

**DOCUMENTO DE CONSENSO PARA EL TRATAMIENTO DE LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON FÁRMACOS MODIFICADORES
DE LA ENFERMEDAD**

Versión 1.0/122023

Grupo de Trabajo de Neurología - Esclerosis Múltiple

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Consejería de Salud - Región de Murcia

15 de diciembre 2023

Código: CRFT/DOC/EM/1.0/122023

ÍNDICE

1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE	3
2. ABREVIATURAS	5
3. INTRODUCCIÓN.....	6
3.1. GRUPO DE TRABAJO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE	6
3.2. ESCLEROSIS MÚLTIPLE	7
3.3. TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD.....	9
3.4. FACTORES DE MAL PRONÓSTICO	10
3.5. ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD AL INICIO DEL TRATAMIENTO	12
3.6. COMISIÓN ASESORA	13
4. RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO.....	14
4.1. TRATAMIENTO EN SÍNDROME CLÍNICAMENTE AISLADO.....	14
4.2. TRATAMIENTO EN EM RECURRENTE-REMITENTE	15
4.3. TRATAMIENTO EN EM PROGRESIVA SECUNDARIA	19
4.4. TRATAMIENTO EN EM PROGRESIVA PRIMARIA	20
4.5. SITUACIONES ESPECIALES	20
4.6. COMORBILIDADES DEL PACIENTE	23
4.7. PREFERENCIAS DEL PACIENTE	24
5. FARMACOS AUTORIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	25
5.1. TERAPIA INYECTABLE	25
5.2. TERAPIAS ORALES	27
5.3. ANTICUERPOS MONOCLONALES	33
5.4. OTROS	38
6. ANEXO I. ESTIMADORES DE RIESGO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA EN PACIENTES TRATADOS CON NATALIZUMAB.....	40
7. BIBLIOGRAFIA	43

1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE ESCLEROSIS MULTIPLE

Presidente de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Jesús Cañavate Gea

Director General de Planificación, Farmacia e Investigación Sanitaria. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Vicepresidentes de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Casimiro Jiménez Guillén

Subdirector General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Farmacia e Investigación Sanitaria. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Coordinador del Grupo de Trabajo

Jaime Mateo Carmona

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias (FFIS). Subdirección General de Farmacia e Investigación. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Miembros del Grupo de Trabajo

Vicente Arocas Casañ

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Coordinador de Terapias Avanzadas. Subdirección General de Farmacia e Investigación. Consejería de Salud. Región de Murcia.

María García Coronel

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.

Almudena Mancebo González

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Francisco José Martínez Cánovas

Secretario de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. Consejería de Salud. Región de Murcia.

María Luisa Martínez Navarro

Médica Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.

José Meca Lallana

Médico Especialista en Neurología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Josep Pastor Cano

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Gestión Farmacéutica. Servicio Murciano de Salud. Murcia.

José Antonio Pérez Vicente

Médico Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

Joaquín Plaza Anierte

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

María del Mar Sánchez Catalicio

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

Ramón Villaverde González

Médico Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

2. ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

BOC: bandas oligoclonales

BORM: Boletín Oficial de la Región de Murcia

CRFT: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

DGCCSSNSF: Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia.

EDSS: escala expandida del estado de discapacidad (*expanded disability status scale*)

EM: esclerosis múltiple

EMPP: esclerosis múltiple progresiva primaria

EMPS: esclerosis múltiple progresiva secundaria

EMR: esclerosis múltiple recurrente o formas recurrentes

EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remitente

GTEM: Grupo de Trabajo de Esclerosis Múltiple

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

PRAC: Comité Europeo de Farmacovigilancia (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)

S1P: esfingosina-1-fosfato

SCA: síndrome clínicamente aislado

SMS: Servicio Murciano de Salud

TME: tratamiento modificador de la enfermedad

3. INTRODUCCIÓN

3.1. GRUPO DE TRABAJO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Según lo establecido en el artículo 3 de la *Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad, por la que se regula la composición, organización y funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica* [en adelante, la Comisión (CRFT)], dicha Comisión tiene entre sus funciones:

