

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/67/2022**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ponesimod (Ponvory®) en Esclerosis Múltiple Recidivante

Fecha de publicación: 28 de julio de 2022

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica, inflamatoria y neurodegenerativa que produce desmielinización focal, gliosis, daño axonal, y pérdida neuronal del sistema nervioso central (SNC) (1). Su etiología es desconocida, aunque se piensa que la suma de una serie de factores ambientales puede alterar las respuestas celular y humoral de un sistema inmune genéticamente predispuesto.

La EM afecta a cerca de 2,8 millones de personas en todo el mundo, con 1 millón de pacientes en Europa, predominantemente mujeres y su inicio tiene lugar, habitualmente, entre la 2ª y 4ª décadas de vida (2). En esta población joven es la causa no traumática más frecuente de discapacidad. En España la prevalencia alcanza los 100-125 casos por cada 100.000 habitantes (3,4).

Aunque clásicamente se han descrito 4 tipos básicos de evolución de la enfermedad (5), la nueva revisión fenotípica del 2013 hace especial hincapié en los aspectos de actividad y progresión de la enfermedad. La actividad inflamatoria se mide por aparición de brotes (recaídas) o lesiones nuevas o captantes de gadolinio en resonancia magnética. La progresión está causada por un empeoramiento continuo de los síntomas independiente de las recaídas y por un período de tiempo indeterminado (6).

Cerca del 85% de los pacientes empieza con brotes, en lo que se conoce como forma recidivante remitente de la enfermedad (EMRR). Tras 15-20 años, si no reciben el tratamiento adecuado, hasta un 80% de estos enfermos evolucionarán a un empeoramiento continuado de los síntomas, con rápido acúmulo de discapacidad independiente de los brotes. A este tipo de evolución se le conoce con el nombre de EM secundariamente progresiva (EMSP). Finalmente, el 15% restantes de pacientes ya empiezan con progresión continua de los síntomas desde el principio. A esta forma de inicio se le llama EM primariamente progresiva (EMPP) y es más frecuente en edades intermedias de la vida (7,8).

Sin embargo, desde el punto de vista terapéutico, en la actualidad tiende a hablarse de formas de EM que cursan con/sin actividad, con/sin progresión. En este contexto, la esclerosis múltiple recurrente (EMR) englobaría formas EMRR y EMSP con brotes.

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

En la actualidad, se encuentran autorizados en la Unión Europea varios fármacos modificadores de la enfermedad (FME), entre los que se encuentran agentes inmunomoduladores (beta-interferones [β -IFN], peg-interferón beta-1a [PegIFN- β -1a], acetato de glatirámero), anticuerpos monoclonales (antagonistas de la alfa-4-beta integrina [natalizumab], anti-CD52 [alemtuzumab] y anti-CD20 [ocrelizumab]), agentes inmunosupresores y citotóxicos. Entre las terapias orales se encuentran fingolimod, siponimod y ozanimod (análogos de esfingosina), teriflunomida (inhibidor de la síntesis “de novo” de pirimidinas), dimetilfumarato (derivado del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2) y cladribina (análogo nucleósido de la desoxiadenosina) (9-25).

En España, entre los diferentes tratamientos disponibles, el Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología (26) sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple recomienda utilizar las siguientes opciones en el tratamiento inicial de la EMRR: β -INF, acetato de glatirámero, teriflunomida y dimetilfumarato. En aquellos casos de evolución rápida y agresiva, natalizumab, o fingolimod son considerados alternativas de tratamiento.

Para aquellos pacientes que no responden al tratamiento con inmunomoduladores, continúan presentando brotes y actividad lesional (evidenciada con técnicas de neuroimagen), están indicados natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, y cladribina, según factores dependientes del paciente, como la gravedad clínica, las comorbilidades u otros o en aquellos pacientes con formas muy graves de inicio. Alemtuzumab se suele reservar para pacientes no candidatos a natalizumab o fingolimod (26).

Tanto el interferón beta1b como siponimod están autorizados para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) con enfermedad activa definida por brotes, en el primer caso o por brotes y por características de imagen típicas de actividad inflamatoria, en el segundo. Ocrelizumab y Cladribina están también indicados en pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa o muy activa, respectivamente, definida por características clínicas o de imagen.

