descens de la FC de 5 a 6 bpm. L'inici del tractament també s'ha relacionat amb retards transitoris de la conducció auriculoventricular.
- Els pacients amb bradicàrdia sinusal (FC  $< 55$  bpm) o antecedents de BAV de primer o segon grau, IAM o IC de classe I/II de la NYHA han de restar en observació durant les 6 h posteriors a l'administració de la primera dosi. En aquests pacients es recomana realitzar un electrocardiograma abans de la primera dosi i en finalitzar el període d'observació.
- Siponimod no s'ha d'utilitzar en pacients amb antecedents de bradicàrdia simptomàtica o síncope recurrent, HTA no controlada o apnea del son no tractada greu, i només s'ha de considerar el tractament si els beneficis esperats superen els riscos potencials.
- A l'estudi EXPAND es van notificar més casos d'HTA amb siponimod que amb placebo. Es recomana controlar la pressió arterial de forma regular.

Afectació hepàtica:

- Es recomana disposar dels nivells de transaminases i bilirubina recents abans d'iniciar el tractament amb siponimod. L'ús d'aquest fàrmac s'ha associat a valors d'ALT i AST  $> 3$  vegades el límit superior de la normalitat (LSN). Es recomana precaució en pacients amb antecedents de malaltia hepàtica significativa.

Neoplasmes cutanis:

- A l'estudi EXPAND, el carcinoma de cèl·lules basals va ser el neoplasma més comú i es va notificar amb una incidència similar en els grups siponimod 2 mg (1,01%, 12 pacients) i placebo (1,23%, 7 pacients). Tanmateix, s'han notificat casos addicionals en pacients tractats amb siponimod amb una exposició major.
- També s'han notificat altres processos cancerígens cutanis (inclòs melanoma) en pacients tractats amb siponimod o altres moduladors d'S1P durant un llarg període de temps.
- Es recomana realitzar un examen dermatològic a tots els pacients que inicien el tractament i posteriorment cada 6 a 12 mesos, segons criteri clínic.



- Es recomana que els pacients tractats amb siponimod no s'exposin a la llum solar sense protecció. Tampoc poden rebre fototeràpia concomitant amb radiació UVB ni fotoquimioteràpia PUVA.

Síntomes neurològics o psiquiàtrics:

- Durant el desenvolupament amb siponimod no s'han detectat símptomes neurològics o psiquiàtrics inesperats, però amb l'ús d'altres moduladors d'S1P s'han descrit casos d'encefalopatia posterior reversible (SEPR).

Genotip CYP2C9:

- No s'ha d'utilitzar siponimod en pacients homozigòtics per CYP2C9\*3 (0,3-0,4% de la població), ja que poden presentar concentracions plasmàtiques de siponimod considerablement elevades. En pacients amb un genotip CYP2C9\*2\*3 (1,4-1,7% de la població) o CYP2C9\*1\*3 (9-12% de la població), la dosi de manteniment recomanada és 1 mg al dia.

Interrupció del tractament:

- S'ha de considerar la possibilitat d'exacerbació greu de la malaltia després de finalitzar el tractament amb siponimod. En el 90% dels pacients amb EMSP, el recompte de limfòcits recupera els valors normals durant els 10 dies posteriors a la interrupció del tractament.

Excipients:

- Els comprimits contenen lactosa. No utilitzar en pacients amb intolerància hereditària a galactosa, deficiència total de lactasa o problemes d'absorció de glucosa o galactosa.

### Interaccions<sup>16</sup>

- L'ús concomitant amb tractaments antineoplàstics, immunomoduladors o immunosupressors pot tenir efectes additius sobre el sistema immunitari.
- No es recomana iniciar el tractament amb siponimod després d'alemtuzumab excepte si els beneficis del tractament superen clarament el risc d'immunosupressió.
- Siponimod no ha demostrat cap efecte directe significatiu sobre l'allargament de l'interval QT, però no s'ha estudiat en pacients amb una prolongació de l'interval QT significativa ni en pacients en tractament amb fàrmacs que allarguen l'interval QT. No es recomana l'ús concomitant amb: antiarrítmics de classe Ia o III, antagonistes dels canals de calci o altres fàrmacs que redueixen la FC.
- Es recomana precaució quan s'inicia siponimod en pacients en tractament amb  $\beta$ -blocadors per l'efecte additiu de disminució de la FC. El tractament  $\beta$ -blocador es pot iniciar en pacients que reben dosis estables de siponimod.
- Durant el tractament amb siponimod i durant les 4 setmanes posteriors a la interrupció del tractament, no es recomana l'ús de vacunes de microorganismes vius atenuats. A més, la vacunació pot ser menys efectiva si s'administra durant el tractament amb siponimod. Es recomana interrompre el tractament des d'una setmana abans de la vacuna fins a 4 setmanes després.
- No es recomana l'ús concomitant amb inhibidors moderats del CYP2C9 i inhibidors moderats o potents del CYP3A4 (fluconazole), ja que poden provocar un augment significatiu en l'exposició al siponimod.