- Acordar los criterios y procedimientos comunes de evaluación de medicamentos, principalmente en cuanto a calidad, seguridad y eficiencia, para su inclusión en las guías farmacoterapéuticas de las instituciones sanitarias públicas, al objeto de promover una correcta utilización de medicamentos y establecer una política común de medicamentos.
- Definir los procesos o patologías sobre los que es necesario, por su impacto sanitario, social y/o económico, aplicar criterios comunes de utilización de medicamentos o protocolos farmacoterapéuticos de carácter regional y coordinar su elaboración. Mediante estos acuerdos se podrán establecer las recomendaciones sobre el lugar en la terapéutica en condiciones de práctica clínica habitual, las condiciones de uso del medicamento, los criterios de seguimiento y respuesta terapéutica, éxito clínico y eficiencia de los tratamientos.
- La autorización de la prescripción de medicamentos para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, conforme al artículo 87.5 del *Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*.
- Coordinar la labor de los distintos grupos de trabajo que se creen, con el objeto de llevar a cabo las funciones de la Comisión.

De acuerdo con el artículo 6 de la mencionada *Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad*, se podrá acordar la creación de grupos de trabajo para el estudio de temas concretos.

El **Grupo de Trabajo de Esclerosis Múltiple (GTEM)** se constituyó con el fin de llevar a cabo un análisis de situación de los medicamentos en el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) en los hospitales de la Región de

Murcia, así como de elaborar un documento de consenso sobre el uso de estos medicamentos en dichos hospitales. Este documento se ha elaborado con el fin de consensuar la práctica en el tratamiento de la EM con fármacos modificadores de la enfermedad.

Además, el GTEM debe establecer los criterios adecuados para realizar el seguimiento de los tratamientos empleados, lo que implica establecer indicadores para medir los resultados obtenidos tras el tratamiento. Para ello, se registrarán las siguientes variables en la historia clínica del paciente:

- Escala expandida del estado de discapacidad (EDSS).
- Número de brotes.
- Lesión en imagen.
- Persistencia del tratamiento.

3.2. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM es una enfermedad neurológica crónica, inflamatoria y degenerativa en la que se produce desmielinización focal del sistema nervioso central¹. Puede iniciarse con brotes o episodios de disfunción neurológica, que pueden remitir parcial o totalmente, o con un deterioro neurológico progresivo sin brotes².

La aparición de EM suele ocurrir entre los 20 y los 40 años de edad, siendo de 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres³ y la causa más frecuente de discapacidad no traumática en adultos jóvenes y de mediana edad.

Clásicamente, se han descrito cuatro tipos diferentes de EM según la evolución de la enfermedad⁴:

- Síndrome clínicamente aislado (SCA). Acontecimiento clínico sugestivo de enfermedad desmielinizante. A menudo representa el primer brote de EM.
- EM recurrente-remitente (EMRR). Caracterizado por recaídas, seguida de recuperación total o parcial, y con discapacidad neurológica estable entre episodios⁵. El tratamiento de los brotes consiste en la administración de megadosis de esteroides y/o realización de plasmaféresis en los casos más graves.

- EM progresiva secundaria (EMPS). Caracterizada por un deterioro de la función neurológica creciente y no reversible sin relación con brotes, que ocurre en pacientes con historia previa de EMRR. Además, pueden aparecer brotes.
- EM progresiva primaria (EMPP). Curso progresivo desde el inicio de la enfermedad. Se caracteriza por un constante aumento de la discapacidad neurológica, independientemente de las recaídas.

En el momento del diagnóstico, entre el 80 y el 85% de los pacientes adultos presentan un fenotipo EMRR. Tras 15 o 20 años, si no reciben el tratamiento adecuado, hasta un 80% de estos enfermos evolucionarán a EMSP, que se presenta como una progresión neurológica independiente de los brotes^{6,7}. Por otro lado, un 10 o 15% de los pacientes comienzan con EMPP sin una fase previa de brotes.

El curso de la EM se modifica en el tiempo por la actividad de la enfermedad y la progresión de la discapacidad⁸. La actividad de la enfermedad está determinada por:

- ✓ recaídas clínicas (brotes), episodios agudos o subagudos de disfunción neurológica nueva o creciente, seguidos de recuperación total o parcial, en ausencia de fiebre o infección, o
- ✓ evidencia de imágenes por resonancia magnética (RM) de lesiones realzadas con gadolinio o lesiones en secuencia T2 nuevas o inequívocamente agrandadas.

Desde el punto de vista terapéutico, en la actualidad tiende a hablarse de formas de la EM que cursan con o sin actividad y con o sin progresión:

- ✓ Activas: se caracterizan por la evidencia de brotes o lesiones nuevas o realzadas con gadolinio en RM.
- ✓ No activas: han existido episodios de inflamación con anterioridad, pero en el momento actual la enfermedad estaría clínicamente estable.
- ✓ Progresión: evidencia clínica de empeoramiento de la discapacidad, independiente de las recaídas, durante un período de tiempo

determinado en pacientes que se encuentran en una fase progresiva.

