



Región de Murcia

Consejería de Sanidad y Política Social

Comisión Asesora Regional para el tratamiento farmacológico de la ESCLEROSIS MÚLTIPLE



CRITERIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS INMUNODULADORES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Estos criterios han sido establecidos por la Comisión Regional Asesora de Esclerosis Múltiple de acuerdo con las indicaciones oficialmente aprobadas por la Agencia Española del Medicamento.

I. CRITERIOS DE TRATAMIENTO

A) TRATAMIENTO BROTE ÚNICO DESMIELINIZANTE DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. SÍNDROME CLÍNICO AISLADO (CIS)

- Las características de los pacientes susceptibles de tratamiento son:
 - Pacientes con un único acontecimiento clínico sugestivo de enfermedad desmielinizante (Nervio Óptico, Troncoencéfalo o Médula Espinal) lo bastante grave como para justificar el tratamiento con corticoides intravenoso en el último año.
 - **Se hayan excluido diagnósticos alternativos. Mediante las exploraciones complementarias pertinentes.**
 - Exista alto riesgo de desarrollo de Esclerosis Múltiple definido por presentar alguno de los siguientes criterios:
 - a) Afectación multifocal por lesiones desmielinizantes que cumplan 3 ó más criterios de Barkhoff en la RMN encefálica o medular^{1,2}.
 - b) Afectación monofocal
 - b.1.- Con al menos 3 o más criterios de Barkhof o afectación monofocal con al menos 2 lesiones en T2 y bandas oligoclonales presentes^{1,2}.
 - b.2.- 1 o más lesiones en al menos 2 de cuatro áreas: Periventricular; Yuxtacortical, Infratentorial o Medular. En los síndromes de tronco o medulares las lesiones sintomáticas no contribuyen al contaje de lesiones^{3,4}.
- Los medicamentos con esta indicación terapéutica autorizada son:
 - Interferón β 1-b SC (Betaferon[®] / Extavia[®])
 - Interferón β 1-a IM (Avonex[®])
 - Interferón β 1-a SC (Rebif[®])
 - Acetato de Glatirámico (Copaxone[®])

1. Comparison of MRI Criteria at First Presentation to Predict Conversion to Clinically Definitive Multiple Sclerosis, BRAIN, 120: 2059-69, 1996.

2. Baseline MRI Predicts Future Attacks and Disability in CIS, NEUROLOGY, 67: 968-72, 2006.

3. Modification of MRI Criteria for Multiple Sclerosis in patients with Clinically Isolate Syndrome, J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY, 77: 830-3, 2006.

4. MRI Criteria for MS in Patients Presenting with Clinically Isolated Syndrome, LANCET NEUROL, 6: 677-86, 2007.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad y Política Social

Comisión Asesora Regional para el tratamiento farmacológico de la ESCLEROSIS MÚLTIPLE



B) ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECIDIVANTE (EMRR)

- Las características de los pacientes susceptibles de tratamiento son:
- Actividad clínica de la enfermedad que se establece por una de las siguientes circunstancias:
 - 1.- Presentar al menos un brote clínico o recaída en el último año.
En los casos diagnosticados de EM-RR por RM según los criterios de McDonald revisados (2005-2010)^{5,6}, podrá iniciarse el tratamiento con interferón beta ó acetato de glatirámico, siempre que haya habido un brote o recaída de la enfermedad, en el último año.
 - 2.- Presentar al menos dos brotes clínicos en los tres últimos años.
Haber presentado al menos dos exacerbaciones comprobadas por un médico durante los últimos tres años previos a la instauración del tratamiento. Estas exacerbaciones, consistirán en la aparición de nuevos síntomas, o el empeoramiento de síntomas ya preexistentes como mínimo de 24 horas de duración, sin fiebre y seguidos por una estabilización o mejora, como mínimo durante 30 días.
- Edad igual o superior a 16 años. Se podrá valorar el beneficio/riesgo de su uso en pacientes con edad comprendida entre 12 y 16 años.
- Tener una puntuación en la escala de EDSS inferior o igual a 6,5
- Los medicamentos con esta indicación terapéutica autorizada son:
 - Acetato de Glatirámico SC (Copaxone[®])
 - Interferón β 1-b SC (Betaferon[®] / Extavia[®])
 - Interferón β 1-a IM (Avonex[®])
 - Interferón β 1-a SC (Rebif[®])

5. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol. 2005 Dec; 58(6): 840-6. Review.

6. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. Ann Neurol. 2011 Feb; 69(2): 292-302.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad y Política Social

Comisión Asesora Regional para el tratamiento farmacológico de la ESCLEROSIS MÚLTIPLE



C) ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIAMENTE PROGRESIVA (EM-SP)

Se denomina EM-SP a la forma de la enfermedad caracterizada por un deterioro de la función neurológica creciente y no reversible sin relación con brotes, que ocurre en pacientes con historia previa de EM-RR. En esta forma de evolución, los pacientes pueden tener además exacerbaciones (brotes).

Se considera progresión al aumento progresivo sostenido e irreversible de la discapacidad en los 2 últimos años de 1 punto en la escala EDSS para pacientes con EDDSS < 5,5 y 0,5 puntos en la escala EDSS para pacientes con EDSS > 5,5.

Se podrá iniciar tratamiento inmunomodulador en esta fase de la enfermedad mientras persista actividad inflamatoria definida por una de las dos circunstancias siguientes:

- Uno o más brotes en el último año superpuestos a la progresión
ó
- Una lesión captante en una RMN realizada en los últimos seis meses.
- Edad igual o superior a 16 años. Se podrá valorar el beneficio/riesgo de su uso en pacientes con edad comprendida entre 12 y 16 años.
- Tener una puntuación en la escala de EDSS inferior o igual a 6,5
- Los medicamentos con esta indicación terapéutica autorizada son:
 - Interferón β 1-b SC (Betaferon[®] / Extavia[®])
 - Interferón β 1-a SC (Rebif[®])

II. CRITERIOS PARA NO INICIAR TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

No se debe administrar tratamiento inmunomodulador en los siguientes casos:

1. Formas primarias progresivas.
2. Aquellos pacientes con EM que presenten una enfermedad intercurrente que pudiera alterar el correcto cumplimiento del tratamiento o redujera substancialmente la esperanza de vida, u otra enfermedad crónica grave.
3. Pacientes con hipersensibilidad al Interferón, a la albúmina humana, al manitol o al acetato de glatirámico (en su caso).
4. Alteraciones analíticas previas al tratamiento:

FUNCION HEMATOPOYETICA (MEDULAR)	FUNCION RENAL	FUNCION HEPATICA
HEMOGLOBINA < 9.4	CREATININA >180 mmol/l > 2.04 mg/dl	ALAT (SGPT) ó ASAT (SGIT) > 3 x el límite superior a la normalidad.
LEUCOCITOS < 3.000 mcl		Bilirrubina > 2 x el límite superior a la normalidad.
PLAQUETAS < 75.000/ mcl		

5. No se podrá iniciar el tratamiento con interferón o acetato de glatirámico durante el embarazo.
 - a. Será obligatorio hacer el test de embarazo previo al inicio del tratamiento.
6. En caso de lactancia materna.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad y Política Social

Comisión Asesora Regional para el tratamiento farmacológico de la ESCLEROSIS MÚLTIPLE



III. SITUACIONES A REGISTRAR PARA VALORACIÓN ESPECIAL DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN

1. Pacientes con epilepsia grave refractaria.
2. Pacientes con neoplasia activa
3. Pacientes con depresión grave no controlada y/o manifiesta ideación suicida.