Ocrelizumab es el único tratamiento aprobado para las formas primariamente progresivas tempranas, en referencia a la duración de la enfermedad y al nivel de discapacidad, y que presenten actividad inflamatoria en las pruebas de imagen.

Otros tratamientos usados en el pasado para tratar la EM, como mitoxantrona o azatioprina se encuentran actualmente en desuso.

PONESIMOD (PONVORY®) (27-29)

Ponesimod está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen.

Se presenta como comprimidos recubiertos con película en dosis de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 mg y se administra por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. El tratamiento debe iniciarse con un ascenso progresivo de la dosis durante 14 días, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento recomendada.

No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes con insuficiencia hepática leve. Ponesimod está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clases B y C de Child-Pugh, respectivamente). Los estudios clínicos de ponesimod no incluyeron pacientes <18 años o >55 años. No hay datos sobre la seguridad y eficacia en estas poblaciones.

Farmacología (27-29)

Ponesimod es un modulador altamente selectivo de los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P), uniéndose con alta afinidad a los subtipos 1 localizados, entre otras células, en los linfocitos. Ponesimod inhibe la salida de los linfocitos en los tejidos linfoides, lo que reduce su concentración en sangre periférica. Se desconoce el mecanismo por el que ejerce sus efectos terapéuticos en la EM, pero puede estar asociado a la reducción de la migración de los linfocitos al SNC.

Con respecto a interacciones con potencial relevancia clínica, debe de tenerse en cuenta el potencial efecto cronotrópico negativo aditivo al asociar ponesimod y betabloqueantes, especialmente tras la primera dosis. No se ha estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras. Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos inmunológicos aditivos durante dicha terapia y en las semanas posteriores a la administración. Es poco probable que ponesimod y sus metabolitos muestren alguna interacción farmacológica potencial clínicamente relevante para las enzimas CYP o UGT o transportadores.

En las mujeres de edad fértil, debe descartarse un embarazo antes del inicio de ponesimod. Ponesimod está contraindicado en mujeres de edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos.

Eficacia (27-29)

La eficacia de ponesimod se basa en los resultados del ensayo clínico fase III OPTIMUM (B301), un estudio de superioridad, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con comparador activo (teriflunomida) en pacientes con EMR tratados durante 108 semanas. El estudio incluyó tanto a pacientes con EMRR como en EMSP según criterios de McDonald 2010, con actividad de la enfermedad confirmada.

La variable principal del estudio fue la tasa anualizada de brotes (TAB). El brote se definía según criterio del investigador principal o tratante. La secuencia de prueba de respaldo jerárquica preespecificada incluyó la variable principal y las variables secundarias. Como variables secundarias se valoró el efecto en los síntomas relacionados con la fatiga (evaluados con la escala FSIQ-RMS+), el número acumulado de lesiones activas únicas combinadas hasta la semana 108 (LAUC, definidas como las lesiones nuevas potenciadas en T1 con Gd+ más las lesiones nuevas o las lesiones existentes que aumentan de tamaño en T2 [sin doble recuento de lesiones]) y el tiempo hasta la acumulación de discapacidad confirmada (ADC) a las 12 semanas y 24 semanas.

Las variables exploratorias incluyeron el cambio porcentual en el volumen cerebral y el estado de ausencia de evidencia de la actividad de la enfermedad (NEDA-3 y NEDA-4).

Los criterios de selección incluyeron pacientes adultos, de 18 a 55 años, con curso recidivante (EMR) y ambulatorios, con escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) entre 0 y 5,5. Debían haber presentado al menos un brote en el año anterior, o dos brotes en los dos años anteriores, o al menos una lesión captante de gadolinio (Gd+) en una resonancia magnética (RM) cerebral en los 6 meses anteriores o al inicio del estudio. Eran elegibles pacientes con o sin tratamiento anterior (interferones, acetato de glatirámico, natalizumab o dimetilfumarato).

