

Diroximel fumarato, ozanimod y ponesimod en esclerosis múltiple

▼VUMERITY® (Biogen)
▼ZEPOSIA® (Bristol-Myers Squibb)
▼PONVORY® (Janssen-Cilag)

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

Resumen

En el presente artículo se analizan las evidencias disponibles para tres nuevos fármacos activos por vía oral aprobados frente a distintas formas clínicas de la esclerosis múltiple (EM), que no implican *a priori* ninguna mejora sustancial en relación con el arsenal farmacoterapéutico previamente disponible.

El primero de ellos, diroximel fumarato, es, igual que el ya disponible dimetil fumarato, un profármaco que ejerce sus acciones farmacológicas a través de su principal metabolito activo, el monometil fumarato. No se conocen por completo sus efectos farmacodinámicos, pero parecen mediarse al menos en parte por la activación de la vía de transcripción génica del factor nuclear Nrf2: regula al alza la expresión de los genes antioxidantes y la protección frente al daño por estrés oxidativo, reduciendo la migración de los leucocitos por el endotelio vascular y minimizando el daño axonal y de la mielina de las neuronas. Esto, unido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras (reduce la activación de células inmunitarias, el recuento linfocitario y la liberación de citocinas proinflamatorias), subyace tras la autorización del medicamento para el tratamiento de adultos con EM remitente-recurrente (EMRR). Si se extrapolan las consideraciones clínicas aceptadas para dimetil fumarato, el nuevo fármaco se posicionará como una alternativa por vía oral a otros FAMEs disponibles en primera línea de la EMRR (por ejemplo, glatirámico o teriflunomida), de elección en casos sin evolución rápida o alta agresividad de la enfermedad.

Recientemente también se han comercializado otros dos nuevos fármacos activos por vía oral, ozanimod y ponesimod, que comparten mecanismo de acción y se unen al

Fernández Moriano C. Diroximel fumarato (Vumerity®), ozanimod (Zeposia®) y ponesimod (Ponvory®) en esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med.* 2022; 46(456): 902-918

grupo farmacológico de moduladores de receptores de esfingosina, inaugurado por fingolimod y al que ya se había incorporado siponimod en 2021. Al unirse con alta afinidad al receptor S1P1 en los linfocitos, actúan como antagonistas funcionales y previenen sus efectos biológicos: inducen así un "secuestro" de los linfocitos en los ganglios linfáticos, minimizan su infiltración patológica al SNC, y reducen el riesgo de inflamación y lesiones en el tejido nervioso en los pacientes. Ozanimod se ha aprobado para su uso en pacientes adultos con EMRR y enfermedad activa, definida por características clínicas o estudios por imágenes, mientras que ponesimod se ha autorizado para el tratamiento de adultos con cualquier forma de EM en recaída, abarcando la EMRR pero también la EM secundariamente progresiva con brotes superpuestos.

Habiéndose evaluado en ensayos pivotaes controlados y de adecuado diseño, han probado su superioridad sobre los comparadores interferón beta y teriflunomida, respectivamente, en términos de reducción de la tasa anualizada de brotes y de variables de resonancia magnética, pero no parecen atenuar en mayor medida la progresión de la discapacidad. Así, pese a ciertas limitaciones de la evidencia, sus IPT establecen que ozanimod y ponesimod pueden considerarse como opciones de tratamiento en primera línea de sus indicaciones, alternativas similares a sus respectivos comparadores. Serán fármacos interesantes en pacientes con formas activas de EM y factores de mal pronóstico de carácter clínico o radiológico, pero aún se requieren datos a largo plazo (> 2 años) para una mejor caracterización de su balance beneficio-riesgo, necesaria en el contexto de una enfermedad crónica y progresivamente debilitante.

Aspectos fisiopatológicos

La **esclerosis múltiple (EM)** es una enfermedad autoinmune inflamatoria y crónica del sistema nervioso central (SNC). Se caracteriza por la presencia de múltiples placas diseminadas de **desmielinización** focal – se la denomina también *esclerosis en placas* o *esclerosis diseminada*– distribuidas a lo largo del cerebro y la médula espinal, dando lugar a múltiples y variados síntomas y signos de disfunción del SNC (Fernández del Pozo *et al.*, 2018).

Esta enfermedad afecta a más de 2,8 millones de personas a nivel mundial, especialmente a adultos jóvenes, y se la considera la causa de invalidez de tipo no traumático más frecuente en esta población. La edad típica de debut clínico de la enfermedad es entre los 16 y los 50 años de edad (media de 30 años), con un máximo entre los 20 y los 40, siendo muy rara su aparición antes de los 10 años o después de los 70. Es 2-3 veces más común en las mujeres, en quienes suele comenzar más temprano, y su prevalencia es mayor en los países del norte de Europa, siendo menos frecuente en el área mediterránea. En España, la prevalencia –que está en aumento– se sitúa en torno a los 100-125 casos por cada 100.000 habitantes.

El curso de la enfermedad es variable. Se caracteriza mayoritariamente por la presencia de periodos de remisión y recaídas (brotos), con algunos efectos acumulativos, y, aunque la discapacidad neurológica puede aparecer desde el inicio de la enfermedad, lo más frecuente es que comience a manifestarse tras varios años de evolución. O sea, se trata de **una enfermedad con un carácter lentamente progresivo, con remisiones y exacerbaciones recurrentes** que reduce significativamente la calidad de vida y la esperanza de vida del paciente. Los brotes suelen remitir parcial o totalmente, sobre todo en las etapas iniciales de la enfermedad, si bien hasta un 10% de pacientes tiene

un comienzo de deterioro neurológico progresivo sin brotes.

Las manifestaciones clínicas son muy variadas, dependiendo de los nervios afectados. Pueden observarse alteraciones musculares y de la coordinación, sensoriales, alteraciones neurológicas, trastornos visuales o disfunciones sexuales.

Entre los trastornos musculares sobresale la debilidad muscular, que puede intensificarse con el calor, la fiebre o el esfuerzo. Esta debilidad se traduce también en fatiga, que se añade a la causada por los problemas de movilidad y que, si afecta a la respiración, deriva en una situación de discapacidad muy importante. Los músculos también pueden estar tensos o rígidos (espasticidad). Si afecta a nervios craneales, puede provocar parálisis facial. Además, la afectación del cerebelo puede ocasionar trastornos en el habla, temblor y dificultad de coordinación que, junto con los trastornos del equilibrio y la debilidad muscular, la espasticidad, la fatiga y las alteraciones sensoriales, contribuyen a uno de los signos más característicos de la EM: los trastornos de la marcha; éstos son muy frecuentes –aparecen en casi el 50% de los pacientes incluso en fases tempranas– y de los más limitantes para la actividad diaria de los pacientes.

Por su parte, las alteraciones sensoriales son muy frecuentes y suelen iniciarse distalmente, con hormigueo o entumecimiento en la punta de los dedos –parestiasias– y posible aparición de dolor (disestesias). La afectación de algunos nervios craneales puede dar lugar a cefaleas (neuralgia del trigémino) o alteraciones del sentido del gusto y la propiocepción. La EM puede también ocasionar trastornos visuales: la inflamación del nervio óptico (neuritis óptica) da lugar a dolor ocular, que empeora con el movimiento del globo, pérdida de visión y/o percepción del color, y la parálisis de los músculos oculares puede causar diplopía. Adicionalmen-

te, en hasta dos tercios de los casos pueden observarse trastornos de la función vesical (incontinencia en los primeros estadios que puede derivar en retención urinaria) y la función intestinal (estreñimiento, diarrea). La función sexual puede verse alterada por problemas de erección y lubricación, disminución de la excitación y pérdida de sensibilidad. Se observan, en algunos casos, alteraciones neuropsicológicas, ya que la afección del SNC puede conducir a un procesamiento más lento de la información, fallos de atención, problemas de memoria y alteración de las funciones ejecutivas.

Este amplio abanico de manifestaciones posibles de la EM (**Figura 1**), comúnmente conocida como la enfermedad de las mil caras, podrá alterar el estado emocional de la persona, aumentando en estos pacientes la incidencia de depresión y ansiedad, que empeoran algunos de los síntomas anteriores.

Con una etiología no bien conocida, el desarrollo de la EM se atribuye, como en otras patologías autoinmunes, a la exposición a **factores de riesgo** ambientales de individuos genéticamente predispuestos. En este caso, entre los factores **genéticos** de riesgo se han identificado el haplotipo HLADRB1 y algunos genes que codifican para receptores de la célula T. Entre los factores **ambientales**, se ha descrito una estrecha asociación con la infección previa por algunos virus como el de Epstein-Barr, así como el tabaco, las toxinas ambientales y los niveles bajos de vitamina D; las hormonas sexuales afectan también a la sintomatología y evolución de la EM, observándose un efecto protector de los estrógenos y progestágenos (la EM mejora en el embarazo y con niveles altos de testosterona).

Sea como fuere, en la **patogenia** de la enfermedad se consideran 2 fases: a) en primer lugar, un proceso inflamatorio autoinmune, con participación de la inmunidad celular y humoral,

que caracteriza los años iniciales y se manifiesta por brotes, y en el que se constatan por resonancia magnética nuclear (RMN) lesiones desmielinizantes que afectan tanto a la sustancia blanca como a la gris; y b) en segundo lugar, un proceso degenerativo, consecuencia del daño neuronal irreversible, que, si bien existe desde las primeras etapas, constituirá el sustrato de la fase progresiva tardía. El estudio histopatológico de las placas muestra lesiones formadas por infiltrados de células, con desmielinización y gliosis (proliferación de astrocitos y pérdida neuronal, que da lugar a una cicatriz glial).