En este contexto, las formas recurrentes (EMR) engloban tanto la EMRR como la EMSP activa⁴. Por otro lado, las formas progresivas engloban a la EMSP y la EMPP, que a su vez pueden presentarse con o sin actividad y con o sin progresión.

3.3. TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD

El objetivo del tratamiento es el control de la actividad de la enfermedad para reducir la frecuencia y la gravedad de los brotes y prevenir o retrasar la acumulación de la discapacidad.

Actualmente existen diferentes fármacos autorizados como tratamiento modificador de la enfermedad (TME):

- Agentes inmunomoduladores:
 - Interferones beta
 - Acetato de glatirámero.
- Anticuerpos monoclonales:
 - Antagonista alfa-4-beta integrina: natalizumab.
 - Anti-CD52: alemtuzumab.
 - Anti-CD20: ocrelizumab y ofatumumab.
- Agentes inmunosupresores orales
 - Inhibidor de la síntesis de novo de pirimidinas: teriflunomida.
 - Ésteres del ácido fumárico: dimetilfumarato y fumarato de diroximel.
 - Moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P): fingolimod, siponimod, ponesimod y ozanimod.
 - Análogo nucleósido de la desoxiadenosina: cladribina.

Otros tratamientos usados en el pasado para tratar la EM, como mitoxantrona o azatioprina, se encuentran en desuso por falta de evidencia y/o toxicidad.

La selección del TME más adecuado para cada paciente está influenciado por diversos aspectos clínicos, radiológicos y demográficos, así como por preferencias personales del paciente⁹. Además, se deben considerar factores como comorbilidades, planificación del embarazo, tolerancia al riesgo, seguridad, coste y secuencia del tratamiento.

Los TME también han sido divididos en medicamentos de eficacia moderada y medicamentos de alta eficacia¹⁰. Los ensayos controlados aleatorizados de fase III muestran que determinados fármacos son superiores para prevenir las recaídas de la EM, nueva actividad y progresión de la enfermedad en comparación con cualquiera de los comparadores activos de menor eficacia.

Los medicamentos de alta eficacia se encuentran indicados en aquellos casos en los que exista una peor respuesta a los tratamientos de menor eficacia o como primera opción de tratamiento en pacientes con enfermedad altamente activa o con características de mal pronóstico. Además, se debe tener en cuenta el equilibrio entre los beneficios que pueden aportar y el riesgo de sufrir los efectos secundarios que pueden producirse.

Sin embargo, actualmente no hay consenso sobre la clasificación de algunos de estos medicamentos conforme a la eficacia, debido a que no se han realizado estudios exhaustivos comparativos y a las diferentes clasificaciones realizadas en los estudios^{11,12,13}. Una de las clasificaciones más recientes cataloga los TME en tres categorías según sus efectos sobre la reducción de la tasa de recaída¹⁴.

3.4. FACTORES DE MAL PRONÓSTICO

El objetivo final del tratamiento farmacológico es el control de la actividad inflamatoria para prevenir recaídas clínicas y acumulación de la discapacidad¹⁵. Por tanto, a la hora de elegir el tratamiento se deben tener en cuenta la actividad clínica y radiológica, los factores pronósticos así como

la gravedad de la actividad de la enfermedad en el momento del inicio del tratamiento.

El pronóstico puede evaluarse tras el diagnóstico sobre la base de factores demográficos, características clínicas, medidas de resonancia magnética y biomarcadores. A continuación, se enumeran los predictores que se han asociado con un mal pronóstico en la EM¹⁶:

1. Demográficos

- Edad > 40 años.
- Sexo masculino.
- Comorbilidades: otras enfermedades autoinmunes, cardio/cerebro vasculares, neoplásicas.
- Raza negra.
- Hábito tabáquico (Factor reversible. El inicio de cualquier tratamiento debe acompañarse del abandono de este hábito).

2. Clínicos

- Forma primaria progresiva.
- Evolución a fenotipo progresivo en los tres primeros años de diagnóstico de EMRR.
- Elevada tasa anualizada de brotes.
- Corto intervalo de tiempo entre el primer y segundo brote.
- Brote medular, cerebeloso o trocoencefálico.
- Elevada puntuación EDSS en el momento del diagnóstico.
- Alcanzar una EDDS 4 en los 5 primeros años de diagnóstico de EMRR.
- Presencia de secuelas tras el primer brote.
- Inicio multifocal.
- Presencia de deterioro cognitivo en el momento del diagnóstico.