Los criterios de exclusión eran inicio progresivo de los síntomas (EMPP), brote en los 30 días previos a la randomización, cualquier enfermedad infecciosa activa, historia o presencia de neoplasias, edema macular, determinadas cardio o metabolopatías, enfermedad pulmonar, hematológica, hepática, renal o cualquier otra enfermedad mal controlada; abuso de sustancias, embarazo y lactancia. Se requería distintos tiempos de lavado para los fármacos permitidos. No estaba permitido tratamiento anterior con alemtuzumab, mitoxantrona, leflunomida, teriflunomida, fingolimod, ponesimod, trasplante de células y otros moduladores SIP.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ponesimod 20 mg (N=567) o 14 mg de teriflunomida (N=566) una vez al día. Se realizaron evaluaciones neurológicas cada 12 semanas, así como en el momento de sospecha de recidiva. Se realizaron RM cerebrales al inicio del estudio y en las semanas 60 y 108. El 86,4 % de los pacientes tratados con ponesimod y el 87,5 % de los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida completaron el estudio según el protocolo. En los grupos de ponesimod y teriflunomida, no completaron el estudio, respectivamente, 41 y 36 pacientes por retirada del consentimiento, 18 y 17 pacientes por otras razones, 13 y 3 pacientes por efectos adversos, 3 y 10

pacientes por falta de eficacia, 2 y 3 pacientes por pérdida de seguimiento, y 0 y 2 pacientes por haber fallecido.

La población incluida tenía una media de edad de 36,7 años (DE: 8,74), el 64,9% eran mujeres y el 97,4% de raza blanca. La duración media de la EM era de 7,63 años (DE: 6,78), la puntuación media en la EDSS era de 2,57 (DE: 1,17) y el número medio de brotes en el año anterior era de 1,2 (DE: 0,61). El 57,1 % de los pacientes no habían recibido previamente ningún tratamiento modificador de la enfermedad (FME) para la EM.

Al inicio del estudio, el 39,9 % de los pacientes tratados con ponesimod tenían una o más lesiones captantes de Gd+ en la RM cerebral (media 1,9).

En comparación con los pacientes del grupo de teriflunomida, los pacientes que recibieron 20 mg de ponesimod mostraron una reducción estadísticamente significativa en la TAB del 30,5% (0,202 frente a 0,290; $p < 0,001$) (ver Tabla 1).

No obstante, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ponesimod y teriflunomida en las variables secundarias de acumulación de discapacidad confirmada.

Con respecto al efecto sobre las lesiones en RM, el grupo de tratamiento con ponesimod presentó una reducción relativa del 56% del número medio de lesiones activas únicas combinadas (LAUC), en comparación con el grupo tratado con teriflunomida.

Por último, ponesimod 20 mg fue superior a teriflunomida 14 mg mejorando los síntomas de fatiga a semana 108 (diferencia media -3,57 [Intervalo de confianza (IC) 95%: -5,83, -1,32]; $p=0,0019$).

La pérdida de volumen cerebral en la semana 108 fue menor en el grupo de ponesimod que en el grupo de teriflunomida, con una diferencia media del 0,34% (-0,91% frente a -1,25%, respectivamente; $p < 0,001$). En el grupo de ponesimod frente al grupo de teriflunomida, el porcentaje estimado de NEDA-3 desde el inicio hasta la semana 108 fue del 25,0% frente al 16,4%, respectivamente; la OR para lograr NEDA-3 a 2 años fue 1,70 (IC 95%, 1,27-2,28; $p=0,0004$). La razón más frecuente para no lograr NEDA-3 fue la presencia de lesiones T2 nuevas o agrandadas (ponesimod, 301 [53,4%]; teriflunomida, 364 [65,2%]). El porcentaje estimado que alcanzó NEDA-4 desde el inicio hasta la semana 108 fue del 11,4% frente al 6,5% en los grupos de ponesimod frente a teriflunomida (OR 1,85 [IC 95%, 1,24-2,76]; $p=0,0026$). Un total de 171 pacientes (32,5%) en el ponesimod y 225 pacientes (42,3%) en los grupos de teriflunomida, respectivamente, tuvieron pérdidas anuales de volumen cerebral del 0,4% o más en comparación con los valores basales.

