

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO



Evaluación de la eficacia y seguridad del fármaco Siponimod en el
tratamiento de la esclerosis múltiple

Autor: Castell Ibarra, Juan

Tutor: Berna Erro, Alejandro

Departamento: Bioquímica y Biología Molecular

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis is a chronic, autoimmune, and degenerative disease of the central nervous system that leads to significant functional impairment and deterioration in quality of life. Siponimod, a selective sphingosine-1-phosphate receptor modulator, has demonstrated efficacy in patients with active secondary progressive multiple sclerosis (SPMS), particularly in reducing disability progression and inflammatory disease activity. This study reviews the available scientific evidence regarding the efficacy and safety of siponimod.

Hypothesis and objectives: The hypothesis proposed is that siponimod is an effective and safe treatment for patients with active SPMS, capable of reducing disability progression and inflammatory activity. It is also proposed to evaluate whether there is evidence supporting its safety and efficacy in the Spanish population. The main objective was to analyze the available scientific evidence regarding the efficacy and safety of siponimod in active SPMS.

Materials and methods: A systematic literature review was conducted. The bibliographic search was performed in PubMed, Embase, Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov, complemented by grey literature. Studies published in English or Spanish evaluating the use of siponimod in patients with multiple sclerosis were selected. After the screening process and the application of inclusion and exclusion criteria, eleven studies were included, comprising clinical trials, sub-analyses, and observational studies. Methodological quality was assessed using the RoB 2 and Newcastle-Ottawa tools.

Results: The analyzed studies demonstrated that siponimod significantly reduces confirmed disability progression and decreases inflammatory and radiological disease activity. Furthermore, a potential neuroprotective effect was observed, reflected by lower brain volume loss, reduced neurofilament light chain levels, and cognitive stabilization or improvement. Real-world studies confirmed high rates of clinical and radiological stability, especially in patients treated during the early stages of the disease. Regarding safety, the most frequent adverse events were lymphopenia, elevated liver transaminases, and infections, generally maintaining an acceptable tolerability profile, although some studies reported high discontinuation rates.

Conclusions: Siponimod shows efficacy comparable to other S1P receptor modulators in the treatment of SPMS. Real-world studies support the results of pivotal clinical trials, demonstrating high rates of clinical and radiological stability, particularly in the early stages of the disease. In addition, the available evidence suggests that siponimod may exert a neuroprotective effect. In terms of safety, the drug presents an acceptable and manageable safety profile in clinical practice. Efficacy in the Spanish population appears to be similar to that demonstrated in pivotal studies; however, further research is needed to reach more robust conclusions.

Keywords: Multiple Sclerosis, SPMS, Efficacy, Safety, Real-world Evidence, Neuroprotection.

Resumen

Introducción: La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune, crónica y degenerativa del sistema nervioso central, que conlleva un importante impacto funcional y deterioro de la calidad de vida. Siponimod, un modulador selectivo de los receptores de esfingosina-1-fosfato, ha demostrado eficacia en pacientes con EMSP activa, especialmente en la reducción de la progresión de la discapacidad y de la actividad inflamatoria. En este trabajo se revisa la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de siponimod.

Hipótesis y objetivos: Se plantea la hipótesis de que siponimod es un tratamiento eficaz y seguro en pacientes con EMSP activa, capaz de reducir la progresión de la discapacidad y la actividad inflamatoria. También se plantea evaluar si existe evidencia que indique que es un tratamiento seguro y eficaz en la población española. El objetivo principal fue analizar la evidencia científica disponible acerca de la eficacia y seguridad de siponimod en EMSP activa.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura. La búsqueda bibliográfica se efectuó en PubMed, Embase, Cochrane Library y ClinicalTrials.gov, complementándose con literatura gris. Se seleccionaron estudios publicados en inglés o español que evaluaran el uso de siponimod en pacientes con esclerosis múltiple. Tras el proceso de cribado y aplicación de criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron once estudios entre ensayos clínicos, subanálisis y estudios observacionales. La calidad metodológica se evaluó mediante las herramientas RoB 2 y Newcastle-Ottawa.

Resultados: Los estudios analizados demostraron que siponimod reduce significativamente la progresión confirmada de la discapacidad y disminuye la actividad inflamatoria y radiológica de la enfermedad. Asimismo, se observó un posible efecto neuroprotector, reflejado en una menor pérdida de volumen cerebral, reducción de neurofilamentos ligeros y estabilización o mejoría cognitiva. Los estudios en práctica clínica real confirmaron una elevada tasa de estabilidad clínica y radiológica, especialmente en pacientes tratados en fases tempranas de la enfermedad. En cuanto a la seguridad, los efectos adversos más frecuentes fueron linfopenia, elevación de transaminasas e infecciones, manteniendo en general un perfil de tolerabilidad aceptable, aunque en algunos estudios se reportaron altas tasas de abandono.

Conclusiones: Siponimod tiene una eficacia similar a otros moduladores del receptor S1P en el tratamiento de la EMSP. Los estudios en condiciones de vida real respaldan los resultados de los ensayos clínicos esenciales, mostrando una alta tasa de estabilidad clínica y radiológica, especialmente en fases tempranas de la enfermedad. Además, la evidencia disponible sugiere que siponimod presenta un efecto neuroprotector. A nivel de seguridad, el fármaco presenta un perfil de seguridad aceptable y manejable en la práctica clínica. La eficacia en población española parece similar a la eficacia demostrada en los ensayos clínicos en otros países, pero es necesario seguir investigando para llegar a una conclusión sólida.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, EMSP, Eficacia, Seguridad, Evidencia en vida real, Neuroprotección.

Índice

1. Introducción	5
Hipótesis de trabajo	6
Objetivos	6
2. Material y métodos	6
2.1 Pregunta de investigación	6
2.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica	7
2.3 Criterios de inclusión y exclusión	7
2.3.1 Criterios de inclusión	7
2.3.2 Criterios de exclusión	8
2.4 Evaluación del riesgo de sesgo	8
3. Resultados	9
3.1 Descripción de los artículos	9
3.1.1 Ensayos Clínicos Esenciales	9
3.1.2 Subanálisis de estudios esenciales	9
3.1.3 Estudios observacionales en condiciones de vida real	10
3.2 Resultados de la evaluación del riesgo de sesgo	12
3.3 Eficacia clínica y radiológica	14
3.3.1 Eficacia en la discapacidad	14
3.3.2 Control de la actividad inflamatoria y neuroprotección	15
3.4 Seguridad y tolerabilidad	16
4. Discusión	18
Relevancia del trabajo	19
Limitaciones del trabajo	20
5. Conclusiones	21
6. Bibliografía	21

1. Introducción

La esclerosis múltiple afecta a más de 2,9 millones de personas en todo el mundo. En España, se estima que hay más de 50.000 afectados, con una tasa de 120 casos por cada 100.000 habitantes, siendo la principal causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes en España. El 70% de nuevos casos se diagnostican en edades entre los 20 y los 40 años, y es más frecuente en mujeres que en hombres (3 de cada 4 casos de esclerosis múltiple).^{1 2}