3. Resonancia magnética

- Elevado número/volumen de lesiones en T2.
- Presencia de lesiones realzadas con contraste.
- Presencia de lesiones medulares o infratentoriales.
- Presencia de atrofia cerebral.

4. Biomarcadores

- Presencia de bandas oligoclonales IgG + IgM en LCR.
- Niveles elevados de neurofilamentos de cadena ligera.
- Atrofia de la capa de fibras nerviosas y/o de células ganglionares de la retina en la tomografía de coherencia óptica.

3.5. ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD AL INICIO DEL TRATAMIENTO

Se considera actividad de la enfermedad la existencia de brotes o nuevas lesiones en una RM en el último año². Sin embargo, actualmente no existe consistencia en la bibliografía sobre la definición de los criterios de enfermedad altamente activa o de alta actividad. Mientras que algunos criterios se basan más en el número de recaídas, otros tienen en cuenta un aumento de la discapacidad en un corto período de tiempo.

No obstante, es necesario identificar a los pacientes que presenten EMR altamente activa para facilitar la elección del tratamiento y evitar retrasos en el inicio o en el cambio de tratamiento. Por otra parte, los medicamentos de mayor eficacia presentan riesgos mayores, por lo que es probable que priorizar estos tratamientos solo sea beneficioso en los casos más graves o en pacientes con características de mal pronóstico.

Por ello, en este documento se define la EM de alta actividad inicial la que ocurre en aquellos pacientes que presentan una de las siguientes características ^{9,17}:

- Presencia de dos o más brotes incapacitantes (intensidad suficiente para requerir el tratamiento con corticoides) en los últimos 12 meses.

- Un brote en los últimos 12 meses y **uno o más** de los siguientes criterios:

- Brote de intensidad severa o muy discapacitante.
- Brote con remisión incompleta con repercusión funcional.
- Incremento de la EDSS secundaria a brotes ≥ 2 puntos respecto a la previa en el último año.

- Un brote en los últimos 12 meses y **dos o más** de los siguientes criterios:

- Dos o más lesiones realizadas con contraste.
- Lesiones con topografía infratentorial o medular.
- Más de 9 lesiones en secuencia T2.
- Presencia de nuevas lesiones en T2 o realizadas con contraste en una RM de seguimiento (≥ 2 lesiones realizadas con contraste o ≥ 3 lesiones nuevas en T2 en el último año).

3.6. COMISIÓN ASESORA

La Comisión Asesora Regional para el tratamiento farmacológico de la Esclerosis Múltiple se constituyó mediante la Resolución de 29 de mayo de 2006 del Director Gerente del Servicio Murciano de Salud (SMS)¹⁸. Presenta entre sus funciones asesorar e informar sobre las pautas correctas en la prescripción de los tratamientos de los enfermos afectados de EM, así como evaluar la adecuación del tratamiento propuesto para el paciente, de manera que el SMS solo se hará cargo de aquellos casos con dictamen favorable por parte de dicha comisión.

En el Portal Sanitario de la Región de Murcia (Murciasalud) se dispone de un documento en el que se recogen una serie de criterios que ayudan a los clínicos en la selección de la terapia y de cómo remitir la información correspondiente a la comisión¹⁹. Así mismo, se facilitan unas instrucciones básicas de funcionamiento de la comisión asesora en cuanto a los circuitos de trabajo.

4. RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO

4.1. TRATAMIENTO EN SÍNDROME CLÍNICAMENTE AISLADO

- Se recomienda el uso de los siguientes fármacos:
 - **Interferón Beta 1b**
 - Mayor probabilidad de desarrollar anticuerpos neutralizantes.
 - Peor tolerabilidad.
 - IFN de menor coste.
 - **Interferón Beta 1a IM**
 - Menor probabilidad de desarrollar anticuerpos neutralizantes.
 - Mejor tolerabilidad.
 - Se recomienda cuando exista baja carga lesional.
 - **Interferón Beta 1a SC**
 - Mayor eficacia frente a interferón beta 1a IM²⁰.
 - IFN de mayor coste.
 - **Interferón Beta 1a pegilado**
 - Pauta posológica favorable.
 - **Acetato de Glatirámero**
 - Considerar en embarazo y en lactancia.
 - Se recomienda cuando exista bajo riesgo de progresión o cuando exista baja carga lesional.
 - Lipoatrofia cutánea a medio plazo.
 - Fármaco de menor coste del grupo.
- En la elección del tratamiento se tendrán en cuenta **criterios de eficiencia**.