Tabla 1: Resumen de resultados del estudio OPTIMUM

	Ponesimod 20 mg	Teriflunomida 14 mg
Variables clínicas	N = 567	N = 566
Variable principal		
Tasa anualizada de brotes*	0,202	0,290
Reducción relativa de la tasa	30,5 % ($p = 0,0003$) (LC del 95 %: 15,2 %, 43,0 %)	
Pacientes con al menos un brote confirmado	29,3 %	39,4 %
Variables secundarias		
Acumulación de discapacidad confirmada (ADC) ^b	N = 567	N = 566
Pacientes ^c con ADC a 12 semanas	10,8%	13,2%
Reducción relativa del riesgo ^c	17% ($p = 0,2939$) (LC del 95 %: -18%, 42%)	
Pacientes ^c con ADC a 24 semanas	8,7%	10,5%
Reducción relativa del riesgo ^c	16% ($p = 0,3720$) (LC del 95 %: -24%, 43%)	
Criterios de valoración en RM		
Número acumulado de lesiones activas únicas combinadas (LAUC)	N = 539	N = 536
Número medio de LAUC por año ^d	1,41	3,16
Reducción relativa	56% ($p < 0,0001$) (LC del 95 %: 45,8%, 63,6%)	

Seguridad(27-29)

La evaluación de seguridad derivó principalmente de los datos de 4 ensayos clínicos fase II/III, en los que se incluyó un total de 1438 pacientes tratados con al menos una dosis de ponesimod. Los datos de seguridad de los estudios de fase II/III en pacientes con EM se agruparon en 3 períodos de análisis diferentes para:

- comparar la seguridad a corto plazo de 3 dosis de ponesimod (10 mg, 20 mg y 40 mg) con placebo y teriflunomida (grupo de 6 meses).
- comparar la seguridad a medio plazo de 3 dosis de ponesimod versus teriflunomida (grupo de 2 años).
- caracterizar la seguridad a largo plazo de ponesimod (grupo a largo plazo).

Las características demográficas de los sujetos tratados con ponesimod en el grupo de 6 meses y el grupo de 2 años fueron similares a las del grupo a largo plazo.

Las reacciones adversas al fármaco notificadas con mayor frecuencia fueron nasofaringitis (19,7%), elevación de alanina aminotransferasa (17,9 %), infección respiratoria de vías altas (11 %) y cefalea.

Reacciones adversas de interés

Bradiarritmia

Ponesimod provoca una reducción transitoria dependiente de la dosis en la frecuencia cardíaca (FC) y retrasos en la conducción aurículoventricular (AV) al inicio del tratamiento. A todos los pacientes se les debe realizar un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con ponesimod, y en caso de que presenten determinadas afecciones cardiovasculares preexistentes, se recomienda llevar a cabo una monitorización de la primera dosis durante las primeras 4 horas.

En el ensayo clínico OPTIMUM se produjo bradicardia al inicio del tratamiento (bradicardia sinusal/FC inferior a 50 lpm en el ECG el día 1) en el 5,8 % de los pacientes tratados con ponesimod en comparación con el 1,6 % de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida. Los

pacientes que experimentaron bradicardia fueron generalmente asintomáticos. La bradicardia se resolvió en todos los pacientes sin intervención y no requirió la interrupción del tratamiento con ponesimod.

El inicio del tratamiento con ponesimod se ha asociado con retrasos transitorios en la conducción AV que siguen un patrón temporal similar al de la disminución observada en la FC durante el ajuste de dosis. Los retrasos en la conducción AV se manifestaron como bloqueo AV de primer grado (intervalo PR prolongado en el ECG), que se produjo en el 3,4 % de los pacientes tratados con ponesimod y en el 1,2 % de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida en el estudio OPTIMUM. En OPTIMUM no se observó ningún bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz I (Wenckebach). Las anomalías en la conducción fueron típicamente transitorias, asintomáticas, se resolvieron en 24 horas sin intervención y no requirieron la interrupción del tratamiento con ponesimod.

Elevación de la tensión arterial

Se observó un leve aumento reversible de la tensión arterial (cambio medio inferior a 3 mmHg) en pacientes tratados con ponesimod. La tensión arterial se debe monitorizar regularmente durante el tratamiento con ponesimod y controlar adecuadamente.

Infecciones y citopenias

El ponesimod puede reducir las defensas inmunitarias del organismo y podría aumentar la probabilidad de infecciones. En el estudio OPTIMUM, el 3,2 % de los pacientes tratados con ponesimod, en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida, experimentaron recuentos linfocitarios inferiores a $0,2 \times 10^9/l$ y volvieron a la normalidad en las 2 semanas posteriores tras la interrupción del tratamiento con ponesimod.