- S'ha de considerar el benefici de siponimod quan es combina amb inductors potents del CYP3A4 i inductors moderats del CYP2C9, independentment del genotip (carbamazepina); i amb inductors moderats del CYP3A4 en pacients amb el genotip CYP2C9\*1\*3 o \*2\*3 (modafinil). En aquests casos s'espera una reducció de l'exposició a siponimod de fins al 76% i 51%, respectivament.

### 6.3. Pla de gestió de riscos

Taula 12. Problemes de seguretat del Pla de gestió de riscos de siponimod<sup>10</sup>

<b>Riscos identificats</b>	Reactivació infecció pel virus varicel·la-zòster (VVZ). Meningitis criptocòccica. Bradiarítmia (inclosos defectes de la conducció) a l'inici del tractament. Edema macular.
<b>Riscos potencials</b>	Implicacions potencials en la seguretat a llarg termini en metabolitzadors pobres de CYP2C9. Reactivació d'infeccions virals cròniques (diferents de varicel·la-zòster), LMP i infeccions oportunistes diferents de la meningitis criptocòccica. Esdeveniments tromboembòlics. Malignitats. Toxicitat reproductiva. Síntomes o signes neurològics o psiquiàtrics inesperats.
<b>Informació pendent</b>	Seguretat en > 60 anys. Ús durant la lactància. Seguretat a llarg termini.

LMP: leucoencefalopatia multifocal progressiva.

*Es recomana consultar l'[EPAR](#) per obtenir més informació sobre el Pla de gestió de riscos, que inclou, a més dels problemes de seguretat, el Pla de farmacovigilància i les mesures de minimització de riscos.*

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

L'eficàcia i seguretat de siponimod en el tractament de l'EMSP s'ha avaluat en un assaig clínic pivot de fase III, aleatoritzat, multicèntric, amb doble cegament i controlat amb placebo (estudi EXPAND). Tot i que, en general, el disseny de l'estudi es considera adequat, aproximadament el 62% dels pacients inclosos van presentar desviacions del protocol (62,7% amb siponimod i 61% amb placebo).

Un dels principals motius d'aquestes desviacions va ser la falta de seguiment dels procediments de cegament i el dret d'accés incorrecte a la base de dades per part dels investigadors. En concret, 213 pacients es podrien haver vist afectats per una pèrdua del cegament en el tractament per part de l'avaluador o avaluadora de l'EDSS o de l'equip tractant principal. En l'anàlisi de la variable principal, incloent-hi només els 213 pacients on el cec es podria haver vist compromès, l'efecte aparent de siponimod va ser major que per a l'anàlisi global (HR 0,4 vs. 0,8). En 65 dels 213 pacients, es va considerar que l'avaluació de l'EDSS es podria haver vist afectada per la pèrdua del cegament. El CHMP va considerar que, tot i que no es podia descartar totalment un biaix, els resultats de la variable principal eren vàlids, ja que els arguments proporcionats reforcen que és poc probable que els resultats de subgrups dels pacients potencialment afectats es deguin únicament a un biaix sistemàtic per pèrdua de cegament i, si s'anализava excloent-hi els 65 pacients on l'EDSS podria estar compromès, el resultat de la variable principal seguia sent estadísticament significatiu (HR 0,80 [IC 95% 0,66-0,97]). En canvi, si s'exclouen els 213 pacients amb una potencial pèrdua del cegament, el resultat no és estadísticament significatiu (HR 0,85 [IC 95% 0,69-1,05]). Per altra banda, en una

de les inspeccions que es van realitzar durant l'assaig, es va detectar que s'havien corregit 4.010 valors d'EDSS (26,4%) i, en alguns casos, havia passat fins a 1,5 anys des de la visita real i la correcció del registre d'EDSS. Els resultats de RM van ser analitzats en un centre de lectura centralitzat i, per tant, la pèrdua de cegament potencial a causa d'accés inapropiat a base de dades no hauria d'haver afectat la robustesa d'aquests resultats.

Un altre motiu de desviació del protocol va ser la realització de procediments clau de forma diferent al protocol i l'incompliment dels criteris d'inclusió. El 39% dels pacients van ser inclosos a l'estudi a partir de la declaració escrita d'evidència de progressió de la discapacitat, que era un dels criteris d'inclusió. D'aquests, 170 pacients van ser aleatoritzats sense disposar encara de la declaració escrita, tot notificant-se com a desviació del protocol només en 96 casos. A més, 13 pacients van ser aleatoritzats sense cap evidència documentada de progressió. El CHMP va considerar que la fiabilitat de l'estudi no es veia afectada, ja que en l'anàlisi de sensibilitat de la variable principal que exclouia aquests 13 pacients els resultats estaven en línia amb els de l'anàlisi principal.