4.2. TRATAMIENTO EN EM RECURRENTE-REMITENTE

A. Pacientes con EM de inicio no agresiva (grupo A)

- **A.1 Sin factores de mal pronóstico.** Considerar el uso de:
 - **Interferón Beta 1b**
 - Mayor probabilidad de desarrollar anticuerpos neutralizantes.
 - Peor tolerabilidad.
 - IFN de menor coste.
 - **Interferón Beta 1a IM**
 - Menor probabilidad de desarrollar anticuerpos neutralizantes.
 - Mejor tolerabilidad.
 - Se recomienda cuando exista baja carga lesional.
 - **Interferón Beta 1a SC**
 - Mayor eficacia frente a interferón beta 1a IM²⁰.
 - IFN de mayor coste.
 - **Interferón Beta 1a pegilado**
 - Pauta posológica favorable.
 - **Acetato de glatirámero**
 - Considerar en embarazo y en lactancia.
 - Se recomienda cuando exista bajo riesgo de progresión o cuando exista baja carga lesional.
 - Lipoatrofia cutánea a medio plazo.
 - **Teriflunomida**
 - Si bajo grado de actividad.
 - Buena tolerabilidad.
 - Bajo coste en relación al resto.
 - **Dimetilfumarato**
 - Intolerancia digestiva frecuente.

- Bajo coste en relación al resto.
 - **Fumarato de diroximel**
 - Se considerará su uso solo en el caso de intolerancia digestiva a dimetilfumarato.
 - La elección entre los diferentes fármacos del grupo se basará fundamentalmente en **criterios clínicos**, teniendo en consideración **criterios de eficiencia**.
- **A.2 Con factores de mal pronóstico.** En este caso, además de los anteriores, considerar:
- **Ozanimod**
 - Monitorización cardíaca durante 6 horas tras la primera dosis en pacientes con historial de problemas cardíacos previos.
 - Posibles beneficios en cognición en relación con la atrofia talámica.
 - Menor grado de linfopenia.
 - **Ponesimod**
 - Monitorización cardíaca durante 4 horas tras la primera dosis en pacientes con historial de problemas cardíacos previos.
 - Recuperación linfocitaria rápida tras suspensión. Período de lavado de 7 días.
 - Beneficio sobre la fatiga.
 - En la elección de los diferentes fármacos se tendrán en cuenta **criterios de eficiencia**.

B. Pacientes con EM de inicio con alta actividad (grupo B)

- Los criterios de alta actividad al inicio son los definidos en el presente documento en el punto 3.5. Además, en el caso de fingolimod, natalizumab y alemtuzumab se deberá cumplir con la indicación al inicio

de la EM en ficha técnica^{21,22,23}, en la que se explicita la presencia de dos o más brotes incapacitantes en un año.

- Se recomienda el uso de los siguientes fármacos:
 - **Natalizumab.**
 - Valorar beneficio/riesgo según los estimadores de riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en el caso de anticuerpos positivos al virus John Cunningham (virus JC) (Anexo I) ²⁴.
 - Efecto rebote tras retirada.
 - **Fingolimod.**
 - Efecto rebote tras retirada.
 - Monitorización cardíaca durante 6 horas tras la primera dosis a todos los pacientes.
 - Evitar si cardiopatía.
 - Fármaco de menor coste dentro del grupo.
 - **Ocrelizumab.**
 - Se recomienda si se precisa de inicio de acción rápido.
 - Repleción linfocitaria lenta.
 - **Ofatumumab.**
 - Permite la autoadministración.
 - Repleción linfocitaria más rápida que resto de antiCD20.
 - **Cladribina.**
 - Recomendado cuando bajo grado de discapacidad residual.
 - Permite planificación de embarazo a medio plazo.
 - **Alemtuzumab.**
 - Se utilizará solo cuando el uso de natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, ofatumumab o cladribina no sean adecuadas.

- La elección entre los diferentes fármacos del grupo se basará fundamentalmente en **criterios clínicos**, teniendo en consideración **criterios de eficiencia**.
- En el caso de evolución a la fase progresiva, se valorará el cambio de tratamiento a fármacos aprobados en EMSP según criterios clínicos y la actividad clínica o radiológica.