La incidencia global de infecciones fue comparable entre los pacientes tratados con ponesimod y los que recibieron 14 mg de teriflunomida (54,2 % frente a 52,1 %, respectivamente). La nasofaringitis y las infecciones víricas fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ponesimod.

Se recomienda que los pacientes que no presenten anticuerpos contra la varicela se sometan a un ciclo completo de vacunación contra la varicela antes de comenzar el tratamiento con ponesimod. El inicio del tratamiento con ponesimod se debe retrasar 4 semanas después de la vacunación para permitir que la vacunación alcance su efecto máximo.

Se produjeron infecciones graves o serias en el 1,6 % de los pacientes tratados con ponesimod, en comparación con el 0,9% de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida.

No se han notificado casos de meningitis criptocócica ni de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con ponesimod en el programa de desarrollo clínico. Sin embargo, se han notificado en pacientes tratados con otro modulador del receptor SIP.

Edema macular

Ponesimod aumenta el riesgo de edema macular por lo que se recomienda realizar a todos los pacientes una evaluación oftalmológica del fondo de ojo, incluida la mácula, antes de comenzar el tratamiento y nuevamente en cualquier momento si un paciente informa de alguna alteración visual.

La tasa de edema macular en los ensayos clínicos fue del 0,7 % y la mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo preexistentes o comorbilidades. La mayoría de los casos se produjeron durante los primeros 6 meses de tratamiento.

La terapia con ponesimod no se debe iniciar en pacientes con edema macular hasta que éste se resuelva.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con moduladores del receptor SIP. Estos pacientes deben someterse a controles regulares del fondo de ojo, incluida la mácula, antes de iniciar el tratamiento con ponesimod y tener evaluaciones de seguimiento mientras reciben el tratamiento. Si se confirma el diagnóstico de edema macular, se debe interrumpir el tratamiento con ponesimod.

Efectos respiratorios

Se debe usar ponesimod con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Durante el tratamiento con ponesimod se debe realizar una evaluación espirométrica de la función respiratoria, si está clínicamente indicado.

Se han observado reducciones dosis-dependientes en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y reducciones en la capacidad pulmonar de difusión del monóxido de carbono (DLCO) en pacientes tratados con ponesimod, principalmente durante el primer mes después de iniciar el tratamiento. Los síntomas respiratorios asociados con el tratamiento con ponesimod se pueden revertir con la administración de un agonista beta2 de acción corta.

Elevación transaminasas

Se pueden producir incrementos de las transaminasas en pacientes tratados con ponesimod, por lo que se deben revisar los niveles recientes (últimos 6 meses) de transaminasas y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento. También se debe tener precaución cuando ponesimod se utilice en pacientes con antecedentes de hepatopatía significativa.

El uso de ponesimod se debe interrumpir si se confirma daño hepático significativo (por ejemplo, nivel de ALT superior a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y nivel de bilirrubina total superior a 2 veces el LSN).

Convulsiones

En OPTIMUM, se notificaron casos de convulsiones en el 1,4 % de los pacientes tratados con ponesimod, en

comparación con el 0,2 % de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida. Se desconoce si estos acontecimientos estaban relacionados con los efectos de la EM, con ponesimod o con una combinación de ambos.

Neoplasias

En OPTIMUM, se notificaron un caso de melanoma maligno y dos casos de carcinoma basocelular (0,4%) en pacientes tratados con ponesimod en comparación con un caso de carcinoma basocelular (0,2 %) en pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida. Se ha informado de un mayor riesgo de neoplasias cutáneas malignas en asociación con otro modulador del receptor S1P.

Por este motivo, se debe advertir a los pacientes tratados con ponesimod que no se expongan a la luz solar sin protección ni reciban fototerapia concomitante con radiación UVB o fotoquimioterapia con PUVA.

DISCUSIÓN

Ponesimod es un fármaco oral que está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EMR con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de los estudios por imágenes.

La demostración de eficacia de ponesimod se basa fundamentalmente en la comparación frente a teriflunomida llevada a cabo en un ensayo clínico fase III pivotal OPTIMUM, con pacientes tratados durante 108 semanas.

