

CRITERIOS DE UTILIZACION DE **INMUNOMODULADORES¹** PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Estos criterios han sido establecidos por el Comité Asesor de acuerdo con las indicaciones oficialmente aprobadas por la Agencia Española del Medicamento, para cada uno de los medicamentos que se especifican.

I CRITERIOS DE TRATAMIENTO.-

A) TRATAMIENTO ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECIDIVANTE (EM-RR)

1. Características de los pacientes susceptibles de tratamiento con **Interferón Beta 1a ó 1b** y con **Acetato de glatiramero** en esclerosis múltiple remitente recidivante (EM-RR):
 - 1.1.- Tener un diagnóstico definitivo y seguro de EM-RR.
 - 1.2.- Edad igual o superior a 18 años (El Comité valorará solicitudes a partir de 16 años).
 - 1.3.- Al menos 6 meses de evolución desde el primer síntoma atribuible a la enfermedad.
 - 1.4.- Tener una puntuación en la escala de EDSS inferior o igual a 5,5 (sin necesitar asistencia constante ni unilateral ni bilateral). No obstante para aquellos pacientes que puntúan una EDSS entre 5,5 y 6,5 y que no hayan desarrollado una forma progresiva de la enfermedad, el médico especialista responsable del tratamiento podrá formular la solicitud de tratamiento para cualquiera de los interferones beta autorizados y tramitarla al Comité Asesor para su evaluación.
 - 1.5.- 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. En los casos diagnosticados de EM-RR según los criterios de McDonald revisados², podrá iniciarse el tratamiento con interferón beta, siempre que haya habido un brote o recaída de la enfermedad, en el último año.
 - 1.6.- En determinadas circunstancias podrán utilizarse citotóxicos o inmunosupresores como medicación concomitante.
 - 1.7.- Constancia por parte del neurólogo y consentimiento informado por escrito por parte del paciente y del médico, de su capacidad para la correcta utilización y aplicación del tratamiento.
2. Especialidades farmacéuticas con esta indicación terapéutica:
 - **Betaferón** (Interferón Beta-1b)
 - **Avonex** (Interferón Beta-1a - vía intramuscular)
 - **Rebif 22 y 44** (Interferón Beta-1a - vía subcutánea)
 - **Copaxone** (Acetato de glatiramero)
3. Características de los pacientes susceptibles de tratamiento con **Natalizumab** en EM-RR:
 - 3.1.- Pacientes con EM-RR que no hayan respondido al tratamiento con Interferón Beta o Acetato de glatiramero. Los pacientes deben haber tenido al menos una recidiva durante el año anterior, mientras recibían la terapia, y tener al menos nueve lesiones hiperintensas en T₂ o al menos 1 lesión que capte gadolinio en la resonancia magnética craneal.
O bien:
 - 3.2.- Pacientes con EM-RR grave, de evolución rápida, definida por dos o más recidivas incapacitantes en un año, y con una o más lesiones que capten contraste o un incremento significativo de la carga lesional en T₂, en comparación con una resonancia magnética anterior reciente.

¹ Interferón Beta (1a/1b)
Acetato de glatiramero
Natalizumab

² Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol. Dec; 58(6):840-6. Review

3.3.- Especialidad farmacéutica con estas indicaciones terapéuticas:

- **Tysabri (Natalizumab)**

B) TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIAMENTE PROGRESIVA (EM-SP)³.

1. 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).

Características de los pacientes:

- 1.1.- Edad igual o superior a 16 años.
- 1.2.- Tener una EDSS inferior o igual a 6'5.
- 1.3.- Haber presentado al menos 2 brotes en los últimos tres años.
- 1.4.- No está indicado en los pacientes de EM-SP que no presenten brotes.

2. Especialidades farmacéuticas con esta indicación terapéutica:

- **Betaferón** (Interferón Beta-1b)
- **Rebif 44** (Interferón Beta-1a vía subcutánea)

C) TRATAMIENTOS DE PACIENTES CON PRIMER BROTE DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE⁴

1. Características de los pacientes:

- 1.1.- Experimentar un único acontecimiento desmielinizante lo bastante grave como para justificar el tratamiento con corticoides intravenosos.
- 1.2.- Excluir diagnósticos alternativos.
- 1.3.- Que exista alto riesgo de desarrollo de Esclerosis Múltiple definido por:
 - 1.3.1. Afectación multifocal por lesiones desmielinizantes que cumplan, al menos, tres de los cuatro criterios de Barkhof (demostración de diseminación en espacio por resonancia magnética craneal)
 - 1.3.2. Afectación monofocal con, al menos, tres de los cuatro criterios de Barkhof (demostración de diseminación en espacio por resonancia magnética craneal) o afectación monofocal con síntesis intratecal de IgG, bien demostrada con bandas oligoclonales o índices elevados de IgG, más al menos dos lesiones desmielinizantes en T₂ (segundo criterio de diseminación en espacio, según los criterios de McDonald).
- 1.4.- Edad igual o superior a 16 años.
- 1.5.- Constancia por parte del neurólogo y consentimiento informado por escrito del paciente y del médico de su capacidad para la correcta utilización y aplicación del tratamiento.