C. Pacientes con respuesta subóptima al tratamiento.

Se considera respuesta subóptima al tratamiento la presencia de, al menos, un brote (intensidad suficiente para requerir el tratamiento con corticoides) o presencia de lesiones captantes de Gd o incremento significativo de carga lesional en T2 en al menos dos RM consecutivas respecto a una RM basal hecha al menos 6 meses tras un curso completo de tratamiento.

Se entiende por curso completo de tratamiento al menos 6 meses de tratamiento continuado a dosis terapéuticas.

Se tendrán en cuenta dos situaciones de actuación dependiendo del tipo de tratamiento previo:

1. Si se produce respuesta subóptima a medicamentos incluidos en el grupo A del presente documento, se recomienda valorar el uso de fármacos del grupo A.2 o de medicamentos del grupo B, teniendo en cuenta criterios de eficacia, seguridad, comorbilidades y situaciones especiales del paciente.
2. Si se produce mala respuesta a medicamentos del grupo B del presente documento, se recomienda considerar otro fármaco del mismo grupo siempre que sea posible.

En ambos casos, considerar los periodos de lavado especificados para cada fármaco en las correspondientes fichas técnicas. En caso de teriflunomida se recomienda utilizar protocolo de eliminación acelerada.

D. Cambio de tratamiento por efectos adversos.

Si se producen efectos adversos a un tratamiento, según valoración clínica, se evaluará continuación del mismo (disminución de dosis o supresión temporal del fármaco) o la sustitución por otro fármaco del mismo grupo, siempre que sea posible.

La sustitución por un fármaco de otro grupo deberá basarse en una adecuada justificación clínica (Comisión Asesora).

4.3. TRATAMIENTO EN EM PROGRESIVA SECUNDARIA

- Se recomienda el uso de los siguientes fármacos según indicación:

1. Medicamentos con indicación en formas recurrentes.

- **Interferón beta 1 a SC.**
- **Ponesimod.**
- **Ocrelizumab.**
- **Ofatumumab.**
- **Cladribina.**

2. Medicamentos con indicación en EM progresiva secundaria.

- **Interferón beta 1 b.** Enfermedad activa definida por brotes.
- **Siponimod.** Enfermedad activa definida por brotes o por imagen.
El uso de siponimod se encuentra financiado en:
 - Tratamiento a pacientes con historia previa de EMRR en los que se haya confirmado clínicamente progresión a EMSP y que cumplan las siguientes características:
 - ✓ Puntuación mínima en la escala EDSS > o igual a 4, con evidencia de progresión en los dos años previos independiente de los brotes, en los siguientes términos:
 - Incremento en la puntuación > o igual 1 punto para pacientes con EDSS < o igual 5,5

- Incremento en la puntuación > o igual 0,5 puntos para pacientes con EDSS > o igual 6,0

y

- ✓ Enfermedad activa demostrada por haber presentado al menos un brote en los 2 años previos y/o actividad inflamatoria en resonancia magnética.

4.4. TRATAMIENTO EN EM PROGRESIVA PRIMARIA

- **Ocrelizumab.** Se encuentra financiado en el tratamiento de pacientes con EMPP en fase temprana, definido como:
 - pacientes menores de 55 años
 - EDSS 3,0-6,5 puntos
 - duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas <10 años en pacientes con EDSS < o igual 5,0 o <15 años si EDSS >5,0, así como presencia de actividad inflamatoria en las pruebas de neuroimagen (definida como nueva lesión captante de Gadolinio en T1, o bien nuevas lesiones o lesiones que aumentan de tamaño en T2).

4.5. SITUACIONES ESPECIALES

A continuación, se presentan recomendaciones de uso de los diferentes TME para determinadas situaciones especiales.

4.5.1 EMBARAZO Y LACTANCIA

En el caso de mujeres que desean quedarse embarazadas, el riesgo de posibles efectos adversos de los tratamientos en el feto debe sopesarse frente a la interrupción de dichos tratamientos y al aumento del riesgo de recaídas de la enfermedad materna.

Tabla 1. Recomendaciones en situaciones especiales			
Situación especial	Considerar	Evitar^a	Contraindicado
Embarazo	IFN beta Acetato de glatirámero	Dimetilfumarato ^b Fumarato de diroximel ^b Natalizumab ^c Ocrelizumab Ofatumumab	Teriflunomida ^d Fingolimod ^e Siponimod Ponesimod Ozanimod Alemtuzumab ^f Cladribina ^g
Lactancia	IFN beta Acetato de glatirámero		Dimetilfumarato Teriflunomida Fingolimod Siponimod Ozanimod Ponesimod Cladribina

^a Únicamente se debe utilizar durante el embarazo cuando sea claramente necesario y si el posible beneficio justifica el posible riesgo.