Se ha propuesto que un antígeno, todavía desconocido, pero probablemente de origen externo (posiblemente herpesvirus o retrovirus humanos, como el virus de Epstein-Barr o, menos probablemente, el virus inotrópico de células T humanas HTLV-1, que causa la paraparesia espástica tropical, o virus implicados en infecciones comunes, como el sarampión), desencadenaría, por mimetismo molecular con la fracción proteica de la mielina, la reacción autoinmune. Ese antígeno se presentaría sobre la superficie de los macrófagos en combinación con moléculas del MHC de clase II. La resultante estimulación de los linfocitos T cooperadores Th1 provocaría la expresión de LFA-1 y de VLA-4, facilitando la unión de dichos linfocitos T a moléculas de adhesión (como la ICAM-1 y la VCAM-1) sobre las células endoteliales de los vasos sanguíneos, facilitando su migración a través del endotelio y su penetración en el SNC.

Para la posterior destrucción de la mielina se han planteado 3 mecanismos complementarios: a) liberación de TNF α por los linfocitos Th $_1$; b) liberación de

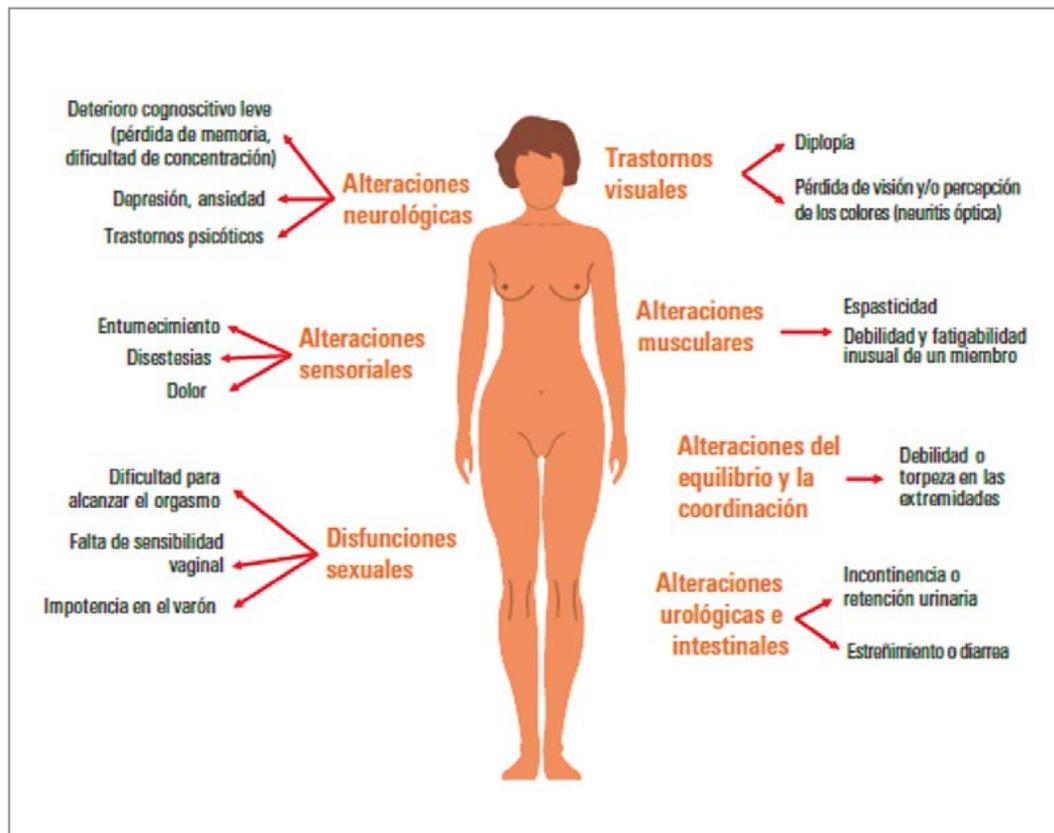
TNF α y de radicales libres de O $_2$, NO y proteasas por los macrófagos activados; y c) activación de la cascada del complemento mediante anticuerpos. Sea como fuere, la principal consecuencia de la destrucción de las vainas mielínicas es la **alteración de la conducción de los impulsos nerviosos** transmitidos por las fibras desmielinizadas. La velocidad de transmisión se hace más lenta y los estímulos no se transmiten correctamente o incluso no lo hacen en modo alguno. El grado de anormalidad de la conducción, que determina la sintomatología de la EM, puede variar dependiendo de circunstancias como la temperatura corporal (la mayoría de los pacientes experimentan un empeoramiento de sus síntomas al aumentar la temperatura), el ejercicio o la composición iónica del espacio extracelular.

La enfermedad se asocia a un primer episodio con síntomas neurológicos indicativos de desmielinización (*síndrome desmielinizante aislado*), que persiste durante al menos 24 horas. Esta situación no implica un diagnóstico de EM y, a partir de ella, puede

desarrollarse o no EM. Dependiendo de su comportamiento clínico, la enfermedad puede clasificarse en las cuatro **formas clínicas** que se recogen a continuación; distinción que es importante dado que no responden igual a los tratamientos disponibles (de hecho, la mayoría carecen de efecto sobre la forma progresiva primaria).

- **EM remitente-recurrente (EMRR).** Afecta al 85-90% de los pacientes con EM y se caracteriza por recaídas y remisiones alternantes, que pueden ser parciales o completas. Tiene un inicio brusco, con la máxima expresión de los síntomas en unas horas o pocos días, disminuyendo de intensidad hasta remitir prácticamente de forma completa durante un largo periodo antes de un nuevo brote.
- **EM secundaria progresiva (EMSP).** Comienza de la misma forma que la EM remitente-recurrente, pero en algún momento se produce un deterioro continuo, sin relación con los ataques agudos o subagudos. La mitad de los pacientes con EMRR

Figura 1. Manifestaciones clínicas de la EM.



terminará por sufrir la forma progresiva secundaria a los 15-20 años, por lo que parece que esta forma podría ser la fase tardía de la EMRR (no existen criterios claros que marquen el paso de una a otra). La forma secundaria se diagnostica retrospectivamente por una historia clínica de empeoramiento gradual tras un curso inicial de EM recurrente¹, cursando con o sin exacerbaciones agudas durante la fase progresiva; resulta difícil determinar el momento en que predomina la progresión con independencia de las recaídas. En relación con la actividad de la enfermedad, las características distintas de la actividad inflamatoria en la EMSP pueden estar relacionadas con los brotes o con la imagen, es decir, lesiones T1 realizadas con gadolinio o lesiones T2 activas (nuevas o que han crecido).

- **EM primaria progresiva (EMPP).** Como su nombre indica, no se manifiestan recaídas bruscas ni remisiones, sino un deterioro neurológico continuo y progresivo desde el inicio. Esta forma clínica se manifiesta en aproximadamente el 10-15% de los pacientes diagnosticados de EM.
- **EM progresiva-recurrente.** Representa un 5% de los casos de EM, que presentan una progresión lenta, como en la progresiva primaria, pero con brotes agudos más graves.

Aunque las remisiones asintomáticas pueden perdurar hasta más de 10 años, algunos pacientes tienen crisis frecuentes y rápidamente llegan a la incapacitación. En líneas generales, a los 5 años desde la aparición de los primeros síntomas, algo más del 50% de los pacientes tiene algún tipo de afectación leve, en otro 40% hay afectación moderada y en menos de un 10% es grave; se estima que en torno al 70% de los pacientes está en condiciones de trabajar habitualmente. No

obstante, a los 15 años desde el inicio de los síntomas solo el 25-30% de los pacientes continua con una afectación leve y un 50% requiere ayuda para caminar. A los 20 años, solo un 35% continua en condiciones de trabajar y un 20% ha muerto como consecuencia de las complicaciones.

Se acepta que la EM produce globalmente una reducción media sobre la duración de la vida en los varones de unos 9 años y hasta de 14 años en las mujeres. La esperanza de vida media suele rondar los 25 años tras el comienzo de la enfermedad, aunque con notables variaciones interindividuales. El **pronóstico** depende fundamentalmente del número de ataques, siendo un signo de mal pronóstico la existencia de una elevada frecuencia de recaídas durante los primeros años de enfermedad (la frecuencia media es de 1 ataque anual al principio). Igualmente, el tipo de ataques es relevante, pues los síntomas primarios de tipo motriz, ataxia o problemas bulbares se asocian con peores pronósticos, mientras que, si son de tipo visual, el pronóstico es más favorable.

TRATAMIENTO

Desde el punto de vista de su terapéutica, en la actualidad tiende a hablarse de formas clínicas que cursan con/sin actividad (episodios agudos de disfunción neurológica, y/o aparición de nuevas lesiones o captación de contraste y/o progresión).

En líneas generales, el tratamiento de la EM tiene los siguientes **objetivos**: reducir la gravedad y la frecuencia de las recaídas (minimizar la carga inflamatoria, que sería el desencadenante de la neurodegeneración), limitar la discapacidad persistente, aliviar los síntomas y promover la reparación ti-

sular. Para ello, el abordaje del paciente debe contemplar tanto **farmacoterapia** como **tratamiento rehabilitador** físico y neuropsicológico. Este último mejora la capacidad motora y la calidad de vida de los pacientes; supervisado por el neurólogo, se adecuará a la situación del paciente y puede incluir fisioterapia, atención psicológica, terapia ocupacional y logopedia.

No existe por el momento ningún tratamiento farmacológico curativo de la enfermedad y este se aborda desde 3 perspectivas: i) tratamiento de fase aguda, que reduzca la gravedad del brote y su repercusión posterior; ii) tratamiento modificador de la enfermedad, para el que se dispone de cada vez más fármacos, que actúan a diferentes niveles; y iii) tratamiento sintomático, para aliviar la sintomatología y mejorar la calidad de vida del paciente.