El efecto de ponesimod se ha estudiado en una población con afectación moderada (puntuación EDSS media en los ensayos de 2,6), con una duración media de la enfermedad de 7,6 años. Los pacientes presentaban actividad inflamatoria clínica y radiológica, con presencia de lesiones captantes de gadolinio en la RMN basal. La mayoría (62-63%) no había recibido tratamiento previo y aproximadamente el 35% presentaban enfermedad altamente activa. Las recomendaciones actuales van dirigidas a un inicio temprano del tratamiento en pacientes con EM activa para evitar que se produzcan lesiones irreversibles del SNC e intentar prevenir la progresión de la discapacidad (26). Es probable que este tipo de pacientes, en nuestro entorno hubiera recibido tratamiento con otro fármaco.

El estudio demostró la superioridad de ponesimod en relación a la teriflunomida en la reducción del número de brotes. En total, se notificaron 242 recaídas confirmadas para ponesimod en comparación con 344 para teriflunomida. Ponesimod redujo la TAB en un 30,5% en comparación con la teriflunomida (ARR medio, 0,202 frente a 0,290; RR: 0,695 [intervalo de confianza (IC) del 99%, 0,536-0,902]; $p < 0,001$).

Un aspecto significativo para los pacientes con EMR es la valoración del efecto del tratamiento sobre la progresión de la discapacidad (30). El riesgo de CDA (*confirmed disability accumulation*, por sus siglas en inglés) a las 12 semanas no fue diferente en los 2 grupos (10,1% frente a

12,4%; índice de riesgo 0,83 [CL 95%, 0,58-1,18], y el procedimiento de prueba formal se detuvo. En este análisis exploratorio, el riesgo de CDA a las 24 semanas tampoco fue diferente; índice de riesgo 0,84 [CL 95%, 0,57-1,24].

La duración limitada del seguimiento, la baja tasa de progresión en el estudio (83,5% de los pacientes tenían puntuaciones de EDSS de 3,5 o menos, por lo tanto, una relativa baja discapacidad) y la falta de significación estadística cuestiona la relevancia clínica de estos resultados. Por otro lado, los pacientes aleatorizados a recibir ponesimod tuvieron menos pérdida de volumen cerebral que los que recibieron teriflunomida (una diferencia del 0,34%). Hay evidencia observacional que respalda una correlación a nivel de grupo de la pérdida de volumen cerebral con la progresión de la discapacidad a mediano y largo plazo, como se refleja en las puntuaciones de la EDSS o las evaluaciones neuropsicológicas (31-33), lo cual podría sugerir un efecto protector estructural. En cualquier caso, no se dispone de evidencia de que ponesimod reduzca el riesgo de progresión de la discapacidad.

Con respecto a la actividad en RM en los pacientes tratados con ponesimod se observó una reducción en el número medio de LAUC por año en las RM cerebrales anuales desde el inicio hasta la semana 108 en un 56% en comparación con la teriflunomida (1,405 frente a 3,164; índice de tasas, 0,444 [95% CL, 0,364-0,542]; $p < 0,001$). La mayoría de las LAUC observadas eran lesiones T2 nuevas o aumentadas de tamaño.

El cambio en la puntuación de síntomas semanales del FSIQ-RMS desde el inicio hasta la semana 108 fue menor (donde puntuaciones más altas indican más fatiga) para los síntomas de fatiga en el grupo de ponesimod que en el grupo de teriflunomida. Las medias de mínimos cuadrados fueron 0,01 vs 3,56 (diferencia de medias, -3,57 [95% CLs, -5,83 a -1,32]; $p = 0,002$). El efecto observado sobre la fatiga, medido por el FSIQ-RMS, no es clínicamente relevante. La escala no fue validada en un estudio clínico previo, por lo que no está claro si la falta de efecto en la escala es un fracaso de esta o del tratamiento.

En el análisis predeterminado de los subgrupos no se observaron diferencias respecto a teriflunomida en pacientes con alta actividad definidos en el ensayo clínico.

