



**REGISTRO ESPAÑOL DE ALTERACIONES  
HEMATOLOGICAS DURANTE EL TRATAMIENTO CON  
SIPONIMOD. Estudio REALhES**

**ENCEPP number:**

**Version:** V1.0

**Fecha:** 09/12/2021

**Promotor:** Servicio de Farmacología Clínica.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

## ÍNDICE

<b>1</b>	<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>4</b>
2.1	Objetivo principal .....	4
2.2	Objetivos secundarios: .....	4
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>4</b>
3.1	Diseño y ámbito del estudio .....	4
3.2	Sujetos de estudio .....	4
3.3	Periodo de observación .....	5
3.4	Variables del estudio e instrumentos de medida .....	5
3.4.1	Características demográficas y basales .....	5
3.4.2	Variables relacionadas con el tratamiento .....	5
3.4.3	Variables de seguridad relacionadas con el tratamiento .....	6
3.5	Recogida y monitorización de datos .....	7
3.6	Duración estimada del proyecto: .....	7
3.7	Análisis estadístico.....	7
3.7.1	Análisis descriptivo .....	7
3.7.2	Análisis inferencial.....	8
<b>4</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES</b> .....	<b>8</b>
<b>5</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>9</b>

## 1 ANTECEDENTES

Recientemente se ha autorizado siponimod (Mayzent®) para el tratamiento de la esclerosis múltiple secundaria progresiva en adultos con enfermedad activa (1).

El siponimod bloquea la acción de receptores celulares denominados «receptores de esfingosina-1-fosfato», que participan en el desplazamiento de los linfocitos y con ello impide el desplazamiento de los linfocitos desde los ganglios linfáticos hasta el cerebro y la médula espinal. Esta redistribución de los linfocitos a los órganos linfoides secundarios produce una reducción dosis-dependiente del número de linfocitos periféricos que, según los datos procedentes de los ensayos clínicos de registro, es de un 20-30% respecto a los valores basales. La recuperación de los niveles al rango normal se produce en 10 días después de la discontinuación del tratamiento en el 90% de los pacientes, aunque puede tardar en producirse hasta 3-4 semanas en algunos pacientes (2).

Por lo anterior, se recomienda realizar un recuento sanguíneo completo antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. En el caso de presentarse linfopenia de grado 4 (<200/mm<sup>3</sup>), se debe reducir la dosis a 1 mg (en caso de que el paciente tomara 2 mg) o suspender. Sin embargo, no existen recomendaciones específicas respecto a la conducta a seguir en caso de producirse una linfopenia grado 3 (<300/mm<sup>3</sup>) mantenida (>6 meses). Continuar el tratamiento en ese caso podría presentar el riesgo teórico de una infección con consecuencias serias, mientras que suspender el tratamiento podría conllevar un rebrote de la enfermedad y tampoco está exento de riesgos (3, 4, 5).

Por otro lado, aunque la asociación de linfopenia y medicamentos que bloquean los receptores de esfingosina-1-fosfato como el fingolimod y el siponimod es bien conocida, no se conocen las causas de la variabilidad intra e interindividual en la frecuencia y magnitud de la linfopenia producida que se observan (6, 7, 8).

En el estudio EXPAND, la linfopenia grado 4 se observó sólo en un 1% de los pacientes (9). Sin embargo, dado que en los estudios de registro los criterios de inclusión fueron muy restrictivos – por ejemplo, limitando la entrada a pacientes no tratados en los últimos meses con otros inmunosupresores – (1), la población incluida podría no ser representativa de los pacientes de vida real, mostrando una incidencia de linfopenia que pudiera ser menor de la real y dificultando la detección de potenciales factores de riesgo (características basales predisponentes como la edad o tratamientos previos recibidos) para su aparición. De hecho, se han publicado ya casos de linfopenia en la práctica clínica real con una intensidad o duración mayor de lo esperado según lo reportado en ensayos clínicos (10).