En primer lugar, atendiendo al carácter inflamatorio e inmunológico de la EM, el tratamiento de elección para las **recaídas agudas** son los **corticosteroides**, que son capaces de reducir la intensidad y la duración de la recaída, probablemente reduciendo el edema, pero no afectan a la progresión de la discapacidad.

Posteriormente, la **terapia modificadora de la enfermedad** busca reducir la frecuencia y la intensidad de los ataques y prevenir la acumulación de discapacidad. En la actualidad, se encuentran autorizados en la Unión Europea varios fármacos modificadores de la enfermedad (**FAMES**), entre los que se dispone de agentes inmunomoduladores (beta-interferones, peginterferón beta-1a, acetato de glatirámico), anticuerpos monoclonales (antagonistas de la alfa-4-beta integrada [natalizumab], anti-CD52 [alemtuzumab] y anti-CD20 [ocrelizumab² y ofatumumab]), agentes inmunosupresores y citotóxicos. Entre las terapias orales se encuentran fingolimod

1 Cuando se habla de **esclerosis múltiple recurrente** (EMR), se engloban tanto formas de EMRR como el subgrupo de pacientes con EMSP con brotes.

2 Hasta la comercialización en 2019 de ocrelizumab (un anticuerpo monoclonal anti-CD20), los fármacos disponibles en la UE solo eran útiles en la forma remitente-recurrente y algunos en la progresiva secundaria, pero no en la forma progresiva primaria en que se indica dicho fármaco.

(análogo de esfingosina), teriflunomida (inhibidor de la síntesis “de novo” de pirimidinas), dimetil fumarato (derivado del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2) y cladribina (análogo nucleósido de desoxiadeosina) (AEMPS, 2022a). Otros tratamientos usados en el pasado para tratar la EM, como mitoxantrona o azatioprina han caído en desuso.

Los **fármacos inmunomoduladores** empleados en el tratamiento de las formas recurrentes de EM son el interferón (IFN) beta y el acetato de glatirámico.

El IFN- β (1a y 1b) ha demostrado un efecto beneficioso en cuanto a reducción del número y la gravedad de las recaídas, así como una importante mejoría de las lesiones. El IFN- β 1b está indicado en pacientes ambulatorios con formas remitentes-recurrentes de EM, capaces de andar, para reducir la frecuencia y la gravedad de las recaídas; también está indicado para ralentizar la progresión de la enfermedad y reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas en pacientes con y sin crisis y en todos los niveles de incapacidad investigados (no se ha estudiado a pacientes leves ni a aquellos que no podían andar). El tratamiento de 2 años en estos casos ha demostrado un significativo incremento del tiempo hasta la progresión de la enfermedad, así como otros importantes beneficios, tales como el retraso de la necesidad de usar silla de ruedas, reducir el consumo de corticosteroides y el número de hospitalizaciones.

Por su parte, el IFN- β 1a está indicado en el tratamiento de pacientes ambulatorios con formas remitentes-recurrentes de EM, capaces de andar, en los que reduce la frecuencia (en un 30%) y la gravedad de las recidivas clínicas, así como el número de hospitalizaciones por la enfermedad. Se observa además una prolongación del intervalo sin enfermedad, pero no un efecto importante sobre la progresión de la misma. El peginterferón- β 1a tiene la misma indicación y presenta una semivida más prolongada que el IFN no pegilado. Hasta hace poco, las dos formas de interferón (INF- β 1b e INF- β 1a) eran los únicos medicamentos disponibles para el tratamiento de las formas secundariamente progresivas con brotes.

El acetato de glatirámico es una mezcla de péptidos sintéticos formados por copolímeros de ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina, parcialmente acetilados. No se conoce su mecanismo de acción, pero se ha sugerido que podría actuar como un péptido que mimetiza a la proteína base de la mielina, provocando un efecto inductor de los linfocitos T supresores, deficitarios en la EM, e inhibiendo el efecto de los antígenos anti-mielina del SNC, al inhibir el efecto de los linfocitos T autorreactivos. También se cree que actúa sobre las células dendríticas, que tienen una intensa capacidad presentadora de antígenos, orquestando las respuestas Th1 y Th2. Es capaz de reducir en un 30% el número de recaídas, y la discapa-

cidad resultante, en los pacientes con EM de tipo remitente-recurrente. Sin embargo, no hay evidencia de que tenga efectos beneficiosos sobre la duración o la gravedad de la recaída, ni datos clínicos significativos en pacientes afectados con formas progresivas de la enfermedad.

Una opción en esas situaciones es, ya entre los **anticuerpos monoclonales**, natalizumab. Dicho fármaco inhibe selectivamente las moléculas de adhesión, uniéndose a la subunidad α 4 de las integrinas humanas, de modo que evita la penetración de los leucocitos al SNC inflamado y facilita la reducción de la inflamación y de las lesiones neurológicas asociadas a la EM. Es capaz de reducir la frecuencia de los ataques y frenar, en cierto grado, la progresión de la enfermedad a través de un mecanismo innovador, que le permite ser combinado con otras terapias. Se ha contrastado su eficacia clínica tras más de 2 años de uso en cuadros insatisfactoriamente tratados con IFN- β , con una buena tolerabilidad general del tratamiento (incidencia global de eventos adversos solo levemente superior a placebo) y sin los molestos síntomas de tipo gripal del IFN. Todo ello, añadido a una pauta de administración notablemente más aceptable, ha motivado que se haya autorizado (2006) en monoterapia como tratamiento modificador de la EM remitente-recurrente para pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un IFN- β , o bien en pacientes con EM remitente-recurrente grave de evolución rápida.

Más recientemente (2017), la EMA autorizó el uso de cladribina (Mavenclad[®]) en adultos con EM recurrente muy activa. Este análogo de desoxiadenosina es más resistente que ésta a la degradación, lo cual aumenta su permanencia intracelular. Ejerce una acción selectiva sobre los linfocitos frente a otras células en la médula ósea; por tanto, tiene mayor efecto sobre las células del sistema inmunitario adaptativo que sobre el sistema innato: en los linfocitos, donde es eficazmente fosforilada a 2-clorodesoxiadenosina trifosfato, se acumula e induce la apoptosis al interferir la síntesis de ADN (Cuéllar, 2018).

Por otro lado, hasta hace poco el único abordaje eficaz de la EM progresiva primaria, que afecta aproximadamente al 15% de los pacientes, era la **terapia inmunosupresora**. Los fármacos inmunosupresores más utilizados son ciclofosfamida, azatioprina y natalizumab. El fundamento de la aplicación de ciclofosfamida (que no tiene autorizada indicación específica en EM) y azatioprina es la disminución de las células en rápida proliferación, entre ellas las linfoides,

teóricamente responsables de la destrucción de la mielina en el SNC. Su uso en las formas progresivas más graves no ha demostrado un beneficio uniforme y tienen notables riesgos tóxicos. No obstante, azatioprina, administrada sola o junto con corticoides orales en dosis bajas, ha evidenciado una eficacia modesta en algunos aspectos clínicos como la rapidez de progresión o el número de recaídas, pero no en la incapacidad; este leve beneficio es el principal motivo que justifica que continúe siendo un fármaco usado en pacientes con múltiples brotes o en rápida progresión. Otros fármacos inmunosupresores ensayados en las formas progresivas primarias, con resultados más o menos decepcionantes (por su escasa eficacia o por su inaceptable toxicidad), han sido ciclosporina, clorambucilo y metotrexato.

En 2019 se comercializó en España el primer fármaco con indicación específica en formas tempranas de EM progresiva primaria, ocrelizumab, que también está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de EM y patología activa. Se trata de un anticuerpo monoclonal que actúa de forma selectiva contra linfocitos B que expresan CD20 (un antígeno de superficie celular que se encuentra en linfocitos pre-B, linfocitos B maduros y linfocitos B de memoria); su acción inmunomoduladora en EM parece deberse a la depleción de linfocitos B, limitando su efecto en la destrucción de las vainas de mielina neuronales (evento crucial en la patogénesis de EM). Reduce notablemente (47%) la tasa de recaídas en pacientes con EM recurrente, emergiendo como una nueva alternativa de segunda línea (como natalizumab, fingolimod o alemtuzumab) para aquellos pacientes que no respondan al menos a un

FAME, y también disminuye un 24% el riesgo de progresión de la enfermedad en los pacientes con EMPP (Fernández-Moriano, 2019). En 2021 se también se autorizó ofatumumab, otro anticuerpo anti-CD20, aún no comercializado en España, pero que se indica en el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de EM con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen.

Finalmente, la más reciente incorporación al arsenal terapéutico frente a la EM ha sido siponimod (2021), un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato (S1P), que se une selectivamente a dos receptores de la S1P (S1P1 y S1P5), con un mecanismo de acción similar al de fingolimod. Al actuar como un antagonista funcional en los receptores S1P1 de los linfocitos, que se insensibilizan al efecto de la S1P, previene la señal bioquímica que induce la salida de dichas células desde los órganos linfoides y, en consecuencia, provoca una redistribución linfocitaria: los linfocitos quedan “secuestrados” en los órganos linfoides (se reducen sus niveles plasmáticos en un 70-80%) y se evita su infiltración patológica al SNC, reduciendo el riesgo de inflamación y lesiones en el tejido nervioso. Habiéndose probado en estudios clínicos que el fármaco es capaz de reducir el riesgo de progresión de la discapacidad en un 26-37% a los 6 meses y de disminuir en un 46-55% la tasa anualizada de brotes de la enfermedad, ha sido autorizado para el tratamiento diario por vía oral de pacientes adultos con EM secundaria progresiva (EMSP) con enfermedad activa definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria (Fernández-Moriano, 2021).