IV. CRITERIOS DE RETIRADA DEL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

Sin perjuicio de los criterios contemplados en el apartado II, el neurólogo responsable del paciente deberá retirar el tratamiento en los siguientes casos:

1. Empeoramiento progresivo sin brotes de la EDSS, igual o mayor a dos puntos en los últimos 24 meses.
2. Alcanzar el valor de 8 puntos, de la escala EDSS.
3. Depresión grave o manifiesta ideación suicida, durante el tratamiento.
4. Fallos de la administración de los inyectables de más del 25% (>25% de incumplimiento).
5. Toxicidad grave (Grados 3 y 4 escala de la OMS) debida al fármaco. Excepcionalmente a criterio del médico y previo informe del Comité, se reconsiderará la continuación del tratamiento.
6. Aparición de cardiopatía, durante el tratamiento con acetato de glatirámero.
7. Aparición de epilepsia grave refractaria.
8. Hipersensibilidad al Interferón, a la albúmina humana, al manitol o al acetato de glatirámero (en su caso).
9. Embarazo a evaluar riesgo/beneficio de manera individual.
10. Lactancia materna a evaluar riesgo/beneficio de manera individual.



V. CAMBIO ENTRE FÁRMACOS INMUNOMODULADORES

Los cambios de tratamiento, se podrán hacer en base a los siguientes motivos:

1) Reacciones adversas.-

- En este caso, se recomienda disminución o incluso supresión temporal del fármaco, aplicación de otras medidas y posteriormente, a criterio del neurólogo, se podrá reiniciar el tratamiento, retornando a la dosis previa o cambiando de tipo de fármaco inmunomodulador (dosis, vía de administración, molécula).

2) Respuesta subóptima al tratamiento.

- Persistencia de brotes. Cuando el cambio es por brotes no se autoriza el cambio de Interferón β 1-b SC (Betaferón®/Extavia®) o Interferón β 1-a SC (Rebif®) a Interferón β 1-a IM (Avonex®).

- La presencia de anticuerpos neutralizantes antiinterferón β a títulos altos y mantenidos en el tiempo (al menos 6 meses), se podrá utilizar como un criterio adicional de ineficacia del tratamiento.

3) Preferencia de uso por otros motivos.

- Vía de administración, frecuencia, conservación del fármaco.

4) Evolución a la fase progresiva.-

- En este caso, el tratamiento con Avonex (Interferón β -1a intramuscular) en EM-RR, podrá ser susceptible de cambio de tratamiento con otro Interferón β que tenga autorizada la indicación EM-SP por la Agencia Española del Medicamento.

5) Reiniciación por planificación o confirmación de embarazo.

- En el caso en que posteriormente al mismo se quiera continuar el tratamiento con interferón, éste solo se considerará un seguimiento cuando la continuación sea con el mismo interferón. En caso contrario se considerará iniciación de nuevo tratamiento o bien cambio del mismo, debiéndose tramitar las correspondientes solicitudes.

En cualquiera de los supuestos anteriores, el cambio del tratamiento, se comunicará a la Farmacia del Hospital y se informará a la Comisión Asesora mediante un protocolo de seguimiento, especificando el motivo del cambio y adjuntando nuevo consentimiento informado del paciente.



VI. RECOMENDACIONES Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO.

La prescripción del tratamiento con tratamiento inmunomodulador se realizará siempre por especialistas en Neurología, quienes serán los responsables del seguimiento clínico y analítico de los pacientes y realizarán el envío de un protocolo de solicitud de tratamiento a la Comisión Asesora de Esclerosis Múltiple. Es aconsejable que el especialista tenga experiencia en el manejo de la EM.

La elección del tipo de inmunomodulador, su vía de administración, dosis a elegir, y tiempo que mantiene el tratamiento son responsabilidad del neurólogo que trata el paciente.

1) Duración del tratamiento.

Se trata de un tratamiento crónico, cuyo único límite son los criterios de retirada anteriormente expuestos.