2. Especialidad farmacéutica con esta indicación terapéutica.

- **Avonex** (Interferón Beta-1a - vía intramuscular)
- **Betaferón** (Interferón Beta-1b)

II CRITERIOS PARA NO ADMINISTRAR EL TRATAMIENTO.-

No se deben administrar estos tratamientos inmunomoduladores en los siguientes casos:

- 1) Formas primarias progresivas.
- 2) Formas benignas: Se consideran formas benignas, aquellos casos que con más de 10 años de evolución de la enfermedad, se mantengan en una puntuación de la escala EDSS de 0 ó 1, en periodos interbrotes.
- 3) 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 Modificado el 25/04/2002.

⁴ Actualizados el 05/01/2007

- 4) Pacientes con hipersensibilidad al Interferón o a la albúmina humana.
- 5) Pacientes con epilepsia grave refractaria.
- 6) Pacientes con depresión grave y/o manifiesta ideación suicida.
- 7) Alteraciones analíticas previas al tratamiento:

FUNCION HEMATOPOYETICA (MEDULAR)	FUNCION RENAL	FUNCION HEPATICA
HEMOGLOBINA < 9.4	CREATININA >180 mm0l/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		

- 8) No hay evidencia de la utilidad de combinar el tratamiento de **Acetato de glatiramero** con otros inmunomoduladores.
- 9) En caso de **Natalizumab**:
 - Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
 - Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos, como mitoxantrona o ciclofosfamida)
 - Combinación con interferones beta o con Acetato de glatiramero.
 - Neoplasias malignas activas conocidas, excepto en pacientes con carcinoma basocelular de la piel.
- 10) En el caso que la paciente no se comprometa a tomar medidas eficaces para evitar un embarazo, o en el caso de detectarse un embarazo.
Obligatoriamente se ha de hacer test de embarazo previo al tratamiento a todas las pacientes fértiles.
- 11) En caso de lactancia.

III CRITERIOS DE RETIRADA DEL TRATAMIENTO.-

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

- 1) Progresión manifiesta, (medida al menos 1 mes, después de la fecha del último brote), de la incapacidad debida a brotes durante los 12 últimos meses del tratamiento, igual o mayor a dos puntos en la escala EDSS.
- 2) Empeoramiento progresivo sin brotes de la EDSS, igual o mayor a dos puntos en los últimos 12 meses.
- 3) No existe disminución del número o de la gravedad de los brotes en 2 años de tratamiento (descontando el 1º trimestre) en relación con los 2 años previos al mismo. Podrán interrumpirse antes, aquellos casos de manifiesta ineficacia.
- 4) Alcanzar el valor de 8 puntos, de la escala EDSS.
- 5) Depresión grave o manifiesta ideación suicida, durante el tratamiento con Interferón Beta.
- 6) Fallos de la administración de los inyectables de más del 25% (>25% de incumplimiento).
- 7) Toxicidad grave (Grados 3 y 4) debida al fármaco. Excepcionalmente a criterio del médico y previo informe del Comité, se reconsiderará la continuación del tratamiento.
- 8) Planificación de embarazo o confirmación del mismo.
- 9) Lactancia.
- 10) Aparición de epilepsia grave refractaria.
- 11) Hipersensibilidad al **interferón** o albúmina humana.
- 12) Hipersensibilidad al **Acetato de glatiramero** o manitol.
- 13) Hipersensibilidad al **Natalizumab**, o alguno de sus excipientes.

La presencia de anticuerpos neutralizantes de estos tratamientos, se podrá utilizar como un criterio adicional de ineficacia del tratamiento.

IV CAMBIO DE TRATAMIENTOS.

Los cambios de unos tipos de Interferón Beta a otro, y de estos a Acetato de glatiramero, 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 (corticoides, etc..) y posteriormente, a criterio del neurólogo, se podrá reiniciar el tratamiento, retornando a la dosis previa o cambiando de tipo de interferón beta.
- 2) **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 Beta–1a intramuscular)** en EM-RR, podrá ser susceptible de cambio de tratamiento con otro Interferón Beta que tenga autorizada la indicación EM-SP en España.
En este caso, el tratamiento con **Copaxone** en EM-RR podrá ser susceptible de cambio de tratamiento con un Interferón Beta que tenga autorizada la indicación de EM-SP en España.
- 5) **Los pacientes pueden cambiar directamente de Interferón Beta o de Acetato de glatiramero a Natalizumab,** siempre que no haya signos de anomalías relevantes relacionadas con el tratamiento, como neutropenia. Si existen signos de anomalías relacionadas con el tratamiento, éstas deberán normalizarse antes de iniciar el tratamiento con Natalizumab.
Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a fármacos inmunodepresores (p. ej., mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos fármacos pueden causar una inmunodepresión prolongada, incluso después de suspender la administración. Por consiguiente, el médico debe confirmar que estos pacientes no presentan inmunodepresión antes de iniciar el tratamiento con Natalizumab.
Debe reconsiderarse detenidamente la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses.
No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia del Natalizumab después de 2 años. La continuación del tratamiento después de dicho período de tiempo debe considerarse sólo después de volver a evaluar los posibles efectos beneficiosos y riesgos.