Se produce por un ataque del sistema inmunitario a la mielina que rodea los nervios del encéfalo y la médula espinal. Este proceso interrumpe los impulsos eléctricos que se envían a través de los nervios al resto del cuerpo y genera lesiones, llamadas placas o esclerosis.³ La esclerosis múltiple se clasifica fundamentalmente en 2 formas clínicas: forma remitente-recurrente o en brotes (EMRR) y forma progresiva primaria (EMPP). La EMRR afecta más a las mujeres en una proporción 3 a 1, y se caracteriza por brotes, es decir, episodios aislados donde la sintomatología se hace más evidente. La EMPP afecta por igual a ambos sexos y generalmente se inicia por encima de los 40 años, y se caracteriza por una progresión gradual de la enfermedad desde los primeros síntomas, sin remisiones ni recaídas marcadas. Tras una clínica inicial de EMRR, el paciente puede desarrollar un deterioro neurológico lento y progresivo con o sin brotes, en cuyo caso hablamos de forma secundaria progresiva (EMSP).⁴

Se trata de una enfermedad que a menudo resulta difícil de detectar por la variedad de sus síntomas y su naturaleza episódica, lo que lleva a un retraso en su diagnóstico y tratamiento. Para el diagnóstico se utilizan los criterios de McDonald de 2017, que buscan demostrar diseminación en el espacio (DIS) y diseminación en el tiempo (DIT).⁴ Un diagnóstico precoz permite frenar el proceso inflamatorio y evitar daños al sistema nervioso central del paciente, reduciendo la aparición de discapacidad física y aumentando la calidad de vida.

Actualmente el tratamiento tiene como objetivo controlar los síntomas, frenar la enfermedad y tratar los brotes agudos. Para tratar los brotes se utilizan corticoides, generalmente metilprednisolona por vía intravenosa, o plasmaféresis (separación del plasma de la fracción celular y sustitución por una solución de reemplazo) en casos graves en los que los corticoides no funcionan. Para el tratamiento a largo plazo se utilizan los fármacos modificadores de la enfermedad. En EMRR se utilizan interferones beta y acetato de glatiramer como primera línea, pero también se usan fingolimod, natalizumab, ocrelizumab, teriflunomida y dimetilfumarato. Para la EMPP se utiliza principalmente ocrelizumab, y para la EMSP activa se utiliza **siponimod** u ocrelizumab.⁴

Siponimod está indicado para el tratamiento de la EMSP activa, y fue aprobado en España para su comercialización en abril de 2021. Es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato (S1P). Al actuar como un antagonista funcional en los receptores de la S1P1 de los linfocitos, siponimod previene la salida de los linfocitos desde los ganglios linfáticos al sistema nervioso, impidiendo su ataque a la mielina⁵. Su eficacia se demostró en el estudio EXPAND, donde se obtuvo una reducción de la progresión de la discapacidad entre un 21% y 26%, y una reducción de los brotes del 55%.⁶ Sin embargo, se han documentado efectos adversos tales como cefaleas, hipertensión, bradicardia, hepatotoxicidad y edema macular, y son más frecuentes en pacientes con problemas cardíacos previos o hipertensión no controlada. El metabolismo de siponimod depende casi por completo de la enzima citocromo P450 2C9 (CYP2C9), jugando un papel muy

importante en la dosificación por lo que es necesario realizar un genotipado de esta enzima. La dosis de mantenimiento empleada actualmente es de 2mg en metabolizadores rápidos (CYP2C9 11, 12, 22), 1mg en metabolizadores intermedios (CYP2C9 13, 23) y contraindicado en metabolizadores lentos (CYP2C9 33)⁶. Por lo tanto, es necesario seguir investigando para buscar perfiles de pacientes con mejor tolerancia y encontrar pautas posológicas personalizadas que permitan mantener los beneficios reduciendo los efectos adversos.

Para ello, y debido a que es un fármaco de reciente aprobación, es necesario recabar información de los estudios existentes para obtener una visión clara de la eficacia y seguridad del fármaco Siponimod en el tratamiento de la esclerosis múltiple, prestando especial atención en aquellos que han modificado la dosificación y han conseguido mejoras.

Hipótesis de trabajo

La hipótesis inicial es que existen suficientes estudios que demuestren que el tratamiento con siponimod en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva activa es eficaz para reducir la progresión de la discapacidad y la actividad inflamatoria de la enfermedad, presentando además un perfil de seguridad aceptable. Además, se plantea la posibilidad de que existe evidencia suficiente que apoye que el uso del siponimod es seguro y eficaz en la población española.

Objetivos

El objetivo principal de esta revisión sistemática es valorar la utilidad clínica del siponimod en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Para ello se analizará si existe evidencia científica suficiente sobre la eficacia y seguridad del fármaco en pacientes con esta enfermedad, usando datos concretos y seleccionando, dentro de la literatura científica reciente, aquellos estudios que aporten información relevante para ello.

Se busca determinar si el conjunto de la evidencia disponible permite extraer una conclusión clara sobre el potencial del siponimod como tratamiento modificador de la enfermedad, prestando atención a aquellos estudios que aporten datos de eficacia y seguridad en condiciones de vida real, con el fin de identificar el perfil de paciente que mayor beneficio puede obtener de este tratamiento.

2. Material y métodos

2.1 Pregunta de investigación

Para la elaboración de la revisión sistemática, se ha formulado la pregunta de investigación siguiendo la estrategia P.I.C.O (Población, Intervención, Comparación, Resultados/Outcomes), detallada a continuación:

¿Qué evidencia científica existe sobre la eficacia clínica y el perfil de seguridad del Siponimod en el manejo de pacientes con Esclerosis Múltiple en comparación con el placebo o la evidencia de vida real?

2.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo durante los meses de febrero y marzo de 2026 en las bases de datos PubMed, Embase, Cochrane Central y ClinicalTrials.gov, utilizando las palabras clave "*Siponimod*", "*BAF312*", "*Multiple sclerosis*", "*RRMS*" y "*SPMS*" junto a los operadores booleanos AND y OR.

La búsqueda electrónica en bases de datos se complementó con una búsqueda secundaria de literatura gris. Esta incluyó la revisión de actas de congresos internacionales (ECTRIMS 2024, AAN 2025) y nacionales (SEN 2024). A través de este método, se identificó el estudio RESYZE, cuyos resultados aportan datos cruciales sobre la efectividad del siponimod en la práctica clínica española.

Tras la búsqueda inicial se identificaron 225 artículos, tras un primer cribado y eliminación de estudios duplicados se seleccionaron 26 artículos para la revisión a texto completo. Finalmente, al aplicar los criterios de selección se incluyeron 11 estudios para la revisión.