2) Según la ficha técnica: No se recomienda el empleo concomitante de Interferón β con otros inmunomoduladores, con excepción de corticosteroides o ACTH, por falta de experiencia clínica en pacientes de Esclerosis Múltiple.

3) Controles de seguridad.

El paciente debe ser adiestrado por personal sanitario, en la forma correcta de autoadministrarse el fármaco. El médico debe asegurarse de que la educación del paciente ha sido adecuada si no la ha realizado él mismo.

El paciente debe ser informado de los efectos secundarios más corrientes del fármaco y de las medidas adecuadas para aliviarlos, (síndrome pseudogripal, reacciones cutáneas, etc.). El consentimiento informado del tratamiento, firmado por el paciente y el médico (todas las páginas), será remitido al Comité Asesor junto con el correspondiente protocolo.

Se debe vigilar con especial precaución, a aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con fármacos, cuyo metabolismo se realiza a través del sistema citocromo hepático P450, como los antiepilépticos, ya que la actividad de este sistema enzimático se ve reducida por el uso de los interferones.

Es obligatorio informar de la analítica realizada antes del inicio del tratamiento, de acuerdo con los requisitos especificados en el protocolo de solicitud de tratamiento que se enviará al Comité Asesor.

Se debe repetir los controles analíticos al mes, a los 3 y a los 6 meses del inicio de tratamiento y, posteriormente, cada 6 meses si no hay alteraciones que requieran una vigilancia más estrecha, aunque no se refleje en el protocolo de seguimiento. El análisis de la función tiroidea puede obviarse en el primer control postratamiento al mes, no obstante, el médico debe mantener la vigilancia sobre este parámetro durante todo el tiempo que el paciente permanezca en tratamiento, responsabilizándose de la realización y vigilancia de todas estas determinaciones analíticas a lo largo del tratamiento.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad y Política Social

Comisión Asesora Regional para el tratamiento farmacológico de la ESCLEROSIS MÚLTIPLE



4) Seguimiento clínico.

El paciente debe ser revisado con una periodicidad que dependerá de la situación clínica, recomendándose que sea como mínimo al mes, a los 3 y a los 6 meses del inicio del tratamiento y, posteriormente, cada 6 meses.

5) Envío de protocolo de seguimiento.

Suspensión del tratamiento

Cambio de tratamiento.

Pérdida del seguimiento del paciente

Reanudación del tratamiento, si este hubiera sido suspendido anteriormente (embarazo, deseo del paciente, ineficacia,...)

- a. Los protocolos de inicio, deberán enviarse obligatoriamente a la Comisión, para evaluar que el paciente reúne los criterios de tratamiento y se especificará el principio activo y vía que va a ser administrado al paciente.
- b. La Comisión Asesora evaluará los protocolos de seguimiento anual, cuando el neurólogo estime necesario solicitar el criterio del citado Órgano Asesor, respecto a la continuidad del tratamiento. Pero no es obligatorio su envío si el paciente va a continuar el mismo tratamiento y no se presentan incidencias reseñables.
- c. A criterios de la Comisión se podrá solicitar estado del tratamiento de los pacientes de cada centro.
- d. En caso de solicitud de tratamiento en condiciones diferentes a las autorizadas se debe remitir una copia de la solicitud junto al protocolo de tratamiento.
- e. La Comisión Asesora actualizará anualmente a cada facultativo, la relación de pacientes que están en tratamiento. Para ello, desde la Comisión se elaborará un listado de pacientes, que se enviará al médico responsable de los mismos, solicitando confirme que dichos pacientes están recibiendo tratamiento, y lo devuelva a la Comisión Asesora, informando al respecto.
- f. La dispensación del tratamiento, sólo será interrumpida por decisión del neurólogo responsable del tratamiento o por la denegación expresa de la Comisión Asesora sobre la continuidad del tratamiento. En este último supuesto, el médico, podrá presentar recurso contra esta resolución y el medicamento no será retirado hasta la resolución del mismo.