En España, las recomendaciones recogidas en el *Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología* (García-Merino et al., 2017) sobre el uso de medicamentos en EM orientan al uso de las siguientes opciones en el **tratamiento inicial de la EM remitente-recurrente** (la más común): **INF-β 1b** subcutáneo o intramuscular, **acetato de glatirámico, teriflunomida o dimetil fumarato. Natalizumab o fingolimod** son considerados alternativas de tratamiento en aquellos casos de evolución rápida y agresiva. Para aquellos pacientes que no responden al tratamiento con inmunomoduladores, continúan presentando brotes y actividad lesional (evidenciada por técnicas de neuroimagen) o tienen for-

mas muy graves de inicio, se valora la selección de natalizumab, fingolimod, ocrelizumab o cladribina según factores dependientes del paciente (gravedad clínica, comorbilidades, etc.); alemtuzumab se suele reservar para pacientes no candidatos a natalizumab o fingolimod.

Pero incluso a pesar del tratamiento con fármacos de 1ª línea, un número importante de pacientes continúa presentando brotes de la enfermedad y/o acumulando discapacidad. Teniendo en cuenta el amplio abanico de opciones terapéuticas disponibles, es indispensable conocer en profundidad el perfil de eficacia y seguridad de cada uno de ellos y ponerlos en contexto

frente a las alternativas disponibles, con el fin de decidir cuál es la opción más adecuada en cada caso.

En relación al tratamiento de las formas de **EM secundarias progresivas**, solo se disponía hasta ahora de cuatro fármacos autorizados: el **interferón-β1b** y **siponimod**, como opciones para los pacientes en recaída (brotes), y **ocrelizumab** y **cladribina**, en pacientes con enfermedad recurrente activa o muy activa. Por tanto, las alternativas de tratamiento para los pacientes que entran en una fase de progresión secundaria son escasas y están restringidas a pacientes con actividad inflamatoria persistente (AEMPS, 2022a; AEMPS, 2022b).

Acción y mecanismo

Diroximel fumarato es en realidad un profármaco que ejerce sus acciones farmacológicas a través de su principal metabolito activo, el monometil fumarato, en el que se metaboliza rápidamente –por esterasas– tras su administración oral y antes de alcanzar la circulación sistémica. Aunque no se conocen por completo sus complejos efectos farmacológicos, los estudios preclínicos realizados con su antecesor dimetil fumarato (que también se transforma en monometil fumarato), apuntan a que la respuesta farmacodinámica se media, al menos en parte, por la activación de la vía de transcripción génica del factor nuclear Nrf2³, regulando al alza la expresión de los genes antioxidantes dependientes del mismo. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento por vía oral de adultos con EM remitente-recurrente (AEMPS, 2021a).

Si se sigue el paralelismo con lo descrito para dimetil fumarato (Cuéllar, 2015), se comprende que diroximel fumarato, a través de su metabolito, potencia una de las principales vías intracelulares protectoras frente al daño oxidativo por especies reactivas de oxígeno⁴, las cuales parecen estar íntimamente implicadas en la patología de la EM al actuar como promotores de la migración de los leucocitos a través del endotelio vascular, responsables últimos del daño axonal y de la mielina de las vías nerviosas. Por tanto, al

potenciar la vía del Nrf2, el fármaco ejerce un papel protector sobre neuronas y oligodendrocitos.

Igualmente, ejerce propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras: reduce significativamente la activación de las células inmunitarias y la posterior liberación de citocinas proinflamatorias en respuesta a los estímulos inflamatorios y, además, modula los fenotipos linfocitarios, regulando a la baja la maduración de los perfiles de citocinas proinflamatorias (Th₁, Th₁₇) y fomentando la producción antiinflamatoria (Th₂). Estos efectos están posiblemente mediados también por la inhibición del del factor nuclear *potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas* (NF-κB). En estudios clínicos se ha probado que el tratamiento con dimetil fumarato induce reducciones medias de en torno al 30% en el recuento de linfocitos en el primer año de tratamiento.

Por su parte, ozanimod y ponesimod tienen un mecanismo de acción muy similar, compartido con siponimod, y, por tanto, ahondan en los efectos farmacodinámicos de fingolimod, cabeza de serie del grupo farmacológico.

Ozanimod es un nuevo modulador potente de los receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P)⁵ que se une con gran afinidad a los dos receptores S1P1 y S1P5 (2 de los 5 receptores

acoplados a proteínas G que se han descrito para esa molécula), mientras que no tiene actividad –o es mínima– sobre los receptores S1P2, S1P3 y S1P4. No se conoce por completo su mecanismo de acción, pero se ha postulado que, igual que sus dos principales metabolitos activos en los que se metaboliza ampliamente (responsables del 73% y 15% de la exposición total), cuando ozanimod se une a los receptores S1P1 actúa como antagonista funcional de los mismos –promueve su internalización y degradación– y previene la señal bioquímica que median, esto es, la inducción de la salida de linfocitos desde los órganos linfoides. Así, el fármaco provoca una redistribución linfocitaria: los linfocitos quedan “secuestrados” en los ganglios linfáticos y se minimiza su infiltración patológica al SNC, reduciendo el riesgo de inflamación y lesiones en el tejido nervioso en los pacientes. Cabe destacar que tiene efectos diferenciales en las subpoblaciones de leucocitos, con una mayor disminución de las células implicadas en la respuesta inmunitaria adaptativa, pero impacto mínimo sobre las implicadas en la inmunidad innata que contribuyen a la inmunovigilancia.

En base a lo anterior, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento por vía oral de pacientes adultos con EM remitente-recurrente (EMRR) con enfermedad activa, definida por

3 El factor Nrf2 (factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide) regula la expresión inducible de numerosos genes de enzimas detoxificantes y antioxidantes, mediante su unión a una secuencia específica del ADN (ARE, *Antioxidant Response Element*), que puede ser activada por diversos compuestos oxidantes y/o electofílicos. La actividad de Nrf2 se encuentra constitutivamente reprimida debido a su unión con un dímero de la proteína citoplásmica Keap1 y al citoesqueleto, la cual fomenta la permanente degradación de Nrf2 por el sistema ubiquitina-proteosoma, por lo que el control primario de su función radica principalmente en su distribución subcelular más que en la síntesis *de novo*. La activación de Nrf2 conduce a la inducción de genes que codifican enzimas que destruyen las especies reactivas de oxígeno o que aumentan los niveles de glutatión, tales como la NAD(P)H:quinona oxidorreductasa, la tioredoxina y la hemooxigenasa-1, todas las cuales resultan fundamentales para los mecanismos preventivos del daño oxidativo.

4 Las especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) son radicales libres y peróxidos que presentan electrones no apareados y, por ello, son químicamente muy reactivos, siendo capaces de oxidar a numerosas sustancias, tanto orgánicas como inorgánicas. Se forman espontáneamente como subproductos normales del metabolismo oxidativo y ejercen papeles decisivos en la señalización bioquímica celular. Pero, cuando se generan en exceso o no son neutralizadas suficientemente por los sistemas antioxidantes del organismo, pueden provocar daños sustanciales a las estructuras celulares en lo que se conoce como *estrés oxidativo*.

5 El término esfingosina se suele utilizar de forma genérica referido a cualquier estructura de tipo 2-amino-1,3-dihidroxi-alceno (o alqueno), si bien la esfingosina propiamente dicha es la 4E-2-amino-1,3-dihidroxi-octadeceno. Forma parte del grupo de los esfingolípidos, moléculas anfipáticas que son constituyentes esenciales de las membranas celulares: la región hidrofóbica consiste en un esfingolípido constituido sobre una base de esfingosina a la cual se une por su grupo amino un ácido graso (dando lugar a la correspondiente amida), mientras que la fracción hidrofílica está formada por el grupo fosfato. La esfingosina y, especialmente, la esfingosina-1-fosfato (S1P), promueven la supervivencia y la proliferación celular, con inhibición de la apoptosis, en un proceso que parece medirse por mecanismos que incluyen al factor nuclear NF-κB y a otros factores de supervivencia como el óxido nítrico (NO). Ejerce un importante papel no solo en el tráfico linfocitario, sino también en la función cardíaca, el desarrollo vascular y la inflamación.

características clínicas o estudios por imágenes. Habida cuenta de sus efectos antiinflamatorios (reducción de la migración de linfocitos también al intestino), ha sido igualmente aprobado para tratar pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que han presentado respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un medicamento biológico (AEMPS, 2020).

Los estudios clínicos han probado que los recuentos medios de linfocitos se reducen en aproximadamente un 45% tras 3 meses de tratamiento con ozanimod y se mantienen estables mientras dura su administración, pero se recuperan los niveles basales en aproximadamente 1 mes desde que se interrumpe el tratamiento (un 80-90% de los pacientes vuelve a los niveles basales tras 3 meses).

Finalmente, ponesimod tiene un fundamento farmacológico similar: es otro nuevo modulador del receptor S1P1 de esfingosina en los linfocitos, al que se une con alta afinidad y provoca el secuestro linfocitario reversible en los órganos linfoides, reduciendo la cantidad de estas células en sangre periférica. O sea, ponesimod ejerce sus efectos terapéuticos probablemente mediante la reducción de la migración de linfocitos al SNC. El medicamento ha sido autorizado para tratar por vía oral a pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida conforme a las características clínicas o estudios de imagen (AEMPS, 2021b).

Los estudios clínicos también han probado que ponesimod induce una reducción dosis-dependiente del recuento linfocitario en sangre perifé-

rica, de hasta el 26% respecto al valor basal tras una semana de tratamiento. Se afectan tanto los subconjuntos de linfocitos B como los linfocitos T de sangre periférica (los T cooperadores CD4+ en mayor medida que los T citotóxicos CD8+), pero no así las células NK. Se observó que los recuentos linfocitarios vuelven al rango normal en casi todos los pacientes (>90%) tras 1 semana desde la interrupción del tratamiento.