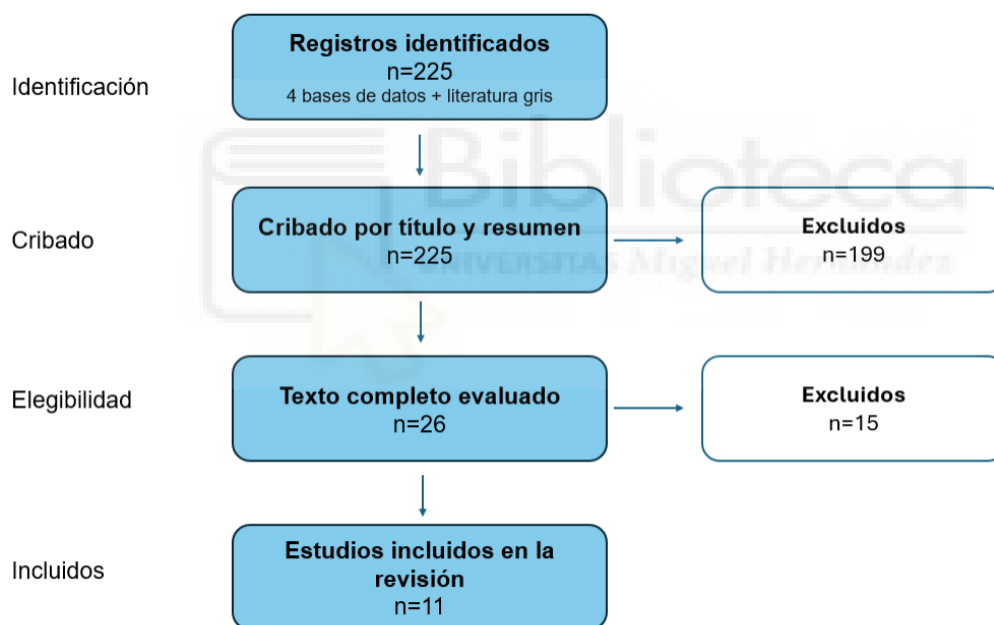


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios

2.3 Criterios de inclusión y exclusión

2.3.1 Criterios de inclusión

Se han incluido ensayos clínicos aleatorizados, así como sus análisis derivados (subanálisis y análisis post-hoc) y estudios de extensión de etiqueta abierta, siempre que aporten datos originales sobre variables secundarias de relevancia clínica y estudios observacionales (cohorte prospectivas o retrospectivas). Publicados en inglés o en español, desde la fecha de desarrollo clínico del fármaco hasta hoy, que tengan las siguientes características.

- Población: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados con esclerosis múltiple, tanto esclerosis múltiple recurrente-remitente como secundaria progresiva

- Intervención: tratamiento con Siponimod, independientemente de la dosis o duración del tratamiento.
- Comparador: comparado con placebo o con otro tratamiento modificador de la enfermedad. En el caso de estudios observacionales también se incluirán estudios sin grupo comparador si reportan datos de eficacia o seguridad.
- Resultados de interés: que aporten datos sobre variables relevantes de seguridad y eficacia

2.3.2 Criterios de exclusión

Se han excluido revisiones sistemáticas o metaanálisis, revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales y resúmenes de congresos sin datos completos. Además de artículos con las siguientes características:

- Población no relevante: estudios en animales o modelos experimentales, estudios en población pediátrica, estudios con pacientes con otras enfermedades neurológicas distintas a esclerosis múltiple.
- Intervención no evaluable: estudios donde Siponimod no sea la intervención principal, estudios donde los resultados de siponimod no puedan separarse de los de otros tratamientos.
- Datos insuficientes: Estudios que no reporten resultados de eficacia o seguridad relevantes, duplicados o análisis secundarios de la misma cohorte sin datos adicionales.

2.4 Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo en los ensayos clínicos aleatorizados se entiende como el riesgo de presencia de fallos metodológicos (no a errores aleatorios) que distorsionen los resultados, dando lugar a conclusiones erróneas. Este se evaluó mediante la herramienta RoB 2 (Risk of Bias 2) de Cochrane. Este sistema valora el riesgo de sesgo global del estudio mediante la evaluación del sesgo derivado de 5 dominios:

- D1: proceso de aleatorización
- D2: desviación de intervenciones
- D3: resultados faltantes
- D4: medición del resultado
- D5: selección del resultado reportado

Por otro lado, el riesgo de sesgo de los estudios observacionales se evaluó mediante la escala Newcastle-Ottawa. Esta evalúa el riesgo de sesgo total basándose en 3

categorías principales: Selección, comparabilidad y resultado; y utilizando un sistema de valoración de 9 estrellas. La categoría de selección se divide en 4 apartados, y se le asigna una estrella al estudio por cada uno de estos apartados que esté presente en el estudio, para un total de 4 estrellas. Estos apartados son representatividad de la cohorte expuesta, selección de la cohorte no expuesta, determinación de la exposición y demostración de ausencia del resultado al inicio. La categoría de comparabilidad mide la comparabilidad según factores de confusión, otorgando una estrella si se controla el factor de confusión más importante y dos si se además se controla uno o más factores adicionales, para un total de 2 estrellas en este apartado. Finalmente, la categoría de resultado cuenta con 3 estrellas, que se corresponden a los apartados evaluación del resultado, seguimiento suficientemente largo y adecuación del seguimiento de la cohorte.

Los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo aparecen en el subapartado 5.2 de resultados.

3. Resultados

3.1 Descripción de los artículos

Para esta revisión se han incluido 11 estudios que evalúan el uso de siponimod en Esclerosis Múltiple (EM). Estos trabajos se pueden clasificar en tres bloques principales según su diseño y objetivos:

3.1.1 Ensayos Clínicos Esenciales

El cuerpo principal de la evidencia proviene del programa de desarrollo clínico de la molécula BAF312 (siponimod). Se incluye el ensayo fase II BOLD⁷, que definió la curva dosis-respuesta en pacientes con EMRR. El pilar fundamental de la eficacia en formas progresivas lo constituye el estudio fase III EXPAND⁸, un ensayo aleatorizado y controlado con placebo en 1.651 pacientes con EMSP. A fecha actual, estos son los 2 únicos ensayos controlados aleatorizados realizados con el fin de evaluar la eficacia del siponimod. También se incluye el estudio EXCHANGE⁹, un estudio de fase IIIb abierto, con 185 pacientes, en el que se evalúa la seguridad y tolerabilidad de la transición a siponimod en pacientes que estaban siendo tratados con otros tratamientos modificadores de la enfermedad.

3.1.2 Subanálisis de estudios esenciales

Se ha optado por la inclusión de cuatro subanálisis específicos del estudio EXPAND debido a que cada uno aborda dimensiones críticas y diferenciadas de la patología. Dado que estos parámetros no fueron desarrollados en profundidad en la publicación principal del ensayo clínico, su análisis independiente es indispensable para obtener una visión completa sobre la seguridad y eficacia del siponimod. El análisis de Fox *et al.*¹⁰ aporta un desglose exhaustivo del perfil de seguridad y tolerabilidad del fármaco durante el estudio. El subanálisis de Benedict *et al.*¹¹, se centra en la velocidad de procesamiento cognitivo, una función frecuentemente afectada en la esclerosis múltiple y de interés a la hora de valorar la eficacia del siponimod. Por otro lado, el análisis de Arnold *et al.*¹² analiza el efecto

del fármaco sobre la atrofia cerebral estructural, reflejada en la resonancia magnética. Por último, el análisis de Leppert *et al.*¹³ refleja el efecto del siponimod en los niveles de neurofilamentos ligeros en plasma (pNfL), un indicador de daño neuronal. Los análisis de Arnold *et al.* y Leppert *et al.* son análisis *post-hoc* del estudio principal, por lo que, aunque aportan información valiosa y relevante para este trabajo, su potencia estadística es menor a la de un estudio real.

3.1.3 Estudios observacionales en condiciones de vida real

Se han incluido 4 estudios observacionales en condiciones de vida real que aportan datos sobre la eficacia y seguridad del tratamiento en la práctica clínica habitual. Estos estudios aportan una visión más realista del tratamiento y la adherencia de los pacientes al mismo. Además, uno de estos estudios, el estudio RESYZE, aporta datos sobre el uso del siponimod en el ámbito nacional.