^b Retirar tras confirmar embarazo.

^c Considerar el riesgo de rebote tras su interrupción y el riesgo de exposición fetal en el último trimestre. Dado que no atraviesa la placenta hasta el segundo trimestre, se podría considerar su uso durante el primer y segundo trimestre en caso de EM grave-activa.

^d Se debe realizar procedimiento de eliminación acelerada.

^e Considerar el riesgo de rebote tras su interrupción.

^f Contraindicado hasta cuatro meses después de la última dosis.

^g Contraindicado hasta seis meses después de la última dosis. Los pacientes varones deben tomar precauciones para evitar el embarazo de su pareja por lo menos hasta seis meses después de la última dosis.

Cuando el embarazo pueda ser planificado, se puede considerar el uso de cladribina o alemtuzumab, teniendo en cuenta la contraindicación del embarazo hasta seis o cuatro meses tras la administración de la última dosis, respectivamente.

4.5.2 PEDIATRIA

En pacientes pediátricos se utilizarán los siguientes fármacos según las indicaciones autorizadas en ficha técnica²⁵:

- Interferón beta 1a SC.
 - A partir de 2 años.
- Interferón beta 1b.
 - A partir de 12 años.
- Dimetilfumarato.
 - Indicado en mayores de 13 años.
- Fingolimod.
 - Indicado en niños a partir de 10 años y con un peso mayor de 40kg.

En el caso de teriflunomida, aunque presenta indicación a partir de 10 años, actualmente existe una resolución de no financiación en pediatría²⁶, por lo que solo se utilizará en pacientes adultos.

4.5.3 INSUFICIENCIA RENAL Y HEPÁTICA GRAVE

Tabla 2. Recomendaciones en poblaciones especiales		
Poblaciones especiales	Evitar	Contraindicado
Insuficiencia renal (IR) grave	Interferones Dimetilfumarato Fumarato de diroximel	Teriflunomida (pacientes en diálisis) Cladribina (IR moderada o grave)
Insuficiencia hepática (IH) grave (clase C Child-Pugh)	Interferones Acetato de glatirámero Dimetilfumarato Fumarato de diroximel	IFN Beta 1b (hepatopatía descompensada) Teriflunomida Fingolimod Siponimod Ozanimod Ponesimod (IH moderada o grave) Cladribina (IH moderada o grave)

4.6. COMORBILIDADES DEL PACIENTE

En la tabla 3 se presentan diferentes recomendaciones según las comorbilidades que puedan presentar los pacientes y que contraindiquen el uso de ciertos fármacos o en los que su uso debería evitarse, de acuerdo a la información recogida en sus respectivas fichas técnicas²⁵.

Tabla 3. Recomendaciones en diferentes comorbilidades		
Comorbilidades	Evitar	Contraindicado
Sospecha o confirmación de LMP	Suspender el TME implicado hasta confirmar el diagnóstico de LMP y/o conseguir la reconstitución inmunológica del SNC. Valorar riesgo beneficio al reintroducir o iniciar TME.	
Infección crónica (tuberculosis /hepatitis)	Una vez tratadas y controladas adecuadamente, se puede utilizar cualquier tratamiento, si no hay otras contraindicaciones.	
Inmunodeficiencia o tratamiento inmunosupresor concomitante	Los TME en EM únicamente están indicados en monoterapia. Es recomendable descartar inmunodeficiencia antes de su utilización.	
Enfermedades cardíacas (angina, infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia)	Interferones Acetato de glatirámero	Fingolimod Ozanimod Ponesimod Siponimod Alemtuzumab
Hipertensión no controlada	Teriflunomida Fingolimod Ozanimod Ponesimod	Siponimod Alemtuzumab
Accidente cerebrovascular		Fingolimod Ozanimod Ponesimod Siponimod Alemtuzumab
Enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	Teriflunomida Fingolimod	
Enfermedad gastrointestinal activa grave	Dimetilfumarato Fumarato de diroximel	

Diabetes mellitus/ Uveítis	Fingolimod Ozanimod Ponesimod Siponimod	
Enfermedades autoinmunes concomitantes		Alemtuzumab

4.7. PREFERENCIAS DEL PACIENTE

En la siguiente tabla se indican aquellos fármacos en los que se recomienda priorizar teniendo en cuenta algunas preferencias del paciente.