En relació amb el comparador utilitzat (placebo), aquest no es considera adequat, ja que es disposa de fàrmacs autoritzats per al tractament de l'EMSP o l'EMR com l'INFbeta-1a, INFbeta-1b, ocrelizumab, cladribina o mitoxantrona (actualment en desús). A més, la dosi utilitzada a l'estudi pivot prové d'un assaig clínic de fase II, aleatoritzat, multicèntric, amb cegament doble que avaluava la seguretat i eficàcia de siponimod en pacients amb EMRR, és a dir, en una població diferent a la de la indicació avaluada.

En referència als criteris d'inclusió, les guies de l'EMA sobre investigació clínic per al tractament de l'esclerosi múltiple recomanen, en els estudis d'EMSP, incloure-hi pacients sense brotades recents ni activitat a la RM suggestiva d'inflamació activa, per tal de poder demostrar l'activitat del fàrmac en la prevenció de la progressió de la discapacitat independentment de les brotades. Tanmateix, en l'estudi EXPAND només s'excloïen els pacients que havien presentat una brotada durant els 3 mesos previs a l'aleatorització. A més, aproximadament la meitat dels pacients havia presentat com a mínim una brotada en els últims 2 anys o  $\geq 1$  lesió RGd a l'inici de l'estudi.

La mediana de temps des de la conversió a EMSP en els pacients inclosos va ser de 2,55 anys, amb una mediana de puntuació EDSS de 6,0 punts. El 30% en el grup control i el 25% en el grup de tractament van patir una PDC-6m després de fins a 3 anys de seguiment, cosa que podria indicar que els pacients es trobaven en una fase relativament precoç de la malaltia.

L'anàlisi de les variables d'eficàcia es va fer per Full Analysis Set (FAS), que va comprendre tots els pacients aleatoritzats amb tractament assignat que van prendre com a mínim una dosi del fàrmac d'estudi. Els pacients que van discontinuar el tractament de manera prematura i van iniciar un tractament amb un nou TMM o amb siponimod de forma oberta formaven part del Full Analysis Set modificat (MFAS). En aquests pacients es van utilitzar les avaluacions d'eficàcia fins a l'inici del tractament nou de forma oberta.<sup>10</sup> A l'anàlisi per protocol, que es va fer com a anàlisi de sensibilitat de la variable principal i les secundàries clau, es van excloure 85 pacients del FAS per desviació major del protocol: 62 en el grup de siponimod i 23 en el grup de placebo. Aquesta anàlisi no va incloure dades d'eficàcia posteriors a la discontinuació del tractament d'assaig.<sup>10</sup>

En la variable principal, tot i que l'anàlisi és per FAS, el nombre de pacients inclosos a l'anàlisi és inferior, ja que 4 pacients (3 amb siponimod i 1 amb placebo) no complien els criteris d'inclusió. El FAS no es va incloure en les anàlisis de sensibilitat. El mateix passa per a les variables secundàries clau: on es van excloure de l'anàlisi els pacients sense un valor basal de T25W o sense RM durant l'estudi, respectivament.

Pel que fa a la variable principal, les guies de l'EMA recomanen l'ús de PDC-6m en lloc de PDC-3m com a variable principal. En l'estudi EXPAND, PDC-6m era una variable secundària. A més, tot i que els pacients inclosos només es van estratificar per país, la variable principal i les secundàries clau es van ajustar per diferents factors no considerats en l'estratificació. En l'anàlisi de sensibilitat els resultats van ser concordants amb l'anàlisi global.

El 26,3% dels pacients que rebien siponimod i el 31,7% dels que rebien placebo van presentar PDC als 3 mesos, amb un HR 0,79 (IC 95% 0,65-0,95) i una diferència absoluta entre els 2 grups del 5,4%. La majoria dels pacients no van progressar durant l'assaig, probablement per trobar-se en una fase precoç de la malaltia. No es van trobar diferències estadísticament significatives en la variable secundària clau "empitjorament  $\geq$  20% en el test dels 25 peus (T25W) confirmat als 3 mesos". Com les variables secundàries clau s'analtzaven jeràrquicament, no es va poder inferir significació estadística per la variable "canvi en el volum total de les lesions a T2". Les variables secundàries addicionals es van avaluar amb significança nominal, sense correcció per multiplicitat o proves jeràrquiques.