El primer estudio incluido (Regner-Nelke L, *et al.*¹⁴) es un estudio observacional retrospectivo con 227 pacientes, con una edad media de 53,4 años (SD±8.5), con una ligera predominancia de mujeres (56%). La EDSS (Expanded Disability Status Scale) media de los pacientes era de 6,0 puntos, superior a la del estudio EXPAND (5,4 puntos).

El segundo estudio (Stavrogianni K, *et al.*¹⁵) es un estudio observacional prospectivo con 50 pacientes, que trata a pacientes más jóvenes (43.7 años) y con menor discapacidad (EDSS media de 4.45) que el estudio anterior.

El tercer estudio (Zanghì A, *et al.*¹⁶) es un estudio observacional retrospectivo con 188 pacientes realizado en Italia. Con una edad media de inicio con siponimod de 52 años, un 63,8% de mujeres y una EDSS media al inicio de 4,5.

Por último, el cuarto estudio es el estudio RESYZE¹⁷, un estudio observacional retrospectivo con 210 pacientes con SMSP realizado en hospitales españoles. En este estudio, la mediana de tiempo desde el diagnóstico de EMSP es de solo 1,3 años, mucho más bajo que en estudios anteriores.

Ref.	Título del artículo	Tipo de estudio	Autores	Año de publicación
7	A Phase II, Double-blind, Randomized, Multi-center, Adaptive Dose-ranging, Placebo-controlled, Parallel-group Study Evaluating Safety, Tolerability and Efficacy on MRI Lesion Parameters and Determining the Dose Response Curve of BAF312 Given Orally Once Daily in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. (BOLD)	Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) Fase II		2009
8	Exploring the Efficacy and Safety of Siponimod in Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis (EXPAND)	ECA Fase III		2012
9	Safety and Tolerability of Conversion From Oral, Injectable, or Infusion Disease Modifying Therapies to Dose-titrated Oral Siponimod (Mayzent) in Advancing RMS Patients (EXCHANGE)	Estudio abierto Fase IIIb		2018
10	Safety and tolerability of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis	Análisis extension EXPAND	<i>Fox et al.</i>	2017
11	Siponimod and Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: EXPAND Secondary Analyses	Análisis pre-especificado EXPAND	<i>Benedict et al.</i>	2021
12	EFFECT OF SIPONIMOD ON CORTICAL GREY MATTER AND THALAMIC VOLUME IN SECONDARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS	Análisis post-hoc EXPAND	<i>Arnold et al.</i>	2022
13	Blood Neurofilament Light in Progressive Multiple Sclerosis: Post Hoc Analysis of 2 Randomized Controlled Trials.	Análisis post-hoc EXPAND	<i>Leppert et al.</i>	2022
14	Real-world evidence on siponimod treatment in patients with secondary progressive multiple sclerosis.	Observacional retrospectivo	<i>Regner-Nelke L, et al.</i>	2022
15	Impact of Siponimod on Clinical and Radiological Parameters of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A Real-World Prospective Study.	Observacional prospectivo	<i>Stavrogianni K, et al.</i>	2024
16	Positioning siponimod and the post-treatment gap: the unmet needs of SPMS patients in Italian real-world practice.	Observacional retrospectivo	<i>Zanghi A, et al.</i>	2026
17	Real world experience with siponimod in Active Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Results of the RESYZE study	Observacional retrospectivo	<i>Oreja-Guevara C, et al.</i>	2024

Figura 2. Estudios incluidos en la revisión

3.2 Resultados de la evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación de riesgo de los estudios EXPAND y BOLD mediante RoB 2 dio los siguientes resultados:

	D1	D2	D3	D4	D5
BOLD (ref. 7)	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
EXPAND (ref. 8)	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo bajo	Riesgo bajo

Figura 3. Resultados riesgo de sesgo de los estudios controlados aleatorizados.

Los dos ensayos clínicos controlados aleatorizados incluidos tienen un riesgo global bajo. El riesgo moderado en el dominio 3 (Datos de resultados faltantes) se debe a los abandonos en el estudio, que son inevitables en un estudio de estas dimensiones (n=1651) y de larga duración. Un riesgo de estudio bajo significa que es poco probable que exista un error sistemático que altere los resultados. Los resultados de estos estudios son por tanto fiables y las diferencias observables entre fármaco y placebo se deberán casi con toda seguridad al fármaco y no a un fallo de diseño.

La evaluación de la calidad de los subanálisis derivados del estudio EXPAND (Fox *et al.*, Benedict *et al.*, Arnold *et al.*, Leppert *et al.*) también se realizó mediante la herramienta RoB 2. Aunque comparten la aleatorización y el cegamiento del estudio matriz (bajo riesgo), se identificó un riesgo moderado de sesgo de selección en el análisis de Fox *et al.*, ya que solo incluye a pacientes que continuaron en la fase de extensión; y un riesgo de sesgo de datos faltantes en el análisis de Leppert *et al.*, ya que no todos los centros recogieron muestras biológicas para el análisis. También hay que tener en cuenta que los análisis post-hoc tienen un riesgo intrínseco de sesgo de reporte, ya que no fueron el objetivo principal para el que se diseñó inicialmente el estudio. Los resultados de estos estudios son también creíbles, pero existen limitaciones metodológicas que pueden haber influido ligeramente en estos.

La evaluación de los estudios observacionales de vida real y el estudio EXCHANGE mediante la escala Newcastle-Ottawa dio los siguientes resultados:

Estudio	Selección (Máx. 4*)	Comparabilidad (Máx. 2*)	Resultado (Máx. 3*)	Puntuación Total	Riesgo Global
EXCHANGE (ref. 9)	****	-	***	7/9	Bajo - moderado
Regner-Nelke <i>et al.</i> (ref. 14)	**	-	**	4/9	Moderado - alto
Stavrogianni <i>et al.</i> (ref. 15)	**	-	***	5/9	Moderado
Zanghi <i>et al.</i> (ref. 16)	***	*	*	5/9	Moderado
RESYZE (ref. 17)	***	*	***	7/9	Bajo - moderado

Figura 4. Resultados riesgo de sesgo de los estudios observacionales. Cada asterisco representa una estrella, estrellas otorgadas según el sistema explicado en el subapartado 2.4

Los estudios observacionales incluidos tienen un riesgo de sesgo mayor que los ensayos clínicos aleatorizados. 4 de los estudios incluidos tienen 3 estrellas o menos en el apartado de selección al ser estudios de un solo brazo, es decir, estudios en los que todos los pacientes incluidos reciben el mismo tratamiento, por lo que no hay grupo con el que comparar los resultados; y los que tienen 2 estrellas es debido a que son estudios unicéntricos con un tamaño muestral pequeño, lo que implica un sesgo de selección. Los estudios unicéntricos son aquellos que se llevan a cabo en un solo centro médico, esto baja la calidad del estudio ya que los resultados reflejarán la realidad de ese centro, pero no necesariamente se aplicarán al resto de centros. Esto es lo que llamamos un sesgo de selección, que significa que la muestra de pacientes elegida del estudio no es una muestra representativa de la población general que padece la enfermedad.