Como sugerían los datos experimentales para fingolimod, es posible que la acción moduladora de ozanimod y ponesimod pueda no limitarse a su efecto sobre los linfocitos, sino que afecte también a los receptores de S1P presentes en los astrocitos que rodean la vaina mielínica axónica, favoreciendo la aparición de efectos neuroprotectores y/o de reparación celular (Cuéllar, 2015).

Aspectos moleculares

Diroximel fumarato (Figura 2) tiene por nombre químico el de 4-O-[2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil]-1-O-metil(E) but-2-enedioato, que se corresponde con la fórmula molecular $C_{11}H_{13}NO_6$ y un peso molecular de 255,2 g/mol. Su acción farmacológica se debe fundamentalmente a sus propiedades químicas de tipo electrofílico, gracias al grupo trans-1,2-etilendicarboxilato de metilo, que se cree responsable de la activación del sistema Nfr2. Se

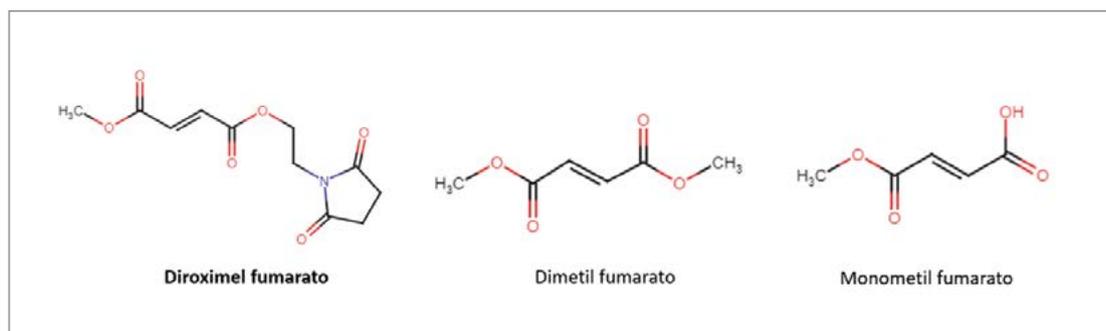
ha descrito que el ácido fumárico y sus ésteres constituyen un sistema conjugado de tipo α,β -insaturado con la reactividad característica de estas sustancias, entre las que destacan las reacciones de tipo Diels-Alder, susceptibles de producir modificaciones moleculares múltiples.

El principio activo es un polvo no higroscópico de color blanco o blanquecino, que presenta una solubilidad

en agua independiente del pH, siendo escasamente soluble en el rango de pH de 2 a 9 a temperaturas de entre 20°C y 37°C. La molécula muestra polimorfismos, pero tiene una estructura no quiral.

Por su parte, **ozanimod**, que se presenta en su forma de sal hidrocloreto, tiene por nombre químico el 5-(3-((1S)-1-[(2-hidroxi)etil]amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-

Figura 2. Estructura química de diroximel fumarato. Se observa el paralelismo estructural con el dimetil fumarato y con el metabolito responsable de las acciones farmacológicas de ambos, el monometil fumarato.



il)-2-[(propan-2-il)oxi]benzoniitrilo, asociado con la fórmula $C_{23}H_{24}N_4O_3$ y un peso molecular relativo de 440,9 g/mol. Se presenta como un polvo ligeramente higroscópico de color blanco-blanquecino, con una solubilidad en agua dependiente de pH ($\log P=3,28$ y $pK_a=7,9$). Presenta un centro quiral, con conformación (S), que aporta estereoisomería a la molécula.

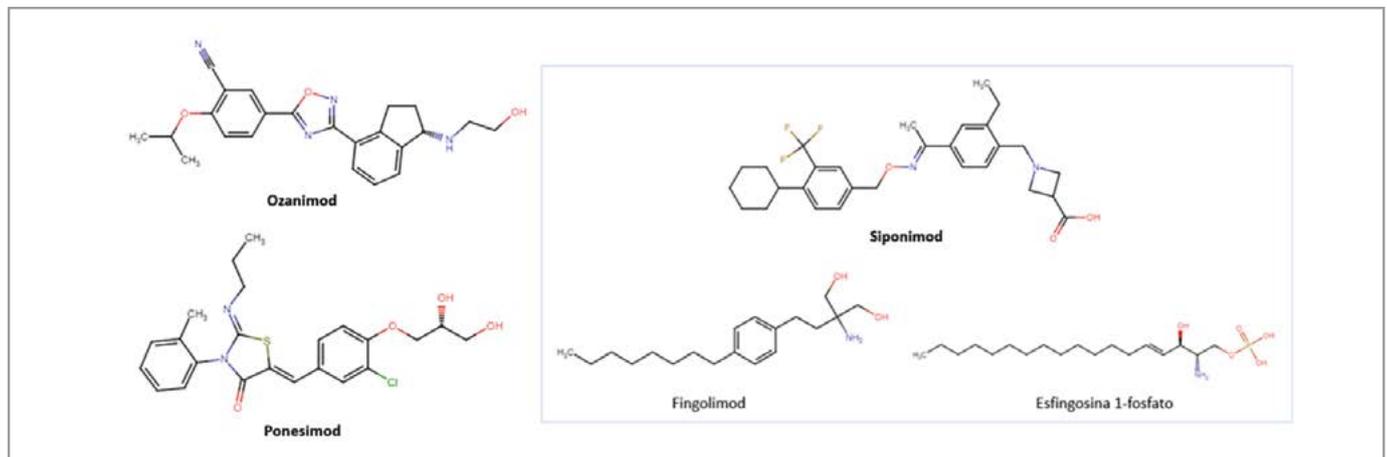
Por último, **ponesimod** tiene el nombre químico (2Z,5Z)-5-[3-cloro-4-[(2R)-2,3-dihidroxiopropoxi]benziledeno]-3-(2-metilfenil)-2-(propilimino)-1,3-tiazolidin-4-ona, la fórmula

molecular $C_{23}H_{25}C_1N_2O_4S$ y un peso molecular relativo de 461 g/mol. Es un polvo cristalino no higroscópico de color blanco o amarillo suave. La molécula exhibe distintos polimorfismos y también estereoisomería por la presencia de un centro quiral.

El diseño y síntesis de los antagonistas de receptores S1P1 se inició con fingolimod, cabeza de serie del grupo, que presenta una marcada similitud con la esfingosina (tras el correspondiente proceso de fosforilización, el fosfato de fingolimod emula a la esfingosina-1-fosfato), lo cual permite explicar el efecto

sobre sus receptores en la superficie de los linfocitos. Con un estrecho paralelismo farmacológico, siponimod –el siguiente del grupo en comercializarse– tiene diferencias estructurales respecto al primero, si bien fue descubierto a partir del diseño de una serie de derivados alquilamino de fingolimod tras el desarrollo de complejos estudios de relación estructura-actividad (Pan., 2013). Se puede deducir, a partir de la relativa homología con la estructura de siponimod, que el carácter heterocíclico de las moléculas de ozanimod y de ponesimod (**Figura 3**) les permitirá actuar sobre los mismos receptores.

Figura 3. Estructuras químicas de ozanimod y ponesimod. Se muestran también las de siponimod, fingolimod y esfingosina 1-fosfato (S1P).



Eficacia y seguridad clínicas

DIROXIMEL FUMARATO

La autorización del diroximel fumarato ha sido un tanto excepcional, sin requerir un desarrollo clínico exhaustivo como nueva entidad molecular, habida cuenta de sus propiedades farmacocinéticas. La molécula original no es cuantificable en plasma tras su administración oral, sino que, como se ha avanzado, se somete a una rápida hidrólisis presistémica por esterasas que lo convierten principalmente en su metabolito activo monometil fumarato, del cual dependen la eficacia y

seguridad clínicas del fármaco. Los estudios específicos han permitido demostrar que la exposición a dosis definidas de diroximel fumarato y del previamente comercializado dimetil fumarato son bioequivalentes en términos de exposición al metabolito activo monometil fumarato, por lo que razonablemente se espera que el nuevo fármaco proporcione una eficacia general y un perfil de seguridad similares al de dimetil fumarato.

Por ello, la ficha técnica del medicamento hace alusión a los dos estudios pivotaes que sustentaron la aprobación de **dimetil fumarato**, que

tuvieron un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y de 2 años de duración. Los pacientes incluidos tenían diagnóstico de EM remitente-recurrente con puntuaciones de la escala EDSS de entre 0 y 5, debiendo haber presentado al menos una recaída en el año anterior o mostrar una lesión captadora de gadolinio en estudios de imagen en las 6 semanas previas (indicadores de enfermedad activa); en cambio, se excluyeron pacientes con formas progresivas de EM.

El primero de ellos, el estudio DEFINE, incluyó a 1.234 pacientes con

EMRR, quienes presentaban como promedio al inicio una edad de 39 años, una duración de la enfermedad de 7 años y una puntuación en la escala clínica EDSS⁶ de 2,0 (un 16% tenía > 3,5 puntos); casi un tercio de los pacientes (28%) había tenido ≥ 2 brotes el año anterior y casi la mitad (42%) había recibido antes otros fármacos frente a la EM. Por su parte, el estudio CONFIRM, que incluyó un brazo cegado para el investigador con el comparador activo acetato de glatirámico, aleatorizó a 1.417 pacientes con EMRR que tenían las siguientes características basales promedio: edad de 37 años, duración de la enfermedad de 6,0 años y puntuación de 2,5 en la escala EDSS (17% con > 3,5 puntos); un 32% tuvo ≥ 2 brotes el año anterior y un 30% había recibido anteriormente otros tratamientos aprobados para la EM.