Los medicamentos de reciente comercialización requieren de más información acerca de aspectos de eficacia o seguridad que pudieran surgir durante su uso en práctica clínica, fuera del entorno controlado del ensayo clínico. Siponimod está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información

sobre su seguridad. En el este contexto, se plantea un estudio, observacional retrospectivo para evaluar la incidencia real de linfopenia y otras alteraciones hematológicas durante, al menos, los tres primeros meses de tratamiento con siponimod en pacientes de la vida real. Un objetivo secundario será analizar las características basales que potencialmente predisponen a la linfopenia, ya sea por modificar las propiedades farmacocinéticas (edad, sexo, genotipo CY2C9, peso, posología o duración del tratamiento) o las farmacodinámicas (terapias previas recibidas y terapias concomitantes) del tratamiento con siponimod. Finalmente, se analizará si la aparición de linfopenia y/o su intensidad predisponen a eventos adversos de carácter infeccioso.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo principal

Evaluar la incidencia de alteraciones hematológicas, en particular linfopenia relacionadas con el tratamiento con siponimod en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva en el contexto de la práctica clínica.

### 2.2 Objetivos secundarios:

- Determinar la significación clínica de la linfopenia producida por siponimod
- Identificar posibles factores demográficos, clínicos o terapéuticos relacionados con el desarrollo de linfopenia en el contexto el uso de siponimod.
- Describir la seguridad de siponimod en el contexto de la práctica clínica

## 3 MÉTODOS

### 3.1 Diseño y ámbito del estudio

Se trata de un estudio observacional con medicamentos retrospectivo y multicéntrico. Se recogerá la información necesaria de la historia clínica de todos los pacientes tratados con siponimod en las unidades colaboradoras.

El estudio será coordinado por la Dra. Rosario Blasco (Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid) y por la Dra. Belén Ruiz-Antorán (Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid).

### 3.2 Sujetos de estudio

#### Criterios de inclusión

- Pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva activa que hayan iniciado tratamiento con siponimod.
- Al menos tres meses de seguimiento desde el inicio del tratamiento.
- Al menos una determinación analítica tras el inicio del tratamiento con siponimod.

### 3.3 Periodo de observación

Se recogerán los datos durante un mínimo de 3 meses hasta un máximo de 6 meses siguientes al inicio del tratamiento con siponimod.

### 3.4 Variables del estudio e instrumentos de medida

Se recogerán datos basales y del seguimiento durante un mínimo de 3 meses hasta 6 meses después del inicio de tratamiento.

#### 3.4.1 Características demográficas y basales

Se recogerán los siguientes datos basales de todos los pacientes:

- Año de nacimiento
- Sexo
- Año del diagnóstico de EM
- Peso
- Índice de masa corporal
- Comorbilidades asociadas: enfermedad autoinmune, enfermedad hepática, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, HTA, patología respiratoria
- Tratamientos recibidos en relación con la EM.
- Último tratamiento recibido en relación con la EM y su fecha de finalización.
- Hemograma previo al inicio del tratamiento, con valores absolutos de leucocitos y linfocitos ( $\times 10^3/\text{microL}$ )
- Genotipo y fenotipo del CYP2C9 (\*1/\*1, \*1/\*2, \*2/\*2, \*1/\*3, \*2/\*3, \*3/\*3, Otro, Desconocido)

#### 3.4.2 Variables relacionadas con el tratamiento

- Fecha de inicio del tratamiento con siponimod
- Dosis Inicial
- Ajustes de dosis y causas que los motivaron
- Tratamientos concomitantes:
  - Inhibidores o inductores de los citocromos metabolizadores del siponimod (CYP2C9/CYP3A4) (según <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers#table2-2>)
  - Antineoplásicos
  - Inmunomoduladores

- Inmunosupresores, incluidos los corticoides

### 3.4.3 Variables de seguridad relacionadas con el tratamiento

Se recogerán los datos analíticos disponibles en la historia clínica de los pacientes incluidos desde el inicio del tratamiento hasta los 6 meses posteriores. Se incluirán los siguientes datos: Leucocitos, linfocitos, ALT, AST, GGT.