Todos los estudios tienen una estrella o menos en el apartado de comparabilidad ya que carecen de grupo control por lo que los resultados obtenidos no pueden ser comparados. Los estudios que tienen una estrella en este apartado son debido a que utilizan modelos de ajuste estadísticos para ajustar variables. Estos modelos de ajuste estadístico separan el efecto de la exposición principal del efecto de otras variables confusoras. Esto reduce el riesgo de sesgo ya que la comparación estará menos distorsionada por variables externas. En este caso cuentan con una estrella ya que estos modelos controlan el factor de confusión más importante.

Por último, el estudio Zanghi *et al.*¹⁶ tiene una sola estrella en el apartado de resultados debido a su alta tasa de abandonos, lo que genera un sesgo de atrición. Este tipo de sesgo se produce cuando una cantidad importante de pacientes abandona el estudio antes de que termine, lo que puede provocar que los resultados del estudio solo reflejen a aquellos pacientes que llegaron hasta el final, llegando a una conclusión errónea sobre la eficacia y seguridad del fármaco. Aunque el riesgo de sesgo de estos estudios es relativamente elevado, se han incluido para la revisión sistemática para aportar validez

externa a los resultados. Estos estudios complementan la evidencia de los ensayos pivotaes al proporcionar datos sobre la persistencia del tratamiento en la práctica real. Los resultados de estos estudios siguen siendo válidos, pero son insuficientes por sí mismos para demostrar una relación de causa-efecto inequívoca sobre la eficacia del fármaco, por lo que deben ser complementados con los resultados de los ensayos clínicos incluidos en el trabajo. En el subapartado "limitaciones del estudio" de la discusión, se desarrollan un poco más las ventajas y desventajas de incluir estos estudios con riesgo de sesgo moderado.

3.3 Eficacia clínica y radiológica

3.3.1 Eficacia en la discapacidad

En el estudio EXPAND ⁸, un 26.3% de los 1096 pacientes tratados con siponimod presentaron progresión confirmada de discapacidad a los 3 meses según la escala EDSS (Expanded Disability Status Scale), comparado con un 31,7% de los 545 pacientes con placebo. Esto supone una reducción del riesgo del 21% (HR 0,79). La reducción del riesgo de progresión confirmada de discapacidad a los 6 meses fue del 26% (HR 0,74).

El subanálisis de Benedict *et al.* ¹¹ estudia el efecto del siponimod sobre el deterioro cognitivo. En la EMSP, este es uno de los síntomas que más afecta a la calidad de vida, y este estudio demostró que el siponimod tiene un efecto directo sobre él. El estudio se centró en los resultados del test SDMT (Symbol Digit Modalities Test), que mide la velocidad de procesamiento cognitivo. Un cambio de 4 o más puntos en este test se considera "clínicamente significativo". El siponimod demostró frenar la pérdida de facultades mentales, al medir el riesgo de empeoramiento confirmado a los 6 meses, el grupo con siponimod tuvo un 21% menos de riesgo de sufrir un deterioro cognitivo sostenido en comparación con el placebo (HR 0.79; p = 0.0157). Además, se comprobó que el fármaco no solo frenó el daño, sino que permitió cierta recuperación. Al medir la probabilidad de mejoría confirmada a los 6 meses, los pacientes tratados con siponimod tuvieron un 28% más de probabilidades de mejorar su velocidad de procesamiento cognitivo frente al grupo placebo (HR 1.28; p = 0.0131). La mejora cognitiva fue independiente de si el paciente tenía brotes o no. Esto sugiere que el siponimod tiene un efecto neuroprotector directo en el sistema nervioso central, no solo un efecto antiinflamatorio periférico.

En el primer estudio observacional incluido¹⁴ se incluyeron en el análisis de progresión de discapacidad 108 pacientes con un periodo de seguimiento de 12 meses. Al finalizar el periodo de seguimiento, 70 pacientes (64,8%) experimentaron estabilidad sostenida de la enfermedad. De los pacientes estables, 15 (21,4 %) mejoraron. 34 pacientes (31,4 %) presentaron progresión en la EDSS y 4 pacientes (3,7 %) un empeoramiento en la EDSS sin alcanzar el umbral de progresión. Además, El estudio revela que los pacientes con una discapacidad inicial mayor (EDSS > 4) se mantuvieron más estables que aquellos con menos discapacidad (EDSS ≤ 4), quienes mostraron un empeoramiento significativo. Esto sugiere que el fármaco puede ser más efectivo si se utiliza en las primeras fases de la enfermedad

En el segundo estudio¹⁵, se midió el efecto que tenía el siponimod sobre la fatiga siguiendo la escala MFIS. El estudio muestra una reducción significativa de la fatiga, bajando de 45,86 a 44,10 puntos ($p = 0,001$). Incluso en los pacientes con más discapacidad ($EDSS \geq 5.0$), la fatiga bajó de forma clara (de 48,47 a 46,42). También evaluó los efectos sobre la función urinaria, midiendo el Volumen Residual Post-miccional (PVR). Hubo una mejora significativa, bajando de 71,03 mL a 46,89 mL ($p < 0.001$).

En el último estudio¹⁷, tras 12 meses, un 82,8% de los pacientes se mantuvo estable sin avances en la escala de discapacidad EDSS.

En conclusión, el siponimod ha demostrado ser eficaz en la EMSP al reducir la progresión de la discapacidad y favorecer la estabilidad clínica de los pacientes. Además, presenta beneficios relevantes sobre el deterioro cognitivo, la fatiga y la función urinaria, mejorando aspectos clave de la calidad de vida. Los resultados sugieren también un posible efecto neuroprotector directo, más allá de su acción antiinflamatoria.

3.3.2 Control de la actividad inflamatoria y neuroprotección

En el estudio BOLD⁷ se compararon el número de CUALs (combined unique active lesion) para distintas dosis y se obtuvo una reducción de las lesiones del 83% para la dosis de 10 mg, 72% para la dosis de 2mg, 66% con 1,25 mg, 50% con 0.5 mg, y 35% con 0,25 mg. Las CUALs son la suma de los dos tipos de lesiones que se observan en la resonancia magnética, nuevas lesiones en T2 y lesiones Gd+ en T1. Debido al mejor perfil de tolerabilidad de la dosis de 2mg, se estableció esta como la pauta elegida. Además, la dosis de 2 mg redujo significativamente el ARR (Annualized Relapse Rate, o tasa anual de brotes) a los 6 meses: 0.20 frente a 0.58 del placebo, aunque en las dosis de 10mg y 0,5mg y el ARR fue similar a placebo.

En el estudio EXPAND⁸, siponimod demostró una alta eficacia frenando los brotes, incluso en formas progresivas. El ARR fue menor que con placebo (ratio 0,45, reducción de riesgo del 55%) El tiempo hasta la primera recaída confirmada también fue mayor en el grupo de siponimod (HR 0,54, reducción de riesgo del 46%). Además, el 89% de pacientes tratados con siponimod estuvieron libres de lesiones activas (Gd+), frente a un 67% en placebo. El aumento de volumen de lesiones T2 fue mucho menor con siponimod (183mm³) que con placebo (879 mm³) y la pérdida de volumen cerebral fue un 0,15% menor en siponimod que en placebo. El subanálisis de Arnold *et al.*¹² se centró en esta atrofia cerebral. Se observó que siponimod redujo la pérdida de volumen de sustancia gris cortical entre un 43% y un 88% en comparación con placebo a los 12 y 24 meses ($p < 0.0001$). Además, el tratamiento redujo la atrofia del tálamo entre un 31% y un 47% frente a placebo. La atrofia del tálamo se asocia directamente a deterioro cognitivo y fatiga, por lo que estos resultados concuerdan con los resultados sobre velocidad de procesamiento cognitivo del análisis de Benedict *et al.*¹¹. Con los resultados de estos estudios se puede concluir que siponimod es eficaz en el control de la actividad inflamatoria, reduciendo los brotes y recaídas, y mostrando un efecto neuroprotector que reduce la atrofia cerebral.