Los resultados de ambos ensayos revelaron que dimetil fumarato induce, en comparación con placebo, una reducción clínicamente significativa en términos de las variables clínicas principales de eficacia. A modo ilustrativo (AEMPS, 2021a):

- En el estudio DEFINE dimetil fumarato redujo a casi la mitad la proporción de pacientes con recaídas a los 2 años (27% vs. 46% con placebo), lo que suponía una reducción del riesgo de recaída del 49% (HR= 0,51; IC_{95%} 0,40-0,66; p< 0,0001).
- En el estudio CONFIRM la tasa anualizada de brotes a 2 años se redujo también sustancialmente: fue de 0,224 eventos/año con dimetil fumarato frente a 0,401 en el brazo de placebo (HR= 0,56; IC_{95%} 0,42-0,74; p< 0,0001). El fármaco se mostró incluso más eficaz que glatirámico, reduciendo en un 29% la tasa anualizada de brotes (0,224 vs. 0,286; HR= p< 0,05).

Cabe destacar que una gran parte de los pacientes con EMRR incluidos en dichos estudios se enrolaron en otro ensayo de extensión (ENDORSE, N= 1.736), abierto y no controlado, que pretendió evaluar la seguridad a largo plazo de dimetil fumarato y en el que más de la mitad de los pacientes (52%) recibió tratamiento oral diario -2 veces al día- durante 6 años o más. Sus resultados ponen de manifiesto que más de la mitad de los pacientes con tratamiento continuo no presentó ninguna recaída en el periodo de 8 años analizado, observándose una tasa anualizada de recaídas ajustada incluso menor que en el conjunto de pacientes tratados en los estudios pivotaes (0,141 vs. 0,187). Para los que cambiaron desde placebo a dimetil fumarato, dicha tasa también se redujo drásticamente (0,149 vs. 0,330 con placebo en los estudios pivotaes). Además, durante el periodo de 6 años la mayoría de los pacientes (> 75%) no presentó progresión de la discapacidad confirmada -sostenida durante 6 meses- y el número medio anual de lesiones captadoras de gadolinio nuevas o aumentadas de tamaño permaneció bajo.

El perfil de seguridad de dimetil fumarato es amplio, pero no parece revestir una especial gravedad en relación con placebo y comparadores activos como glatirámico. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con su uso han sido rubefacción (35%) y eventos adversos gastrointestinales (14% diarrea, 12% náuseas y 10% dolor abdominal); solo algunos casos son graves y provocan la interrupción del tratamiento (3% rubefacción y 4% eventos gastrointestinales).

Se espera que la seguridad de dimetil fumarato sea comparable a la de diroximel fumarato. Pero hay que

subrayar que se ha evaluado específicamente la tolerabilidad gastrointestinal del nuevo fármaco en un estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico y controlado por dimetil fumarato, en pacientes adultos con EMRR (N= 504). Los resultados revelan una mejor tolerabilidad para diroximel fumarato: se notificaron reacciones adversas gastrointestinales generales en el 35% de los pacientes tratados frente al 49% de los que recibieron dimetil fumarato, que fueron motivo de interrupciones por seguridad en el 0,8% y 4,8%, respectivamente. Todas las reacciones adversas consideradas fueron menos frecuentes con diroximel fumarato: diarrea (15% vs. 22%), náuseas (15% vs. 21%), dolor en la parte superior del abdomen (7% vs. 16%), dolor abdominal (6% vs. 10%), dolor en la parte inferior del abdomen (6% vs. 6,8 %) y vómitos (4% vs. 9%).

OZANIMOD

La eficacia y seguridad clínicas de ozanimod por vía oral en su dosis (escalada la primera semana) e indicación aprobada en EM en recaída han sido adecuadamente contrastadas en dos ensayos pivotaes de fase 3, con diseños similares: aleatorizados, doblemente ciegos, de grupos paralelos y controlados por tratamiento activo (interferón β-1a). Los pacientes adultos con EMRR, que podían haber sido pretratados o no con FAMEs, debían tener enfermedad activa (puntuación de 0 a 5 en la escala EDSS) definida por la presencia de un brote en el año previo o bien en los 2 años anteriores si tenían indicio de lesiones captadoras de gadolinio en el año previo. Se excluyeron pacientes con una duración de la patología superior a 15 años o con > 20 lesiones captadoras de gadolinio.

6 Escala ampliada del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*), comúnmente usada en la valoración clínica de EM. La progresión de la discapacidad confirmada (PDC) suele definirse como un incremento de al menos 1 punto en la escala EDSS con respecto al valor basal (o bien de 0,5 puntos en los pacientes con EDSS ≥ 5,5 puntos), y que se mantiene a los 3 meses.

El estudio SUNBEAM (N= 1.346) tuvo una duración mínima de 1 año, mientras que en el estudio RADIANCE (N= 1.320) la duración fue de 2 años; completaron dichos estudios el 93% y 87% de los pacientes, respectivamente. En ambos casos se incluyeron dos brazos de tratamiento con dosis distintas de ozanimod (0,46 mg/día y 0,92 mg/día). Las características demográficas y clínicas basales de los pacientes estuvieron equilibradas entre los estudios y entre los distintos grupos de tratamiento, sobresaliendo las siguientes: edad media de 35 años, un 67% eran mujeres, un 99% de raza blanca y habían transcurrido 6,7 años de media desde el inicio de los síntomas; solo un tercio de los pacientes había recibido previamente con algún FAME (sobre todo, interferón o glatirámero), la puntuación basal de la escala de EDSS fue de 2,5 (el 83%

tenía < 3,5 puntos), el 45% de pacientes tenía al menos una lesión captadora de gadolinio y el número medio de brotes en el año anterior era de 1,3.

En los dos estudios la variable principal de eficacia fue la tasa anualizada de brotes⁷ al final del periodo de tratamiento, y se consideraron como variables secundarias más relevantes el número de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o aumentadas de tamaño y el número de lesiones captadoras de gadolinio en la resonancia magnética, o el tiempo hasta la progresión confirmada de discapacidad (aumento de ≥ 1 punto en la escala EDSS confirmado tras 3 o 6 meses).

Los resultados para todas esas variables (**Tabla 1**) probaron la superioridad clínica –estadísticamente significativa– de ozanimod sobre interferón a

la dosis de mantenimiento aprobada (0,92 mg/día), no así en el caso de la dosis menor, que no alcanzó significación estadística para la variable principal. De manera interesante, los análisis por subgrupos revelaron que la eficacia del nuevo fármaco en variables clínicas y de estudios de imagen es consistente e independiente de factores como el nivel de actividad basal de la enfermedad; tampoco depende de la edad, el sexo o los tratamientos previos de los pacientes. No obstante, tomados en conjunto todos los datos, no se vieron diferencias destacables entre ozanimod e interferón en cuanto a la proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses (7,6% vs. 7,8%; HR= 0,95; IC_{95%} 0,68-1,33) ni a los 6 meses (5,8% vs. 4,0%; HR= 1,41; IC_{95%} 0,92-2,17).

Tabla 1. Resultados clínicos y de resonancia magnética con ozanimod. No se muestran los resultados relativos a la menor dosis de ozanimod (0,46 mg/día).

ESTUDIO	ESTUDIO SUNBEAM (N= 1.346)		ESTUDIO RADIANCE (N= 1.313)	
Duración del tratamiento	1 año (duración media: 13,6 meses)		2 años	
Brazo de tratamiento	Ozanimod 0,92 mg/día	Interferón β-1a 30 µg (i.m.)	Ozanimod 0,92 mg/día	Interferón β-1a 30 µg (i.m.)
Número de pacientes	447	448	433	441
VARIABLE PRINCIPAL				
Tasa anualizada de brotes	0,181	0,350	0,172	0,276
Reducción relativa	48% (p< 0,0001)		38% (p< 0,0001)	
VARIABLES SECUNDARIAS				
Proporción de pacientes sin recaídas	78%	66%	76%	64%
Diferencia entre grupos	p= 0,0002		p= 0,0012	
Número medio de lesiones nuevas o crecientes hiperintensas en T2 con gadolinio	1,465	2,836	1,835	3,183
Reducción relativa	48% (p< 0,0001)		42% (p< 0,0001)	
Número medio de lesiones realizadas con gadolinio en T1	0,160	0,433	0,176	0,373
Reducción relativa	63% (p< 0,0001)		53% (p= 0,0006)	
Cambio medio porcentual en el volumen cerebral normalizado	-0,41%	-0,61%	-0,71%	-0,94%
Comparativa entre brazos	p< 0,0001		p< 0,0001	
REFERENCIAS	Comi <i>et al.</i> , 2019		Cohen <i>et al.</i> , 2019	

i.m.: vía de administración intramuscular.

7 Se definió un brote como: aparición o empeoramiento de síntomas neurológicos de ≥ 24 h de duración por la EM (descartadas otras causas posibles), precedido de un período de ≥ 30 días de estabilidad o mejoría neurológica.

Adicionalmente, 751 pacientes de los que completaron la fase 3 de los ensayos pivotaes en tratamiento con ozanimod continuaron recibiendo el fármaco en un ensayo de extensión abierto durante un máximo de 3 años (estudio DAYBREAK). Con ese mayor seguimiento, se vio que la tasa anualizada de brotes era de 0,124 tras el segundo año de tratamiento, lo que indica que la eficacia de ozanimod es duradera en el tiempo. La reducción en el número y tamaño de las lesiones por resonancia magnética siguieron un patrón similar.