Tot i que no es pot inferir significació estadística en la variable secundària clau "canvi en el volum total de les lesions a T2", la magnitud de l'efecte en relació amb el resultat de la variable primària podria indicar un efecte de siponimod en la reducció de l'activitat inflamatòria focal en el SNC.

La taxa anualitzada de brotades va ser baixa en els dos grups de tractament, però aquesta variable es pot veure influenciada per la diferent durada del seguiment dels pacients dins de l'assaig. No es van trobar diferències en la capacitat de deambulació entre els dos tractaments ni en la resta de les variables exploratòries relacionades amb la qualitat de vida als 24 mesos.

Al voltant del 20% dels pacients va discontinuar l'estudi (18% siponimod, 20% placebo). En canvi, el 41% dels pacients tractats amb placebo i el 33% dels tractats amb siponimod van discontinuar la part cega de l'assaig.

A l'anàlisi de subgrups de l'estudi EXPAND, cap dels subgrups estava estratificat i l'anàlisi no tenia poder suficient com per detectar interaccions entre els tractaments i els subgrups.

No es disposa de comparacions directes entre les diferents alternatives disponibles per al tractament de l'EMSP ni de comparacions indirectes ajustades independents.

Respecte a la seguretat, les dades provenen de la combinació dels resultats de l'estudi EXPAND (en EMSP) i de l'estudi A2201 (en EMRR) amb les dosis de siponimod 2 mg (1.148 pacients) i 10 mg (50 pacients).

Es van notificar més EA amb siponimod que amb placebo i els EA relacionats amb siponimod van ser dosidependents. Els EA més freqüents per als dos braços de tractament van ser: cefalea, nasofaringitis, infecció del tracte urinari i caigudes. Els EA notificats més freqüentment amb siponimod que amb placebo van ser: reactivació d'herpes zòster, cefalea, hipertensió, nàusees, diarrea, increment d'enzims hepàtics, bradicàrdia i edema perifèric. La majoria dels EA eren lleus o moderats i milloraven amb la interrupció del tractament.

El 98,7% dels pacients tractats amb siponimod van presentar limfopènia durant el període d'extensió dels dos assaigs, sense que això es traduís en un increment en la taxa d'infeccions. La incidència d'EA greus va ser superior amb siponimod que amb placebo, i els més habituals van ser: infecció del tracte urinari, carcinoma de cèl·lules basals, augment de transaminases, BAV de segon grau, commoció cerebral i depressió. En els pacients tractats amb siponimod es van produir 4 morts durant la fase cega i 7 morts durant la fase d'extensió oberta, on dues es van

considerar relacionades amb el tractament (insuficiència cardíaca i pneumònia).

La incidència d'EA va ser diferent en funció de si els pacients eren metabolitzadors pobres (CYP2C9\*2\*3, \*1\*3) o metabolitzadors extensius (CYP2C9\*1\*1, \*1\*2, \*2\*2), però el nombre de pacients inclosos que presentaven els genotips CYP2C9\*2\*3 o \*1\*3 va ser baix.

Als assaigs clínics es van incloure pacients de fins a 61 anys. En l'anàlisi de subgrups es va observar una major incidència d'EA en pacients > 45 anys respecte dels ≤ 45 anys, principalment en la incidència de caigudes (16,3% vs. 8,4%) i HTA (14,1% i 7,3%).<sup>10</sup> No es van incloure pacients d'edat avançada, < 18 anys o pacients amb la funció renal o hepàtica alterada i, per tant, no es disposa de dades de seguretat o eficàcia en aquests grups de pacients.<sup>10</sup>

Encara que siponimod presenti una selectivitat major per a uns subtipus d'S1P, el perfil de seguretat és similar al de fingolimod. Recentment, s'han publicat noves dades de farmacovigilància de fingolimod sobre el risc de dany hepàtic, després que es notifiquessin casos d'insuficiència hepàtica aguda que van requerir trasplantament hepàtic i de dany hepàtic clínicament significatiu en pacients tractats amb aquest fàrmac.<sup>38</sup> Falten dades de seguretat a llarg termini amb siponimod.

## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost del tractament

Medicament	Siponimod
Presentació	2 mg, 28 comprimits 0,25 mg, 12 comprimits.
Preu envàs / Preu unitari†	0,25 mg: 366,78 € / 30,57 € 2 mg: 1.833,49 € / 65,48 €
Posologia	2 mg/dia amb augment inicial esglaonat de dosi
Cost tractament anual	23.900,2 €

† PVL notificat al SNS espanyol (consulta al nomenclàtor octubre 2021).