Se recogerán todas las reacciones adversas graves (SAEs) relacionados con los fármacos del estudio que serán registradas por los médicos responsables de los pacientes. Se define como SAE, como:

- Todo acontecimiento adverso que cause la muerte;
- Todo acontecimiento adverso que amenace la vida del enfermo;
- Todo acontecimiento adverso que provoque una discapacidad permanente;
- Todo acontecimiento adverso que requiera o prolongue la hospitalización;
- Todo acontecimiento adverso que suponga cáncer, anomalías congénitas;
- Todo acontecimiento adverso sea consecuencia de una sobredosis (administración de una dosis mayor de la estipulada),

Todo acontecimiento que, no cumpliendo ninguno de los criterios anteriores, se considere clínicamente relevante en relación con la seguridad de los productos objeto de la investigación

A partir de esta información se establecerán las siguientes variables de seguridad:

- % de pacientes con alteraciones hematológicas
- % de pacientes que presentan linfopenia. Se estratificarán los resultados en base al grado de la linfopenia.

Grado 1	< límites normales inferiores 800/mm <sup>3</sup>
Grado 2	< 800 - 500/mm <sup>3</sup>
Grado 3	< 500 - 200/mm <sup>3</sup>
Grado 4	< 200/mm <sup>3</sup>

- Porcentaje de reducción respecto a los valores basales
- Incidencia de otras reacciones adversas
- Incidencia de infecciones durante los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento

- Frecuencia de SAEs.

### 3.5 Recogida y monitorización de datos

Toda la información será recogida en un formulario electrónico y grabada en una base de datos común, ambos específicamente diseñados para este estudio. El centro coordinador (Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda) se encargará de la monitorización de la base de datos global, empleando métodos analíticos y manualmente, para maximizar la calidad de la información, tras lo cual quedará disponible para su análisis exploratorio o específico.

### 3.6 Duración estimada del proyecto:

3 meses.

Cronograma del estudio

		DICIEMBRE	ENERO	ENERO	FEBRERO	FEBRERO
<b>ASPECTOS REGULATORIOS Y DOCUMENTALES</b>	Version final del protocolo y documentación (CI)					
	Aprobación del estudio por el CEIm					
	Registro en ENCEPP					
	eCRD electrónico versión final					
<b>ESTUDIO</b>	Recogida de datos					
<b>DIFUSION Y RESULTADOS</b>	Informe final de resultados					
	Publicación del estudio					

### 3.7 Análisis estadístico

Los datos serán recogidos en una base de datos ACCESS, Microsoft Office 2000, diseñada para tal fin según el protocolo estandarizado.

El análisis estadístico se realizará con el software IBM® SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences), versión 21 (IBM® Corporation, Somers, NY, EE.UU.) y con el paquete estadístico Epidat 3.1 Todos los análisis estadísticos se realizaron con un nivel de significación del 0,05.

#### 3.7.1 Análisis descriptivo

Se realizará un análisis descriptivo para todas las variables del estudio, con los análisis apropiados dependiendo de la naturaleza de cada una de las variables:

- Las variables continuas: se presentan como media, rango y desviación estándar (DE).
- Las variables categóricas se presentan en % respecto total columna, N de cada categoría. Por grupo y globalmente.

- En variables ordinales con pocas categorías (menos de 10), se describirán con dos tablas: una con los parámetros descriptivos de las variables continuas (siempre que su interpretación tenga sentido) y otra con los de las variables categóricas. Para variables ordinales con >10 categorías se utilizará la misma aproximación que las variables continuas.

### 3.7.2 Análisis inferencial

Se utilizarán modelos de regresión logística para identificar factores predictivos de linfopenia y eventos adversos graves.

Se estimará el OR ajustado por comorbilidades y otros tratamientos que hubiera tomado el paciente. Se utilizará un análisis multivariado de regresión logística por etapas para identificar cualquier factor basal independiente que predijera la ausencia de respuesta o el desarrollo de eventos adversos

### Tamaño muestral

Se recogerán los datos de todos los pacientes en tratamiento con siponimod. En el momento de redactar este protocolo se desconoce el número exacto, pero se estima que será superior a 150.