En el subanálisis de Leppert *et al.*¹³, se analizaron un total de 4.185 muestras de plasma correspondientes a 1.452 pacientes del estudio EXPAND en diferentes momentos del estudio, con el objetivo de medir los Neurofilamentos Ligeros en plasma (pNfL). Los pNfL son un biomarcador cuya presencia en sangre indica daño neuronal. El tratamiento con siponimod redujo los niveles de pNfL en un 14,8% frente a placebo a los 3 meses, y esta diferencia se amplió hasta el 27% - 30% en visitas posteriores. Además, este estudio demostró el valor predictivo de los pNfL como indicador de pronóstico en EMSP: los pacientes que tenían niveles altos de pNfL al inicio del estudio fueron los que más volumen cerebral perdieron en los dos años siguientes, y niveles altos de pNfL al inicio se asociaron con un mayor riesgo de progresión confirmada de la discapacidad (CDP). Por último, el estudio encontró que el siponimod reducía los pNfL tanto en pacientes con brotes como en aquellos sin brotes. Esto refuerza la idea de que el fármaco tiene una acción neuroprotectora directa.

Los datos del estudio de vida real de Regner-Nelke L, *et al.*¹⁴ revelaron que los volúmenes de la sustancia blanca y la sustancia gris de los pacientes se mantuvieron estables durante los 12 meses del estudio. Además, no hubo cambios significativos en el número ni en el volumen de las lesiones, lo que sugiere un control potente de la actividad inflamatoria.

En el estudio de Stavrogianni K, *et al.*¹⁵ tras 12 meses los brotes cayeron del 60% al 12%. Las sesiones activas (GdE+) se redujeron drásticamente del 62% al 10%, y en el subgrupo de mayor discapacidad (EDSS $\geq$ 5.0), las lesiones activas desaparecieron por completo (0.0%).

Por último, en el estudio RESYZE¹⁷, el 93,8% de los pacientes estuvo libre de recaídas, y el 82,1% no mostró nuevas lesiones ni actividad radiológica.

Los resultados de los ensayos observacionales refuerzan los datos obtenidos en los ensayos clínicos, sugiriendo que siponimod es eficaz controlando los brotes y la actividad inflamatoria causada por la EMSP.

3.4 Seguridad y tolerabilidad

Durante el estudio BOLD, los efectos adversos más frecuentes tras 6 meses fueron dolor de cabeza, bradicardia, mareos y nasofaringitis. Además 4 pacientes (8%) del grupo de 2mg sufrieron efectos adversos graves que llevaron a interrumpir el tratamiento, 3 de los cuales (6%) fueron bloqueo auricoventricular de segundo grado. También se reportó un aumento de las transaminasas superior a placebo. Durante este estudio se descubrió que siguiendo un esquema de titulación de dosis podían reducirse los efectos secundarios cardiacos como la bradicardia. Los efectos adversos reportados en este estudio fueron por lo general no muy graves, y se demostró que los efectos cardiacos que si podían ser graves en algunos casos podían ser muy reducidos con la implantación del esquema de titulación de 5 días.

Los principales efectos adversos reportados durante el estudio EXPAND fueron dolor de cabeza, nasofaringitis, infecciones del tracto urinario y caídas, presentes en más del 10% en ambos grupos. Otros efectos adversos fueron hipertensión (10-12%, ligeramente superior al placebo), edema macular (2%, frente a <1% en placebo) bradicardia (4%) y herpes zoster (2% vs 1% en placebo). En total, se reportaron efectos adversos en el 88,7% de los pacientes con siponimod, frente al 81,7% en el grupo placebo. La tasa de efectos adversos graves fue del 17,9% en siponimod, y del 15,2% en placebo. Solo el 7,6% de los pacientes bajo siponimod discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos, frente al 3,3% en placebo. El aumento de las transaminasas de hasta 3 veces el valor normal ocurrió en el 10,7% de los pacientes. En general, los efectos adversos reportados en este estudio no fueron graves, y las tasas de abandono fueron bajas, lo que sugiere que los efectos son manejables en un ambiente controlado.

En el estudio EXCHANGE⁹ se evaluó la tolerabilidad del siponimod al cambiar desde otro tratamiento. Los principales efectos adversos reportados fueron cefalea (8,1%), mareos (3,8%) y náuseas (3,1%). El 4,9% de los pacientes presentaron eventos adversos graves, y el 8,6% abandonaron el estudio por intolerancia. Destaca la ausencia de bradicardia clínicamente significativa durante el inicio del tratamiento, lo que refuerza la eficacia del esquema de titulación de 5 días.

En cuanto a los estudios de vida real, los datos obtenidos sobre seguridad fueron los siguientes: en el primer estudio¹⁴, un 31,2% de los pacientes dejó la terapia en 18 meses, de los cuales el 62,6% fue por efectos adversos. El efecto adverso más común citado como causa de abandono del tratamiento fue el vértigo (15,2%). Otros efectos adversos comunes fueron linfopenia (38,1%), elevación de enzimas hepáticas (20,0%) e hipertensión (16,2%). En el segundo estudio¹⁵ el 78% de los pacientes tuvo linfopenia grado 3 o inferior, y el 24% tuvo elevación de transaminasas; pero ninguno de estos efectos fue motivo para dejar la medicación. En cambio, en el tercer estudio¹⁶ el 40,4% abandonó el tratamiento. Entre las causas de abandono en este estudio se citan preocupaciones de seguridad (72,4%), linfopenia de grado 4 (43,6%) e infecciones recurrentes, especialmente urinarias y respiratorias (27,3%). El número de abandonos es especialmente elevado en pacientes que estaban siendo previamente tratados con ocrelizumab, un 70% de estos pacientes dejaron el tratamiento con siponimod. Finalmente, en el estudio RESYZE (ref. 17), solo se dio linfopenia de grado 4 en el 2,1% de los pacientes a los 6 meses y bajó al 1,7% al año. Además, solo un 12,4% abandonó el tratamiento. Los datos de estos estudios concuerdan con los datos de los ensayos clínicos y establecen la linfopenia y la elevación de las enzimas hepáticas como los dos problemas principales del siponimod. En dos de los estudios se reportaron altas tasas de abandono, pero en uno de ellos esto puede estar causado por la administración previa de ocrelizumab.