### 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats

Taula 13. Estimació del nombre de pacients amb EMSP candidats a siponimod a Catalunya

Població adulta Catalunya 2020 <sup>39</sup>		6.145.688
Prevalença d'EM a Catalunya	135/100.000	8.297
Proporció de pacients amb EMSP	20%	1.659
Proporció de pacients amb EMSP i malaltia activa	49%	813
Proporció de pacients amb EMSP i malaltia activa que reben tractament farmacològic	81,3%	661
Proporció de pacients sense genotip CYP2C9*3*3	99,6%	658
<b>Pacients candidats a siponimod</b>		<b>658</b>

EM: esclerosi múltiple; EMSP: esclerosi múltiple secundària progressiva.

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Les guies incloses en aquest apartat es van publicar prèviament a l'autorització de siponimod per al tractament de l'EMSP.

**Taula 14. Resum de les guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions en el tractament de l'EMSP**

Organisme	Recomanació
<b>American Academy of Neurology.</b> <sup>40</sup> Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis	2018 Recomana seleccionar el tractament en funció de les dades de seguretat, la via d'administració, l'estil de vida, cost, eficàcia i tolerabilitat, sempre tenint en compte les preferències del pacient.
<b>European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) &amp; European Academy of Neurology (EAN).</b> <sup>12</sup> Guidelines on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis	2018 Recomana considerar el tractament amb INFβ-1a (sc) o 1b en pacients amb EMSP activa tenint en compte l'eficàcia dubtosa i el perfil de seguretat i tolerabilitat. Recomana considerar el tractament amb mitoxantrona explicant al pacient el perfil de seguretat i tolerabilitat del fàrmac. Recomana considerar el tractament amb ocrelizumab o cladribina en aquests pacients.
<b>Sociedad Española de Neurología.</b> <sup>1</sup> Consenso para el tratamiento de la esclerosi múltiple	2016 Recomana l'ús d'INFβ-1b o 1a i de mitoxantrona (poc utilitzada per toxicitat) en pacients amb EMSP amb brotades.
<b>Societat Catalana de Neurologia.</b> <sup>41</sup> Protocol de diagnòstic i tractament de l'esclerosi múltiple	2015 Recomana l'ús d'INFβ-1b o 1a en pacients amb EM progressiva amb brotades que presentin deteriorament neurològic progressiu no relacionat amb les brotades d'1 punt o més fins a 5,5 punts en l'escala de discapacitat, o de 0,5 punts entre 5,5 i 6,5 amb una brotada o més en els darrers 2 anys, després d'una fase d'EMRR. La mitoxantrona seria teràpia de segona línia per a aquells casos de marcada agressivitat i no resposta a INFβ.

Avaluacions d'altres organismes**Taula 15. Resum de les recomanacions d'altres organismes sobre siponimod en el tractament de l'EMSP**

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b>	Canadà	<p>17.09.20</p> <p>Recomana el finançament de siponimod per al tractament de l'EMSP activa si es compleixen les condicions següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacients amb història d'EMRR que presenten EMSP amb EDSS 3,0-6,5 i progressió documentada de l'EDSS durant els 2 anys previs a l'inici de siponimod (<math>\geq 1</math> punt si EDSS &lt; 6,0; <math>\geq 0,5</math> punts si EDSS <math>\geq 6,0</math>).</li> <li>- Avaluació de la resposta cada 6 mesos. Es continuarà el tractament si no hi ha evidència de progressió, definida com EDSS <math>\geq 1</math> punt si EDSS 3-5; <math>\geq 0,5</math> punts si EDSS 5,5-6,5).</li> <li>- Es discontinuarà si EDSS <math>\geq 7,0</math> durant el tractament o empitjorament confirmat <math>\geq 20\%</math> en el test T25W.</li> <li>- El seguiment el fan especialistes amb experiència en el diagnòstic i maneig de l'EM.</li> <li>- Reducció del preu.</li> </ul>
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	França	<p>24.07.2020</p> <p>Opinió desfavorable del finançament de siponimod per al tractament de l'EMSP. Considera que siponimod no té lloc respecte a altres alternatives i dades disponibles.</p>
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b>	Regne Unit	<p>18.11.2020</p> <p>Considera siponimod com una opció per al tractament de l'EMSP activa en adults, sempre que l'empresa el proporcioni segons un acord comercial.</p>
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	Escòcia	<p>12.10.2020</p> <p>Recomana l'ús dins el NHS Scotland per al tractament de l'EMSP activa en adults. La recomanació està subjecta a la disponibilitat del PAS o d'un preu de catàleg equivalent o inferior.</p>

**Annex 2. Genotip CYP2C9<sup>16</sup>**

<b>Estat metabolitzador CYP2C9</b>	<b>Genotip</b>	<b>Característiques</b>
Metabolitzador extensiu	*1*1	Són els més freqüents en la població caucàsica.
	*1*2	
Metabolitzador intermedi	*2*2	Respecte del genotip *1*1, incrementa l'exposició a siponimod un 25%.
	*1*3	Present en el 9-12% de la població. Respecte del genotip *1*1, incrementa l'exposició a siponimod un 61%.
Metabolitzador pobre	*2*3	Present en l'1,4-1,7% de la població. Respecte del genotip *1*1, incrementa l'exposició a siponimod un 91%.
	*3*3	Present en el 0,3-0,4 % població. Respecte del genotip *1*1, incrementa l'exposició a siponimod un 284%.