Teriflunomida, tratamiento recomendado en primera línea, se considera un comparador aceptable que ha demostrado su eficacia frente a placebo reduciendo la frecuencia de los brotes y sugiriendo un retraso de la progresión de la discapacidad en las estimaciones a 12 semanas. No obstante, la EMA prioriza la estimación de las variables de progresión de discapacidad a los 6 meses (24 semanas), estimando las de 12 semanas como insuficientes (EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2). Los problemas de tolerabilidad y efectos secundarios podrían cuestionar el mantenimiento del ciego durante los estudios, sin poder excluirse completamente la existencia de sesgo. La consistencia en los resultados y el hecho de contar con medidas relevantes de eficacia objetivas permite asumir razonablemente los resultados.

La duración de los estudios es limitada y no existen datos controlados de eficacia más allá de los 2 años. Los resultados preliminares del estudio a largo plazo (no controlados, estudio B303) sugieren el mantenimiento del efecto sobre el control de los brotes y de la actividad radiológica.

Desde el punto de vista de seguridad, ponesimod presenta un perfil de riesgo similar al de otros moduladores del receptor S1P (fingolimod, siponimod y ozanimod). La base de datos de seguridad sobre ponesimod puede considerarse suficiente para permitir conclusiones sobre este aspecto. Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis (19,7%), alanina aminotransferasa elevada (17,9 %) e infección respiratoria de vías altas (11 %). Hay datos limitados de seguridad a largo plazo y no hay experiencia con ponesimod en sujetos de edad avanzada o con niños.

La reducción del número de linfocitos requiere su monitorización antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9/l$, el tratamiento con ponesimod se debe interrumpir hasta que se alcance un nivel $>0,8 \times 10^9/l$, momento en que se puede considerar volver a iniciar el tratamiento con ponesimod. Se debe vigilar la aparición de infecciones (incluidas infecciones oportunistas) y neoplasias durante el tratamiento. Los pacientes que no presenten anticuerpos contra la varicela deben recibir un ciclo completo de vacunación contra la varicela antes de comenzar el tratamiento con ponesimod. El tratamiento con ponesimod debe retrasarse 4 semanas tras la vacunación para permitir que ésta alcance su efecto máximo.

De manera similar al fingolimod, siponimod y ozanimod, induce la disminución transitoria de la frecuencia cardíaca, más relevante al inicio del tratamiento, y que se atenúa con un escalado de la dosis durante las primeras semanas de tratamiento. A diferencia del fingolimod, no se requiere vigilancia directa de la primera dosis salvo en pacientes con patología cardiovascular previa, que debe excluirse antes de iniciar el tratamiento con ponesimod.

Otros riesgos identificados durante el desarrollo clínico fueron la aparición de edema macular, la afectación de la función hepática y de la función pulmonar (sin que se observara repercusión clínica). No obstante, no se ha evaluado el efecto sobre pacientes con patología pulmonar subyacente grave (como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

El titular de la autorización de comercialización deberá presentar el primer informe periódico actualizado de seguridad para este producto dentro de los 6 meses posteriores a la autorización.

CONCLUSIÓN

Ponesimod 20 mg ha mostrado una eficacia superior a Teriflunomida 14 mg con una reducción del 30,5% en la Tasa anualizada de brotes (variable principal). Asimismo, el grupo de tratamiento con ponesimod presentó una reducción relativa del 56% del número medio de lesiones

activas únicas combinadas (LAUC), en comparación con el grupo tratado con teriflunomida. Sin embargo, ponesimod no ha demostrado eficacia con respecto a la progresión de la discapacidad.

El perfil de seguridad de ponesimod es similar al de otros moduladores del receptor S1P, con las infecciones, la linfopenia, la elevación de las transaminasas y los efectos sobre el sistema cardiovascular como efectos adversos más frecuentes. El escalado inicial de la dosis permite reducir los riesgos de bradicardia.

No se cuenta con comparaciones directas con otras alternativas como interferón beta, acetato de glatirámico o dimetilfumarato por lo que no hay evidencias suficientes para determinar si ofrece un beneficio clínico significativo respecto a otros FME distintos de teriflunomida. Tampoco existen comparaciones directas frente a otros tratamientos recomendados para las formas más activas y de progresión rápida como son otros moduladores del receptor S1P, cladribina, natalizumab o alemtuzumab. Por ello, no es posible establecer la superioridad o inferioridad de un fármaco sobre otro.