Por otra parte, la seguridad de ozanimod ha sido bien definida en hasta 7 estudios clínicos de fases 2 y 3, incluyendo los realizados en pacientes con patología intestinal, en los que más de 2.700 pacientes han recibido su dosis autorizada durante al menos 1 año y más de 1.200 durante 2 años. Dos tercios de los pacientes tratados con el fármaco (67%) notificaron al menos un evento adverso frente al 79% con interferón, siendo la gran mayoría leves-moderados en severidad: solo el 4,6% fueron graves (vs. 4,4% con interferón), por lo que la interrupción del tratamiento por motivos de seguridad fue bajo (< 3%).

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia en el grupo de ozanimod en los estudios pivotaes de EM fueron: nasofaringitis (11% vs. 9,5%), cefalea (8,8%), infección de las vías respiratorias altas (5,9%), incremento de transaminasas (4-5% vs. 2-3%), hipotensión ortostática (4% vs. 3%), infección del tracto urinario (4% vs. 3%), dolor de espalda (4% vs. 2,6%), hipertensión (3,4% vs. 2%) y faringitis (3% vs. 2%). Quizás la toxicidad específica más relevante se refiera a la bradicardia⁸ transitoria que en la mayoría de los pacientes afectados se produce al inicio del tratamiento, la

cual hace necesaria una escalada de dosis durante una semana para atenuarla y un electrocardiograma basal para su monitorización, y contraindica su uso en pacientes con diversos trastornos cardiovasculares. Por la linfopenia que induce (inherente a su mecanismo de acción), también se debe vigilar a los pacientes ante el riesgo de infecciones y vacunarles frente a varicela-zóster, evitando el uso de vacunas de virus vivos atenuadas durante el tratamiento y hasta 3 meses después. Se requieren aún datos de seguridad a largo plazo (> 5 años) para una mejor caracterización del balance beneficio-riesgo de ozanimod (AEMPS, 2022a).

PONESIMOD

La eficacia y seguridad clínicas de ponesimod por vía oral han sido igualmente confirmadas en un único ensayo pivotal de fase 3 (estudio OPTIMUM) de 2 años de duración y un diseño aleatorizado, multicéntrico, doblemente ciego, de grupos paralelos y con comparador activo. Un total de 1.133 pacientes adultos de entre 18 y 55 años con EM de evolución recurrente -diagnóstico de EMRR o EMPS con brotes superpuestos- y con signos de actividad de la enfermedad, pretratados o no, fueron asignados al azar a recibir una vez al día por vía oral bien ponesimod 20 mg o bien teriflunomida 14 mg, con ajustes posológicos durante las 2 semanas iniciales; se les realizaron evaluaciones neurológicas cada 3 meses o ante una sospecha de recaída y resonancias magnéticas en las semanas 0, 60 y 108. Se excluyeron pacientes con brote en el mes previo a la aleatorización, enfermedad infecciosa activa o cualquier otra patología no controlada, y aquellos pretratados con alem-

tuzumab, mitoxantrona, leflunomida, teriflunomida, fingolimod y otros moduladores de receptores S1P.

Las características demográficas basales estaban bien balanceadas entre los grupos de tratamiento. Los pacientes tenían una edad promedio de 37 años, el 97% eran de raza blanca y dos tercios (65%) mujeres. Respecto a las características de la enfermedad, su duración media desde el diagnóstico era de 7,6 años, el número de brotes en el año previo era de 1,3 y la puntuación media en la escala EDSS era de 2,6 (afectación moderada); además, el 40% de los pacientes tenía una o más lesiones captadoras de gadolinio en la resonancia magnética y el 57% no había recibido previamente ningún FAME.

A fin de demostrar la superioridad en eficacia de ponesimod frente a teriflunomida los investigadores consideraron como variable primaria la tasa anualizada de brotes hasta el final del estudio; el análisis jerarquizado también incluyó como variables secundarias el número acumulado de lesiones activas únicas combinadas (lesiones nuevas captadoras de gadolinio en T1 más lesiones nuevas o aumentadas en T2) y el tiempo hasta la acumulación de discapacidad confirmada a 12 y 24 semanas desde el inicio y hasta el final del estudio.

Los resultados recogidos en la **Tabla 2** reflejan que al final del estudio se cumplió el objetivo primario (Kappos et al., 2021), toda vez que habían completado el periodo de tratamiento el 87% de los pacientes. Sin embargo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ponesimod y teriflunomida en las variables secundarias de acumulación de discapacidad confirmada; las diferencias en la escala de síntomas de la fatiga asociada a la EM tampoco fueron clínicamente significativas. De nuevo, los análisis por subgrupos

8 El efecto cronotrópico negativo de los antagonistas del receptor S1P1 está mecanísticamente relacionado con la activación que inducen de los canales de K⁺ de rectificación interna acoplados a la proteína G (GIRK), dando lugar a una hiperpolarización celular y a una excitabilidad reducida; el efecto máximo sobre la frecuencia cardíaca se ve en unas 5 h tras la administración. La pauta posológica de aumento escalonado de la dosis desensibiliza progresivamente los canales GIRK y, pese a la administración continuada de estos fármacos, la frecuencia cardíaca vuelve a los valores basales.

no mostraron diferencias destacables en las distintas variables, siendo la eficacia del nuevo fármaco consistente e independiente de factores como el nivel de actividad de la patología u otras características demográficas, incluida la edad, el sexo o la raza.

Por último, el perfil toxicológico de ponesimod parece similar al descrito para ozanimod, estando bien caracterizado

con datos de más de 1.400 pacientes con EM que recibieron al menos una dosis en los 4 estudios de fase 2/3. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron nasofaringitis (19,7%), elevación de alanina aminotransferasa (17,9%), infección respiratoria de vías altas (11%) y cefalea. Se confirmó el riesgo de bradicardia (5,8% vs. 1,6% con teriflunomida) y de reducción de la conducción aurículo-ventricular (3,4% vs. 1,2%) al inicio del

tratamiento, si bien parecen trastornos asintomáticos y autolimitados que no requieren interrupciones de uso. El riesgo global de infecciones con ponesimod no fue mayor que con teriflunomida (fueron graves en el 1,6% vs. 0,9%), detectándose solo una mayor incidencia de nasofaringitis e infecciones víricas, pero también se recomienda la vacunación frente a la varicela antes de iniciar el tratamiento.

Tabla 2. Resultados clínicos y de resonancia magnética a la semana 108 con ponesimod en el estudio OPTIMUM (Kappos *et al.*, 2021).

Brazos de tratamiento	Ponesimod 20 mg/día	Teriflunomida 14 mg/día
Número de pacientes	567	566
VARIABLE PRINCIPAL		
Tasa anualizada de brotes	0,202	0,290
Reducción relativa	31% (p= 0,0003)*	
VARIABLES SECUNDARIAS		
Proporción de pacientes sin brotes	70,7%	60,6%
Proporción de pacientes con acumulación de la discapacidad confirmada[#] a las 12 semanas	10,8%	13,2%
Reducción relativa del riesgo	17% (p= 0,2939)	
Proporción de pacientes con acumulación de la discapacidad confirmada a las 24 semanas	8,7%	10,5%
Reducción relativa del riesgo	16% (p= 0,3720)	
Número acumulado de lesiones activas únicas combinadas (LAUC) – Promedio por año	1,41	3,16
Reducción relativa del riesgo	56% (p< 0,0001)*	
Cambio medio porcentual en el volumen cerebral normalizado	-0,91%	-1,25%
Comparativa entre brazos	p< 0,0001*	

* Significación estadística.

La acumulación de la discapacidad confirmada se definió como un aumento de ≥ 1,5 puntos, ≥ 1 punto o ≥ 0,5 puntos en la escala EDSS para sujetos con una puntuación basal de 0, de entre 1 y 5, o superior a 5,5 puntos, respectivamente.

Aspectos innovadores

En el presente artículo se analizan tres nuevos fármacos autorizados frente a distintas formas clínicas de la esclerosis múltiple (EM), que no implican aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en relación con el arsenal terapéutico disponible frente a la enfermedad.

El primero de ellos, **diroximel fumarato**, es, igual que el ya disponible dimetil fumarato (con el que guarda similitud

estructural), un profármaco que ejerce sus acciones farmacológicas a través de su principal metabolito activo, el monometil fumarato. No se conocen por completo sus efectos, si bien la respuesta farmacodinámica parece mediarse al menos en parte por la activación de la vía de transcripción génica del factor nuclear Nrf2: regula al alza la expresión de los genes antioxidantes y potencia la protección frente al daño por estrés oxidativo, reduciendo

así la migración de los leucocitos por el endotelio vascular y minimizando el daño axonal y de la mielina de las neuronas. Esto, unido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras (reduce la activación de células inmunitarias, el recuento linfocitario y la liberación de citocinas proinflamatorias), subyace tras la autorización del medicamento para el tratamiento por vía oral de adultos con EM remitente-recurrente (EMRR).

Su aprobación se ha sustentado en la confirmación en estudios farmacocinéticos de la bioequivalencia con dimetil fumarato en términos de exposición al metabolito activo, por lo que razonablemente se espera que el nuevo fármaco proporcione una eficacia y un perfil de seguridad similares. Cabe recordar que dimetil fumarato se aprobó tras la demostración en dos estudios pivotaes de su superioridad clínica sobre placebo en pacientes con EMRR, reduciendo a la mitad el riesgo de recaídas tras 2 años de tratamiento; se mostró incluso más eficaz que glatirámero (reducción relativa del 29% de la tasa anualizada de brotes). Un estudio a largo plazo permitió confirmar que más de la mitad de los pacientes tratados con diroximel fumarato no tiene ningún brote en tratamientos de al menos 6 años, y que se mantienen bajas las tasas de progresión de la discapacidad por la enfermedad y de aparición de lesiones nuevas en estudios de imagen.