En conclusión, el siponimod presenta un perfil de seguridad generalmente manejable, con efectos adversos en su mayoría leves o moderados. Los eventos más frecuentes fueron cefalea, mareos, nasofaringitis, linfopenia y elevación de las enzimas hepáticas. También se observaron efectos cardíacos, especialmente bradicardia y bloqueo auriculoventricular, aunque estos disminuyeron notablemente con el esquema de titulación de 5 días. En los estudios de vida real, la linfopenia, el vértigo y las infecciones fueron las principales causas

de abandono del tratamiento. En conjunto, los datos confirman que el siponimod tiene un perfil de seguridad aceptable, aunque requiere monitorización clínica y analítica durante el tratamiento

4. Discusión

Los resultados obtenidos permiten considerar que nuestra hipótesis inicial se cumple de forma general, ya que existe evidencia que respalda la eficacia y seguridad del siponimod en el tratamiento de la EMSP, tanto en ensayos clínicos como en estudios de vida real. No obstante, la evidencia en población española es muy limitada, y aunque el estudio incluido puede ayudar a plantearnos hipótesis de como funciona este fármaco en nuestro país, es necesario seguir investigando para confirmar estos hallazgos y definir con más precisión el posicionamiento terapéutico del fármaco.

La evidencia de los ensayos clínicos sugiere que siponimod tiene una eficacia similar a otros moduladores S1P, con una reducción del riesgo de progresión de la discapacidad a los 6 meses del 26%, una reducción del riesgo de ARR del 55% y una reducción de aparición de lesiones activas del 33%; con un perfil de seguridad parecido. En el primer estudio observacional incluido se observa que la discapacidad de los pacientes con una discapacidad inicial elevada avanzó más rápidamente que la discapacidad de aquellos pacientes con menor discapacidad inicial, esto podría deberse al desarrollo natural de la enfermedad, o podría indicarnos que siponimod es más efectivo cuanto antes se inicie tras la aparición de la EMSP. Los altos niveles de efectividad que encontramos en estudios como el RESYZE, que tiene una media de tiempo desde el diagnóstico de EMSP muy baja, refuerzan esta última hipótesis. Estos resultados refuerzan la importancia de una intervención terapéutica precoz en EMSP activa, donde el impacto clínico del siponimod podría ser mayor.

Además, los subanálisis incluidos reflejan que el siponimod tiene una acción neuroprotectora real. Existe una convergencia biológica clara, la reducción del daño axonal medida mediante pNfL y la preservación de la sustancia gris cortical y el tálamo explican por qué los pacientes mantienen una mejor velocidad de procesamiento cognitivo en los tests. Por último, los resultados del subanálisis de Leppert et al. tienen implicaciones que van más allá de la neuroprotección. La reducción significativa de los niveles plasmáticos de pNfL en pacientes tratados con siponimod, y su correlación con una menor pérdida de volumen cerebral y mejor preservación funcional, sugiere que esta determinación podría ser útil como biomarcador de monitorización del tratamiento en la práctica clínica. Frente a la EDSS, que tiene una sensibilidad limitada para detectar cambios sutiles, y a la resonancia magnética, cuya disponibilidad es restringida, el pNfL ofrece la ventaja de obtenerse a partir de una simple extracción de sangre y de reflejar de forma dinámica el daño axonal activo. Sin embargo, su implementación rutinaria todavía enfrenta obstáculos, principalmente la falta de umbrales de referencia universalmente validados para la EMSP y la escasez de datos en condiciones de vida real. Son necesarios estudios prospectivos que evalúen su

utilidad como marcador de respuesta al siponimod fuera del contexto de los ensayos clínicos.

En cuanto al perfil de seguridad, los efectos adversos más frecuentes a los 6 meses son dolor de cabeza, mareos, infecciones, linfopenia y elevación de transaminasas. Aunque en el estudio BOLD se reportaron también bastantes efectos secundarios cardíacos como bradicardia, la implantación del esquema de titulación de dosis de 5 días demostró una alta eficacia reduciendo estos efectos adversos, por lo que raramente se reportan en estudios posteriores. Se dieron altas tasas de abandono en dos de los estudios observacionales incluidos, sin embargo, estas fueron relativamente bajas en los ensayos clínicos aleatorizados y en los otros dos estudios observacionales. Esta diferencia en las tasas de abandono entre países puede deberse a la experiencia del centro en el manejo de efectos secundarios como el vértigo o la elevación de enzimas hepáticas. En uno de los estudios con una alta tasa de abandono, gran parte de los pacientes que abandonaron estaban siendo previamente tratados con ocrelizumab. Ocrelizumab, es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que produce una depleción profunda y sostenida de linfocitos B.¹⁸ Cuando se inicia siponimod en un paciente que aún presenta depleción residual de linfocitos B por ocrelizumab, ambos mecanismos se superponen, generando una inmunosupresión combinada que puede ser especialmente intensa. Esto explicaría la mayor incidencia de linfopenia de grado 4 y de infecciones recurrentes que aparecen como las principales causas de abandono en este estudio. Estos hallazgos establecen la necesidad de diseñar estudios prospectivos que evalúen específicamente la seguridad de la transición desde ocrelizumab a siponimod, definiendo ventanas de washout seguras y criterios de monitorización adaptados a este perfil de paciente.

El paciente que probablemente más se beneficia de siponimod es aquel con diagnóstico reciente de EMSP activa, con discapacidad moderada, genotipo CYP2C9 compatible con la dosis estándar, sin comorbilidades hepáticas ni cardíacas previas relevantes. También es recomendable que no haya tenido exposición previa a fármacos que causen depleción linfocitaria como el ocrelizumab. Definir este perfil con mayor precisión debería ser uno de los objetivos de futuros estudios prospectivos con siponimod.

Por lo que respecta a la eficacia del siponimod en la población española, los datos del RESYZE son consistentes con los de los ensayos clínicos pivotaes y sugieren que siponimod mantiene su eficacia en estos pacientes, especialmente en pacientes con diagnóstico reciente de EMSP. Sin embargo, la ausencia de grupo control, el corto seguimiento y la naturaleza del estudio impiden extraer una conclusión definitiva. Son necesarios estudios observacionales prospectivos, multicéntricos y con seguimiento prolongado en población española para responder con solidez a esta hipótesis.

Relevancia del trabajo

La EMSP constituye una de las formas más discapacitantes de la esclerosis múltiple, y conlleva un importante deterioro neurológico y disminución de la calidad de vida. Las opciones terapéuticas para esta fase de la enfermedad son limitadas, especialmente si las

comparas con las formas remitente-recurrentes, lo que genera la necesidad de encontrar tratamientos eficaces en esta fase de la enfermedad.

Siponimod es un fármaco de reciente aprobación, especialmente en España que fue aprobado en abril de 2021, y todavía no se conocen del todo sus efectos en la población general. Bajo este contexto, nace el interés de determinar la eficacia y seguridad del siponimod en pacientes con EMSP activa. Este trabajo trata de recopilar y analizar la evidencia disponible, centrándose en los resultados de los ensayos clínicos, subanálisis y estudios observacionales recientes. Además, se aporta una visión actualizada sobre aspectos de interés clínico, como el posible efecto neuroprotector del fármaco y su utilidad en condiciones de práctica clínica habitual. También se incluye una revisión de la evidencia disponible en población española, que tiene gran importancia debido a la limitada información disponible en este ámbito y la necesidad de valorar si los resultados obtenidos en los ensayos clínicos internacionales son reproducibles en nuestro entorno.

Dada la eficacia del siponimod a la hora de tratar la enfermedad reflejada en este trabajo, es necesario recabar más datos y sobre todo, realizar estudios de dosificación, posología y formato de administración a fin de maximizar la eficacia y reducir los efectos secundarios descritos.