**Annex 3. Escala ampliada d'estat de discapacitat de Kurtzke (EDSS)<sup>25</sup>**

EDSS	Descripció
0	Avaluació neurològica normal (tots els SF grau 0, s'accepta grau 1 en cerebral).
1,0	Sense discapacitat. Signes mínims en 1 SF (grau 1 en qualsevol funció, excepte en cerebral).
1,5	Sense discapacitat. Signes mínims en > 1 SF (> 1 grau 1, excepte en cerebral).
2	Discapacitat mínima en 1 SF (1 SF grau 2, la resta grau <= 1).
2,5	Discapacitat mínima en 2 SF (2 SF grau 2, la resta grau <= 1).
3	Discapacitat moderada en un SF (1 SF grau 3, la resta grau <= 1), o discapacitat lleu en 3 o 4 SF (3 o 4 SF grau 2, la resta grau <= 1), però el pacient és completament ambulatori.
3,5	Completament ambulatori però amb discapacitat moderada en un SF (un grau 3) i 1 o 2 SF grau 2; o 2 SF grau 3; o 5 SF grau 2 (la resta <= 1).
4	Completament ambulatori sense ajuda, autosuficient, actiu unes 12 hores al dia encara que tingui una discapacitat relativament greu que consisteix en un SF grau 4 (la resta <= 1), o combinacions de graus menors que excedeixen els límits dels punts anteriors. Pot caminar uns 500 metres sense ajuda i sense descansar.
4,5	Completament ambulatori sense ajuda, autosuficient, actiu una gran part del dia, capaç de treballar un dia complet, pot tenir algunes limitacions per una activitat plena o requerir assistència mínima, caracteritzat per una discapacitat relativament greu que consisteix en un SF grau 4 (la resta <= 1), o combinacions de graus menors que excedeixen els límits dels punts anteriors. Pot caminar uns 300 metres sense ajuda i sense descansar.
5	Camina sense ajuda ni descansar uns 200 metres, presenta discapacitat suficientment greu per alterar les activitats diàries (per exemple, treballar un dia complet sense mesures especials). Generalment equival a 1 SF grau 5 (la resta <= 1) o combinacions de graus menors que excedeixen les especificacions del grau 4,0.
5,5	Camina sense ajuda ni descansar uns 100 metres, presenta discapacitat suficientment greu per impedir les activitats diàries. Generalment equival a 1 SF grau 5 (la resta <= 1) o combinacions de graus menors que excedeixen les especificacions del grau 4,0.
6,0	Requereix ajuda intermitent o unilateral constant (bastó, crossa o altra ajuda) per caminar uns 100 metres amb descans o sense. Equival a combinacions de SF amb més de 2 graus >= 3.
6,5	Requereix ajuda bilateral constant (bastó, crossa o altra ajuda) per caminar uns 20 metres sense descans. Equival a combinacions de SF amb més de 2 graus >= 3.
7,0	Incapaç de caminar > 5 metres amb ajuda, limitat a cadira de rodes. Es propulsa sense ajuda en una cadira de rodes estàndard i realitza les transferències sol. Actiu unes 12 hores al dia. Equival a combinacions de SF amb més d'un grau >=4 (molt rarament, grau 5 en sistema piramidal de forma aïllada).
7,5	Incapaç de caminar més d'uns pocs passos, limitat a cadira de rodes. Pot requerir ajuda durant les transferències. Es propulsa sense ajuda però no pot desplaçar-se en una cadira de rodes estàndard un dia complet, pot requerir una cadira amb motor. Equival a combinacions de SF amb més d'un grau >=4.
8,0	Limitat al llit, cadira o cadira de rodes, però pot estar fora del llit la major part del dia. Conserva moltes funcions d'autocura. Generalment manté l'ús efectiu de les extremitats superiors. Equival a combinacions de SF amb més d'un grau >=4.
8,5	Limitat al llit la major part del dia. Conserva algunes funcions d'autocura. Generalment manté un cert ús efectiu de les extremitats superiors. Equival a combinacions de SF amb més d'un grau >=4.
9,0	Pacient enllitat incapacitat, pot comunicar-se i menjar. Equival a combinacions de SF principalment grau >=4.
9,5	Pacient enllitat incapacitat, incapaç de comunicar-se de forma efectiva o menjar/empassar. Equival a combinacions de SF principalment grau >=4.
10	Mort causada per l'EM.