Aunque no se dispone de datos procedentes del ensayo pivotal, teniendo en cuenta su perfil farmacológico (modulador de la esfingosina 1-fosfato) y atendiendo a criterios exclusivamente clínicos ponesimod podría ser una opción de tratamiento en pacientes con EMR con factores de mal pronóstico: clínicos (afectación de varios sistemas funcionales, persistencia de secuelas tras el brote, segundo brote en el mismo año), radiológicos (presencia de nuevas lesiones en T2, presencia de lesión medular) y/o biológicos (bandas oligoclonales de IgM lipidoespecíficas).

En conclusión, de acuerdo a su perfil de eficacia, ponesimod podría considerarse en primera línea como una alternativa a teriflunomida, en el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen. En otros escenarios, no es posible establecer la superioridad o inferioridad de ponesimod frente a otros medicamentos, pues no existen comparaciones directas frente a otros tratamientos recomendados para las formas más activas y de progresión rápida como son fingolimod, cladribina o alemtuzumab.

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

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **PONVORY®** (ponesimod) en el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida conforme a las características clínicas o estudios de imagen.*

*La elección entre **PONVORY®** (ponesimod) y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

REFERENCIAS

1. French-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet*.1994;343(8892):271-5.
2. Walton C, King R, Rechtman L et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec;26(14):1816-1821.
3. Fernández et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler*. 2012;18(3):372-6.
4. Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. Prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult scler* 2007; 13: 262-4.
5. Lublin y Reingold. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 1996;46:907-911.
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86.
7. National MS Society. About MS. Disponible en: <https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Clinical-Care/About-MS>. [Último acceso: junio del 2021];
8. World Health Organization. Neurological disorders: a public health approach. *Neurological Disorders: Public Health Challenges*. Geneva, Switzerland: WHO Press;2007:41-110;
9. European Public Assessment Report for Avonex®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000102/WC500029420.pdf. (Acceso: Junio 2021).
European Public Assessment Report for Rebif®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000136/WC500048678.pdf. (Acceso: Junio 2021).
10. European Public Assessment Report for Betaferon®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000081/WC500053087.pdf. (Acceso: mayo 2021).
11. Ficha técnica de Copaxone®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65983&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>. (Acceso: mayo 2021).
12. Ficha técnica de Plegridy®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114934003/FT_114934003.pdf. (Acceso: mayo 2021).
13. European Public Assessment Report for Tysabri®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf (Acceso: mayo 2021).
14. European Public Assessment Report for Lemtrada®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf. (Acceso: mayo 2021).
15. European Public Assessment Report for Gilenya®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf. (Acceso: mayo 2021).
16. European Public Assessment Report for Mavenclad®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004230/WC500234563.pdf. (Acceso: Mayo 2021).
17. European Medicines Agency. Summary of Opinion for Ocrevus [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004043/WC500238046.pdf. (Acceso: Mayo 2021).
18. Ficha técnica de Ocrevus®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171231001/FT_1171231001.html (Acceso: mayo 2021)
19. Ficha técnica de Gilenya®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf (Acceso: mayo 2021)
20. Ficha técnica de Mayzent®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_es.pdf (Acceso: mayo 2021).
21. Ficha técnica de Aubagio®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113838002/FT_113838002.html (Acceso: mayo 2021)
22. Ficha técnica de Tecfidera®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113837002/FT_113837002.pdf (Acceso: mayo 2021)
23. Ficha técnica de Mavenclad®. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_es.pdf (Acceso: mayo 2021)

24. EPAR Zeposia®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zeposia-epar-public-assessment-report_en.pdf (Acceso: mayo 2021)
25. García-Merino et al. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. *Neurología*. 2017;32(2):113—119.
26. European Public Assessment Report for Ponvory®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ponvory-epar-public-assessment-report_en.pdf
27. Ficha técnica de Ponvory®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_es.pdf
28. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2021 May;78(5):558-567.
29. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-ific->
30. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014;75(1):43-49.
31. Pichler A, Khalil M, Langkammer C, et al. Combined analysis of global and compartmental brain volume changes in early multiple sclerosis in clinical practice. *Mult Scler*. 2016;22(3):340-346.
32. Radue EW, Barkhof F, Kappos L, et al. Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;84(8):784-793.
33. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019 May;15(5):287-300. doi: 10.1038/s41582-019-0170-8. PMID: 30940920.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Lucienne Costa-Frossard França. Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Sistema Nervioso Central.

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

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