Cálculo del tamaño muestral necesario en diferentes situaciones (error alfa=0,05, error beta=0,20):

Precisión 3%		
	Proporción esperada	N de pacientes
	10%	278
	20%	406
	30%	473
Precisión 5%		
	% esperado	N de pacientes
	10%	122
	20%	198
	30%	244

La estimación de tamaño muestral se ha realizado mediante el paquete Epidat 3.1. Quiere ello decir que, a partir de este tamaño muestral, se podrán empezar a obtener conclusiones fiables sobre la variable primaria. No obstante, por la naturaleza de la cohorte que se pretenden seguir, el reclutamiento podría continuar de forma indefinida.

## 4 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se realizó según las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki y Convenio de Oviedo). El estudio será evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica con Medicamentos del Hospital Universitario Puerta de Hierro

Majadahonda. Al considerare como un estudio observacional con medicamentos, sería válido para todos los Centros participantes.

Los pacientes serán identificados mediante un código numérico con la finalidad de respetar la confidencialidad de los datos personales de los pacientes, según establece la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

El estudio se realizará de acuerdo a la actual legislación vigente en relación con los estudios observacionales con medicamentos.

Se garantizará que todas las personas implicadas en el estudio respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los pacientes incluidos en el mismo.

El medicamento a estudio será prescrito de acuerdo con la práctica habitual y las instrucciones de Ficha Técnica.

## 5 BIBLIOGRAFÍA

- (1) Siponimod (Mayzent®). European Public Assessment Report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- (2) Ficha Técnica de Siponimod (Mayzent®). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_es.pdf)
- (3) Avasarala J, Jain S, Urrea-Mendoza E. Approach to Fingolimod-Induced Lymphopenia in Multiple Sclerosis Patients: Do We Have a Roadmap? *J Clin Pharmacol*. 2017 Nov;57(11):1415-1418. doi: 10.1002/jcph.945. Epub 2017 May 25. PMID: 28543950.
- (4) La Mantia L, Prone V, Marazzi MR, Erminio C, Protti A. Multiple sclerosis rebound after fingolimod discontinuation for lymphopenia. *Neurol Sci*. 2014 Sep;35(9):1485-6. doi: 10.1007/s10072-014-1800-y. Epub 2014 Apr 23. PMID: 24756193.
- (5) Giovannoni G, de Jong B, Derfuss T, Izquierdo G, Mazibrada G, Molyneux P, Nicholas R, Overell J, Ziemssen T, Juliusson G. A pragmatic approach to dealing with fingolimod-related lymphopaenia in Europe. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jan;4(1):83-4. doi: 10.1016/j.msard.2014.09.215. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25787058.
- (6) Kaufmann M, Haase R, Proschmann U, Ziemssen T, Akgün K. Real World Lab Data: Patterns of Lymphocyte Counts in Fingolimod Treated Patients. *Front Immunol*. 2018 Nov 20;9:2669. doi: 10.3389/fimmu.2018.02669. PMID: 30524432; PMCID: PMC6256977.
- (7) Ohtani R, Mori M, Uchida T, Uzawa A, Masuda H, Liu J, Kuwabara S. Risk factors for fingolimod-induced lymphopenia in multiple sclerosis. *Mult Scler J*

- Exp Transl Clin. 2018 Feb 20;4(1):2055217318759692. doi: 10.1177/2055217318759692. PMID: 29497558; PMCID: PMC5824911.
- (8) Warnke C, Dehmel T, Ramanujam R, Holmen C, Nordin N, Wolfram K, Leussink VI, Hartung HP, Olsson T, Kieseier BC. Initial lymphocyte count and low BMI may affect fingolimod-induced lymphopenia. *Neurology*. 2014 Dec 2;83(23):2153-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000001049. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25361781.
- (9) Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6. Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170. PMID: 29576505.
- (10) Sparaco M, Miele G, Bonavita S. Severe lymphopenia switching from Fingolimod to Siponimod. *Neurol Sci*. 2021 Nov;42(11):4837-4838. doi: 10.1007/s10072-021-05546-y. Epub 2021 Aug 14. PMID: 34390419.

## ANEXO 1 . Listado de Centros Investigadores

### **Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda**

Servicio de Farmacología Clínica: Dra. Arantxa Sancho López; Dra. Belen Ruiz

Antorán; Dra. Almudena Ramírez-García

Unidad de Neurología: Dra. Rosario Blasco Quílez, Dra. Julia Sabin