El perfil de seguridad de dimetil fumarato, que se espera extensible a diroximel fumarato, es relativamente benigno y manejable clínicamente: entre las reacciones adversas más frecuentes predomina la rubefacción (35%) y los eventos adversos gastrointestinales (sobre todo diarrea, náuseas y dolor abdominal), aunque la práctica totalidad son leves-moderados, siendo baja la tasa de interrupción del tratamiento (3-4%). La tolerabilidad gastrointestinal del nuevo fármaco se ha revelado mejor que la de dimetil fumarato en un estudio comparativo de fase 3.

En ausencia de comparaciones directas o indirectas con otras alternativas en EM, si se extrapolan las consideraciones clínicas aceptadas para dimetil fumarato, diroximel fumarato tendrá un balance beneficio-riesgo similar y se posicionará como una alternativa por vía oral a otros FAMES disponibles en primera línea de la EMRR (por ejemplo, glatirámero por vía intravenosa o teriflunomida oral), de elección en casos sin evolución rápida o no muy agresivos de la enfermedad.

Por otro lado, se han comercializado otros dos nuevos fármacos activos por vía oral –**ozanimod** y **ponesimod**– que comparten mecanismo de acción y se unen al grupo farmacológico de moduladores de receptores de esfingosina, inaugurado por fingolimod y al que ya se había incorporado siponimod en 2021. Se postula que, al unirse con alta afinidad al receptor S1P1 en los linfocitos (promueven su internalización y degradación), ambos actúan como antagonistas funcionales y previenen sus efectos biológicos: inducen así un “secuestro” de los linfocitos en los ganglios linfáticos, minimizan su infiltración patológica al SNC, y reducen el riesgo de inflamación y lesiones en el tejido nervioso en los pacientes. Ozanimod se ha aprobado para su uso en pacientes adultos con EM remitente-recurrente (EMRR) con enfermedad activa, definida por características clínicas o estudios por imágenes, mientras que ponesimod se ha autorizado para el tratamiento de adultos con cualquier forma de EM en recaída, abarcando la EMRR pero también la EM secundariamente progresiva con brotes superpuestos.

Ozanimod se evaluó en dos amplios ensayos pivotaes de adecuado diseño (multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados). Su uso diario durante periodos de 1 y 2 años se probó superior a la administración intramuscular semanal de interferón α -1a en pacientes con EMRR y patología activa (N > 2.600): indujo una disminución relativa del 48% a los 12 meses y del 38% a los 24 meses en la tasa anualizada de brotes, lo que se traduce en un riesgo relativo un 11% y 17% menor, respectivamente; asimismo, redujo notablemente el número de lesiones activas en resonancia magnética, con un descenso relativo del 48% y del 42% a los 12 y 24 meses, respectivamente. No obstante, no parece que retrase la progresión de la discapacidad confirmada por la enfermedad en mayor medida que interferón.

Por su parte, ponesimod fue investigado en un estudio pivotal de similar diseño a los de ozanimod, en pa-

cientes adultos con EM de evolución recurrente (N= 1.133), incluidas la forma secundariamente progresiva. Tras un tratamiento durante 2 años queda demostrado que el fármaco es superior a teriflunomida en términos de la tasa anualizada de brotes (favorece una reducción relativa del 31%) y del número de lesiones activas únicas combinadas (que se reducen en un 56%), pero tampoco ha probado una mayor eficacia con respecto a la progresión de la discapacidad.

La eficacia de los nuevos fármacos se ha mostrado consistente en los distintos subgrupos de pacientes, con independencia de factores basales como la edad o un grado elevado de actividad de la patología.

Desde el punto de vista de la seguridad, tanto ozanimod como ponesimod son relativamente bien tolerados, pues muestran un perfil toxicológico similar al ya conocido para otros moduladores del receptor S1P1, que es, por tanto, manejable clínicamente con ajustes posológicos y medidas profilácticas. Entre las reacciones adversas más comunes sobresalen las infecciones (nasofaringitis y otras del tracto respiratorio, mayoritariamente), consecuencia de la linfopenia que inducen, así como la elevación de transaminasas hepáticas y los efectos adversos sobre el sistema cardiovascular (sobre todo, bradicardia).

Las principales limitaciones de la evidencia disponible para estos dos nuevos antagonistas de S1P1 se refiere a que no existen datos controlados más allá de 2 años de tratamiento y a que una mayoría de los pacientes tratados en los ensayos clínicos (60-70%) no habían recibido ningún tratamiento previo con FAMES, a pesar de una evolución considerable de la EM (6-7 años). Las recomendaciones actuales van dirigidas a un inicio temprano del tratamiento en pacientes con EM activa para evitar la producción de lesiones irreversibles del SNC e intentar prevenir la progresión de la discapacidad, por lo que en nuestro entorno es probable que este perfil de pacientes

sí hubiera recibido tratamiento. Además, una gran mayoría de pacientes evaluados mostraban afectación moderada, no siendo extraño encontrar pacientes mayores de 55 años con ese grado de afectación, que no fueron incluidos en los estudios. En todo caso, los resultados de eficacia se consideraron extrapolables.

La EMA considera aceptable el uso de interferón y teriflunomida como controles activos en los estudios pivotaes, pues son fármacos con efectividad contrastada en EM, superiores a placebo, capaces de reducir la frecuencia de brotes y retrasar la progresión de la discapacidad. Si bien ambos comparadores se recomiendan en primera línea, su uso ha sido actualmente desplazado en la práctica clínica por otros fármacos más eficaces –cladribina, alemtuzumab u otros moduladores de SIP1– sobre todo en las formas más

activas, de rápida progresión y mal pronóstico de la EM. En ausencia de datos clínicos directamente comparativos de ozanimod o ponesimod con esas alternativas terapéuticas, y pese a considerarse consistentes y relevantes los resultados clínicos de los nuevos fármacos, no se puede concluir firmemente sobre la superioridad o inferioridad respecto a otras opciones distintas a los comparadores citados.

Así pues, sus IPT (AEMPS, 2022a; AEMPS, 2022b) establecen que ozanimod y ponesimod pueden considerarse como opciones de tratamiento en primera línea de sus respectivas indicaciones, alternativas a interferón beta y teriflunomida, respectivamente. Atendiendo a su perfil farmacológico, se podrán considerar como opciones de tratamiento en pacientes con formas activas de EM y factores de mal pronóstico de carácter clínico

(afectación multisistémica, secuelas tras el brote, > 1 brote en el mismo año), radiológico (nuevas lesiones en T2 o presencia de lesión medular) o biológico (bandas oligoclonales de IgM lípidoespecíficas). En definitiva, la justificación de su uso en el tratamiento de la EM se basa en los efectos farmacodinámicos ya conocidos para fingolimod y siponimod, sin aportar ninguna novedad reseñable en el plano mecanístico ni clínico. Aunque ciertos datos sugieren que el balance beneficio-riesgo de ambos fármacos se mantiene favorable más allá de los 2 años de tratamiento, se requieren aún datos a más largo plazo para una mejor caracterización, necesaria en el contexto de una enfermedad crónica y progresivamente debilitante.

Valoración

Diroximel fumarato

▼ **Vumerity®** (Biogen Netherlands)

Grupo Terapéutico (ATC): L04AX09. OTROS INMUNOSUPRESORES.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Ozanimod

▼ **Zeposia®** (Bristol-Myers Squibb)

Grupo Terapéutico (ATC): L04AA38. INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes; y también tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que han presentado una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Ponesimod

▼ **Ponvory®** (Janssen-Cilag)

Grupo Terapéutico (ATC): L04AA50. INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida conforme a las características clínicas o estudios de imagen.

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Siponimod	Mayzent	Novartis	2021
Dimetil fumarato	Tecfidera	Biogen	2015
Fingolimod	Gilenya	Novartis	2011

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica Vumerity® (diroximel fumarato). 2021a. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211585001/FT_1211585001.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica Zeposia® (ozanimod). 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201442001/FT_1201442001.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica Ponvory® (ponésimod). 2021b. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211550001/FT_1211550001.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de ponésimod (Ponvory®) en esclerosis múltiple recidivante. PT/V1/67/2022. 2022b. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_67-2022-Ponesimod.pdf?x58227.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de ozanimod (Zeposia®) en esclerosis múltiple remitente-recurrente. PT/V1/65/2022. 2022a. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_65-2022-Zeposia.pdf?x58227.

Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L,

Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019; 18(11): 1021-33. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30238-8.

Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L et

al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019; 18(11): 1009-20. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30239-X.

Cuéllar Rodríguez S. Cladribina (Mavenclad®) en esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med.* 2018; 42(415): 678-84.

Cuéllar Rodríguez S. Fumarato de dimetilo (Tecfídera®, Biogen Idec). *Panorama Actual Med.* 2015; 39(380): 73-6.

Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM.

Farmacoterapia de las patologías autoinmunes. En: *Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2018. p. 287-334.

Fernández Moriano C. Ocrelizumab (Ocrevus®) en esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(420): 65-73.

Fernández Moriano C. Siponimod (Mayzent®) en esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(445): 752-62.

Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK,

Hennessy B 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 Neurol.* 2021; 78(5): 558-67. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.0405.

Pan S, Gray NS, Gao W, Mi Y, Fan Y, Wang X et al. Discovery of BAF312 (Siponimod), a Potent and Selective S1P Receptor Modulator. *ACS Med Chem Lett.* 2013; 4(3): 333-7. DOI: 10.1021/ml300396r.

Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M et al.

Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord.* 2021; 14: 17562864211039648. DOI: 10.1177/17562864211039648.



Descubre el nuevo **BOTPLUS**

Cuando te renuevas, ves el mundo con nuevos ojos.
Estamos ilusionados de compartir nuestra nueva imagen contigo.
Más visual, más moderna y más manejable, con toda la información a tu alcance.

Rediseñado pensando en ti y tu farmacia.