EM: esclerosi múltiple; SF: sistema funcional.

**Annex 4. Llista d'abreviacions**

9-HTP	Test dels 9 punters
AIT	Atac isquèmic transitori
BAV	Bloqueig auriculoventricular
DE	Desviació estàndard
EA	Esdeveniment advers
EDSS	Escala ampliada d'estat de discapacitat de Kurtzke
EM	Esclerosi múltiple
EMP	Esclerosi múltiple progressiva
EMPP	Esclerosi múltiple primària progressiva
EMPR	Esclerosi múltiple progressiva i recidivant
EMR	Esclerosi múltiple recidivant
EMRR	Esclerosi múltiple remitent i recidivant
EMSP	Esclerosi múltiple secundària progressiva
FC	Freqüència cardíaca
HR	Quocient de riscos instantanis (hazard ratio)
HTA	Hipertensió arterial
IAM	Infart agut de miocardi
IC	Insuficiència cardíaca
INF $\beta$	Interferó beta
LCR	Líquid cefalorraquidi
LMP	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
LSN	Límit superior de la normalitat
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite Score
MSSS	Multiple Sclerosis Severity Score
MSWS-12	Multiple Sclerosis Walking Score-12
NEDA	No evidence of disease activity
PDC	Progressió de la discapacitat confirmada
RA	Reacció adversa
RGd	Lesions realçades amb gadolini
RM	Ressonància magnètica
S1P	Esfingosina-1-fosfat
SCA	Síndrome clínica aïllada
SDMT	Symbol-Digit Modalities Test
SEPR	Síndrome d'encefalopatia posterior reversible
SNC	Sistema nerviós central
T25W	Test dels 25 peus
TAB	Taxa anualitzada de brotades
TMM	Teràpia modificadora de la malaltia

**Bibliografia**

1. García Merino A, Ramón Ara Callizo J, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosi múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. Neurologia. 2017;32(2):113–9.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Zeposia® (ozanimod). EMEA/H/C/004835/0000. Amsterdam (The Netherlands). European Medicines Agency (EMA). 2020; Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zeposia-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zeposia-epar-public-assessment-report_en.pdf)
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162–73.
4. Sociedad Española de Neurología: Actualización en esclerosi múltiple. 2016.
5. EMA. Guideline on Clinical Investigation of MPs for the treatment of Multiple Sclerosis (EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2). Guideline [Internet]. 2015;44(2):20. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000425.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf5](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000425.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf5)
6. Rovira A, Tintoré M, Álvarez-Cermeño JC, Izquierdo G, Prieto JM. Recomendaciones para la utilización e interpretación de los estudios de resonancia magnética en la esclerosi múltiple. Neurología [Internet]. 2010;25(4):248–65. Disponible a: <http://10.0.3.248/j.nrl.2010.03.001>
7. Olek MJ, Howard J. Evaluation and diagnosis of multiple sclerosis in adults. UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2019; Disponible a: [https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-multiple-sclerosis-in-adults?search=evaluation and diagnosis of multiple sclerosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-multiple-sclerosis-in-adults?search=evaluation%20and%20diagnosis%20of%20multiple%20sclerosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology [Internet]. 2014 Jul 15 [consulta: 24 novembre 2020];83(3):278–86. Disponible a: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0000000000000560>
9. Scott TF, Desai T, Hackett C, Gettings EJ, Hentosz T, Elmalik W, et al. Outcomes in a Modern Cohort of Treated Patients with Multiple Sclerosis from Diagnosis Up to 15 Years. Int J MS Care [Internet]. 2020;22(3):110–4. Disponible a: <http://10.0.28.56/1537-2073.2019-005>
10. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Mayzent® (siponimod). EMEA/H/C/004712/0000. Amsterdam (The Netherlands). European Medicines Agency (EMA). 2019; Disponible a: [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)
11. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. Brain [Internet]. 2016;139(9):2395–405. Disponible a: <http://10.0.4.69/brain/aww173>
12. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018;24(2):96–120.