En cualquiera de los supuestos anteriores, el cambio de tratamiento, se comunicará a la Farmacia del Hospital y se informará al Comité Asesor en el próximo protocolo de seguimiento, especificando el motivo del cambio y adjuntando nuevo consentimiento informado del paciente.

V RECOMENDACIONES Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO.

La prescripción del tratamiento con **Interferón Beta, Acetato de glatiramero o Natalizumab** se realizará siempre por especialistas en Neurología con experiencia en el manejo de la EM, que serán los responsables del seguimiento clínico y analítico de los pacientes, que realizarán el envío de un protocolo de solicitud de tratamiento al Comité Asesor.

La elección del tipo de Interferón, 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. No existen datos en la actualidad que permitan afirmar con seguridad, si la eficacia del tratamiento se mantiene o no a lo largo del tiempo.
- 2) **Según la ficha técnica:** No se recomienda el empleo concomitante de Interferón Beta 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 de cada uno de los medicamentos y de las medidas adecuadas para aliviarlos, (síndrome seudogripal, reacciones cutáneas, etc.). El consentimiento informado del tratamiento, firmado por el paciente y el médico, 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 aclaramiento 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.
En el tratamiento con **Acetato de glatiramero**, los estudios in vitro sugieren que este medicamento tiene la capacidad de afectar la distribución de las uniones de fármacos a proteínas, por ello el uso concomitante a tales

productos debe ser cuidadosamente monitorizado. Se debe tener precaución cuando el **Acetato de glatiramero** se administra a pacientes con problemas cardiacos preexistentes. Debe realizarse un seguimiento regular de estos pacientes durante el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal, durante el tratamiento con el Acetato de glatiramero debe monitorizarse la función renal.

En el tratamiento con **Natalizumab**, los médicos deben informar al paciente de los efectos beneficiosos y los riesgos del tratamiento y proporcionarle una tarjeta de alerta. Hay que indicar a los pacientes que si contraen alguna infección deben informar a su médico de que están tratándose con Natalizumab. Debe disponerse de una resonancia magnética craneal reciente antes de iniciar tratamiento con Natalizumab, para utilizarla de referencia si hay sospecha de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

En todos estos tratamientos 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 recomienda repetir los análisis al mes, a los 3 a los 6 meses y, posteriormente, cada 6 meses si no hay alteraciones que requieran una vigilancia más estrecha. 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.

4) Seguimiento clínico.

El paciente debe ser revisado por el médico responsable del tratamiento 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 anual.

a) Los protocolos de inicio, deberán enviarse obligatoriamente al Comité, para evaluar que el paciente reúne los criterios de tratamiento, y se especificará la marca comercial del medicamento que va a ser administrada al paciente.

b) El Comité evaluará los protocolos de seguimiento anual, cuando el neurólogo estime necesario solicitar el criterio del citado Organismo Asesor respecto a la continuidad del tratamiento.

No obstante lo anterior, será obligatorio enviar el protocolo de seguimiento anual al Comité en los siguientes supuestos:

- Cambio en la respuesta al tratamiento por ineficacia del mismo.
- Cambio de medicamento y, en este caso, enviar nuevo consentimiento informado, especificando en el protocolo de seguimiento el motivo del cambio (efectos adversos, ineficacia, ...). En el cambio de Interferón Beta o Acetato de glatiramero a Natalizumab, deberá enviarse obligatoriamente el protocolo de seguimiento. Si no se disponen datos en el Comité Asesor del paciente por ser una EM-RR agresiva o por haberse tratado con otros inmunosupresores, deberá enviarse el protocolo de inicio para solicitar el tratamiento con **Natalizumab**.
- Cambio de diagnóstico, cuando pasa de remitente recidivante a forma secundariamente progresiva.
- Suspensión, o retirada, del tratamiento, especificando los motivos.
- Reanudación del tratamiento, si este hubiera sido suspendido anteriormente (embarazo, deseo del paciente, ineficacia, ...).
- Comunicación de traslado del paciente a otro Hospital.

c) El Comité solicitará anualmente a cada facultativo la relación de pacientes que están en tratamiento. Para ello, desde el Comité 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 al Comité Asesor.

d) La dispensación del tratamiento sólo será interrumpida por decisión del neurólogo responsable del tratamiento o por la denegación expresa del Comité Asesor 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.

=0=0=0=0=0=

Madrid, 10 de septiembre de 2007