Limitaciones del trabajo

Existe una limitación importante en la evidencia actual debido a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente la eficacia del siponimod con otros tratamientos modificadores de la enfermedad utilizados en la práctica clínica.

Algunos de los estudios observacionales incluidos presentan un riesgo moderado de sesgo, lo que significa que puede haber errores en el diseño que alteran los resultados. Tienen un número pequeño de pacientes, y todos ellos carecen de un grupo control. Esto hace difícil distinguir cuánto de la estabilidad del paciente se debe al fármaco y no a otros aspectos externos como el efecto placebo o la evolución natural de la enfermedad, ya que la esclerosis múltiple puede progresar muy lentamente en algunos casos. Además, al ser un fármaco de aprobación relativamente reciente, especialmente en Europa, la mayoría de los estudios observacionales apenas superan los 12-24 meses de seguimiento, lo cual es poco para una enfermedad crónica como la EMSP. Aun así, se ha decidido incluirlos porque aportan validez externa al trabajo y complementa los resultados de los ensayos clínicos con información de cómo funciona el fármaco en situaciones de práctica clínica habitual. Pese al riesgo moderado de sesgo, los resultados siguen siendo creíbles y pueden utilizarse como complemento a los ensayos clínicos, aunque por si solos no sirvan para establecer conclusiones seguras. Por otro lado, parte de la evidencia la proporcionan análisis post-hoc del estudio EXPAND, que, aunque son coherentes y sirven para generar hipótesis sobre la eficacia del fármaco, su potencia estadística es limitada.

5. Conclusiones

- El siponimod ha demostrado ser un tratamiento de eficacia similar a otros moduladores del receptor S1P en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva activa, reduciendo significativamente la progresión de la discapacidad y la actividad inflamatoria de la enfermedad.
- Los resultados de los ensayos clínicos pivotaes se ven reforzados por los estudios en condiciones de práctica clínica real, que muestran una alta tasa de estabilidad clínica y radiológica, especialmente en pacientes en fases más tempranas de la enfermedad.
- La evidencia disponible sugiere que siponimod presenta un efecto neuroprotector, reflejado en la preservación del volumen cerebral, la reducción de neurofilamentos ligeros y la mejora o estabilización de la función cognitiva.
- El fármaco presenta un perfil de seguridad aceptable y manejable en la práctica clínica, siendo los efectos adversos más frecuentes linfopenia, elevación de transaminasas e infecciones frecuentes, y observando una reducción de efectos adversos cardíacos al utilizar un esquema de titulación.
- La eficacia en población española parece similar a la eficacia demostrada en los estudios pivotaes, pero es necesario seguir investigando para llegar a una conclusión sólida.

6. Bibliografía

1.- Sociedad Española de Neurología (SEN). *La esclerosis múltiple afecta ya a más de 50.000 personas en España* [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link291.pdf>

2.- Sociedad Española de Neurología (SEN). *La esclerosis múltiple es la principal causa de discapacidad por enfermedad en adultos jóvenes* [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link214.pdf>

3.- World Health Organization (WHO). *Multiple sclerosis* [Internet]. 2023 Aug 7. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/multiple-sclerosis>

4.-Sociedad Española de Neurología (SEN). *Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD* [Internet]. Madrid: Luzán 5 Health Consulting; 2023. Disponible en: <https://www.sen.es/profesionales/guias-y-protocolos/3732-manual-de-practica-clinica-en-esclerosis-multiple-nmo-y-mogad>

5.-Comisión Europea. *Mayzent (siponimod): Ficha técnica o resumen de las características del producto* [Internet]. Bruselas: Comisión Europea; 2020. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200113146760/anx_146760_es.pdf

- 6.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de siponimod (Mayzent®) en esclerosis múltiple secundaria progresiva. IPT, 15/2021. V1 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_15-2021-Mayzent.pdf
- 7.- Novartis Pharmaceuticals. Safety, tolerability, efficacy and optimal dose finding study of BAF312 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis [Internet]. ClinicalTrials.gov; 2009 Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00879658>
- 8.- Novartis Pharmaceuticals. Exploring the efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND) [Internet]. ClinicalTrials.gov; 2012. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01665144>
- 9.- Novartis Pharmaceuticals. Safety and Tolerability of Conversion to Siponimod (EXCHANGE) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2018 Aug 9 [actualizado 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03623243>.
- 10.-Fox R, Kappos L, Bar-Or A, Cree B, Giovannoni G, Gold R, et al. Safety and Tolerability of Siponimod in Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis (S33.007). Neurology [Internet]. 2017 Apr 18;88(16 Suppl):S33.007. Disponible en: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.88.16_supplement.S33.007
- 11.- Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A, et al. Siponimod and Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: EXPAND Secondary Analyses. Neurology. 2021 Jan 19;96(3):e376-e386. doi: 10.1212/WNL.00000000000011275. PMID: 33328324. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33328324/>
- 12.-Arnold DL, Fox RJ, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Effect of siponimod on cortical grey matter and thalamic volume in secondary progressive multiple sclerosis [abstract]. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022;93(6):A27.3. doi: 10.1136/jnnp-2022-ABN.84. Disponible en: <https://jnnp.bmj.com/content/93/6/A27.3>
- 13.-Kuhle J, Kropshofer H, Haering AS, Kundu U, Meinert R, Barro C, et al. Blood Neurofilament Light in Progressive Multiple Sclerosis. Neurology. 2022;98(15):e1551-e1563. doi: 10.1212/WNL.000000000000200258 Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.000000000000200258>
- 14.- Regner-Nelke L, Enax-Krumbein J, Fleischer V, Lauenstein AS, Meuth SG, Bittner S, et al. Real-world evidence on siponimod treatment in patients with secondary progressive multiple sclerosis. Neurol Res Pract. 2022;4:55. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s42466-022-00219-3>
- 15.- Stavrogianni K, Kitsos DK, Giannopapas V, Stefanou MI, Christouli N, Smyrni V, Chasiotis AK, Akrivaki A, Dimitriadou E, Chondrogianni M, Tsigvoulis G, Giannopoulos S. Impact of Siponimod on Clinical and Radiological Parameters of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A Real-World Prospective Study. J Clin Neurol. 2024 Nov;20(6):591-598. doi: 10.3988/jcn.2024.0149. PMID: 39505311; PMCID: PMC11543385. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39505311/>
- 16.- Zanghi A, Borriello G, Foschi M, Bianco A, Signoriello E, Cellerino M, Di Filippo PS, Baldisseri F, Romano G, Cicia A, Lus G, Inglese M, Mirabella M, Avolio C, D'Amico E. Positioning siponimod and the post-treatment gap: the unmet needs of SPMS patients in Italian real-world practice. Ther Adv Neurol Disord. 2026 Feb 28;19:17562864251399560. doi: 10.1177/17562864251399560. PMID: 41783466; PMCID: PMC12954036. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41783466/>

17.- Oreja Guevara C, Aguado García L, Martín Martínez J, Gómez Gutiérrez M, Gascón Giménez F, Agüera Morales E, et al. Real world experience with siponimod in Active Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Results of the RESYZE study [abstract]. Presented at: 40th Congress of ECTRIMS; 2024 Sep 18-20; Copenhagen, Denmark.

18.-Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Ocrevus 300 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. Madrid: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA; 2018 [actualizado 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171231001/FT_1171231001.html