13. Samjoo IA, Worthington E, Haltner A, Cameron C, Nicholas R, Rouyrre N, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of siponimod and other disease modifying treatments in secondary progressive multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2020;36(7):1157–66. Disponible a: <http://10.0.4.56/03007995.2020.1747999>
14. Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10076):1357–66. Disponible a: [http://10.0.3.248/s0140-6736\(16\)31320-4](http://10.0.3.248/s0140-6736(16)31320-4)
15. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [Internet]. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
16. Fitxa tècnica de Mayzent® (siponimod). Novartis Europharm Limited. Amsterdam (The Netherlands): The European Medicines Agency - EMA. 2020; Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_es.pdf)
17. European Medicines Agency - Find medicine - Mayzent. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mayzent#product-information-section>
18. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos (BIFIMED). Nomenclátor de noviembre 2020. Disponible a: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=buscarMedicamentos>
19. European Commission. Public Health - Union Register of medicinal products. Mayzent®. Disponible a: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1414.htm>
20. Center for Drug Evaluation and Research. Mayzent® (siponimod). 209884. U.S. Food and Drug Administration (FDA);2019. Disponible a: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=209884>
21. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* [Internet]. 2018 [consulta: 24 novembre 2020];391:1263–73. Disponible a: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0140673618304756?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0140673618304756%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F29576505%2F>
22. Supplement to: Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. [consulta: 24 novembre 2020]; Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/>
23. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* [Internet]. 1983 Nov 1;33(11):1444–1444. Disponible a: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.33.11.1444>
24. Tiftikcioglu BI. Multiple Sclerosis Functional Composite: Scoring Instructions. *Arch Neuropsychiatry* [Internet]. 2018;55(Suppl 1):S46–8. Disponible a: <http://submission.noropsikiyatriarsivi.com/default.aspx?s=public~kabul&mId=23330>

25. Sociedad Española de Neurología: Escalas de evaluación clínica en la esclerosis múltiple. 2015.
26. Lamers I, Cattaneo D, Chen CC, Bertoni R, Van Wijmeersch B, Feys P. Associations of Upper Limb Disability Measures on Different Levels of the International Classification of Functioning, Disability and Health in People With Multiple Sclerosis. *Phys Ther* [Internet]. 2015;95(1):65–75. Disponible a: <http://10.0.9.218/ptj.20130588>
27. Boringa J, Lazeron R, Reuling I, Ader H, Pfenning L, Lindeboom J, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler*. 2001;7:263–7.
28. Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20—79 years: reference values and determinants. *Age Ageing* [Internet]. 1997;26(1):15–9. Disponible a: <http://10.0.4.69/ageing/26.1.15>
29. 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;352:1491–7.
30. Panitch H. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1788–95.
31. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* [Internet]. 2001 Jun 12;56(11):1496–504. Disponible a: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.56.11.1496>
32. Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, Hansen H., Mellgreen S., Myhr K., et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2004;75(5):706–10. Disponible a: <http://10.0.4.112/jnnp.2003.010090>
33. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, et al. Benefit of interferon  $\beta$ -1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* [Internet]. 2002 Sep 10 [consulta: 18 febrer 2021];59(5):679–87. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12221157/>
34. Fitxa tècnica de Avonex® (interferó beta-1a). Biogen Netherlands B.V. London (United Kingdom): The European Medicines Agency - EMA.
35. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Ocrevus® (ocrelizumab). EMEA/H/C/004043/0000. London (United Kingdom). European Medicines Agency (EMA). 2018.
36. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(3):221–34. Disponible a: <http://10.0.4.32/nejmoa1601277>
37. Montalban X, Leist TP, Cohen BA, Moses H, Campbell J, Hicking C, et al. Cladribine tablets added to IFN- $\beta$  in active relapsing MS. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* [Internet]. 2018;5(5):e477. Disponible a: <http://10.0.4.188/nxi.0000000000000477>

38. Fingolimod (Gilenya®): nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de daño hepático. Nota de seguridad. MUH (FV) 15/2020. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2020. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/fingolimod-gilenya-nuevas-recomendaciones-para-prevenir-el-riesgo-de-dano-hepatico/>
39. Institut d'Estadística de Catalunya. Demografia. Població a 1 de gener, per sexe i grups d'edat. Disponible a: <https://www.idescat.cat/pub/?id=aec&n=253&lang=es>
40. American Academy of Neurology: Disease-modifying therapies for adults with múltiple sclerosis; 2018. Disponible a: [file:///d:/spau.santpau.es/w/lvallez/info/IEplorer/Descargas/Practice Guideline Recommendations Summary\\_ Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis.pdf](file:///d:/spau.santpau.es/w/lvallez/info/IEplorer/Descargas/Practice%20Guideline%20Recommendations%20Summary_Disease-modifying%20Therapies%20for%20Adults%20with%20Multiple%20Sclerosis.pdf)
41. Societat Catalana de Neurologia: Protocol de diagnòstic i tractament de l'esclerosi múltiple; 2015. Disponible a: <https://scneurologia.cat/wp-content/uploads/2018/12/Diagnòstic-i-tractament-de-lEsclerosi-Múltiple-2015.pdf>