Tabla 4. Recomendaciones según preferencias del paciente	
Preferencias del paciente	Priorizar
Menor intensidad en el seguimiento del tratamiento	Acetato de glatirámero Cladribina Ocrelizumab
Preferencia por terapia de bajo riesgo	IFN beta Acetato de glatirámero Dimetilfumarato Fingolimod
Preferencia por la vía de administración oral y/o fobia a las agujas	Teriflunomida Dimetilfumarato Ozanimod Ponesimod Fingolimod Cladribina
Asegurar adherencia	Natalizumab Ocrelizumab Alemtuzumab Cladribina

5. FARMACOS AUTORIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

5.1. TERAPIA INYECTABLE

5.1.1 INTERFERON (IFN) BETA 1-a

5.1.1.1 IFN BETA 1-a INTRAMUSCULAR

- **Presentaciones:** AVONEX 30 µg/0,5 ml pluma precargada
- **Indicaciones según ficha técnica:**
 - ✓ Pacientes diagnosticados con EM recidivante. En ensayos clínicos, se caracterizó por dos o más exacerbaciones agudas (recaídas) en los últimos tres años sin evidencia de progresión continua entre recaídas; AVONEX retrasa la progresión de la incapacidad y disminuye la frecuencia de las recaídas.
 - ✓ Pacientes con un único acontecimiento desmielinizante con un proceso inflamatorio activo, si es lo bastante grave como para justificar el tratamiento con corticosteroides intravenosos, si se han excluido diagnósticos alternativos, y si resultan tener un riesgo elevado para el desarrollo de esclerosis múltiple definida clínicamente.

Se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen EM progresiva.
- **Financiación:** Sin restricciones.
- **Informe de posicionamiento terapéutico:** No.

5.1.1.2. IFN BETA 1-a SUBCUTANEA

- **Presentaciones:** REBIF 22 µg/0,5 ml y 44 µg/0,5 ML cartucho.
- **Indicaciones según ficha técnica:**
 - ✓ Pacientes con un único episodio desmielinizante con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos y si se determina que presentan un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.

- ✓ Pacientes con esclerosis múltiple en brotes. En los ensayos clínicos, esto se caracterizó por la aparición de dos o más brotes en los dos años previos.

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes.

- **Financiación:** Sin restricciones.
- **Informe de posicionamiento terapéutico:** No.

5.1.2. INTERFERON BETA 1-a PEGILADO

- **Presentaciones:**

Plegridy 125 µg Jeringa SC/IM y Pluma SC

Plegridy 94 µg Jeringa y Pluma SC

Plegridy 63 µg Jeringa y Pluma SC

- **Indicaciones según ficha técnica:**

- ✓ Tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante en adultos.

- **Financiación:** Si.

- **Informe de posicionamiento terapéutico:**

- IPT 1A/V1/30072015²⁷

La elección del tratamiento ante un paciente concreto se basará fundamentalmente en criterios clínicos, teniendo en consideración criterios de eficiencia.

5.1.3. INTERFERON BETA 1-b

- **Presentaciones:** BETAFERON 250 µg/ml solución inyectable

- **Indicaciones según ficha técnica:**

- ✓ Pacientes que presentan un único episodio desmielinizante, con un proceso inflamatorio activo, si es lo suficientemente grave como para justificar un tratamiento con corticosteroides intravenosos, si se han

excluido otros diagnósticos, y si se determina que hay un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.

- ✓ Pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante y dos o más recaídas en los dos últimos años.
- ✓ Pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva que presentan enfermedad activa, demostrada por la aparición de recaídas.
- **Financiación:** Sin restricciones.
- **Informe de posicionamiento terapéutico:** No.

5.1.4. GLATIRAMERO

- **Presentaciones:** GLATIRAMERO 20 mg/mL y 40 mg/mL jeringa precargada.
- **Indicaciones según ficha técnica:**
 - ✓ Tratamiento de las formas recurrentes de esclerosis múltiple.
Acetato de glatirámero no está indicado en la EM progresiva primaria o secundaria.
- **Financiación:** Sin restricciones.
- **Informe de posicionamiento terapéutico:** No.

5.2. TERAPIAS ORALES

5.2.1. ÉSTERES DE ÁCIDO FUMÁRICO

5.2.1.1. DIMETILFUMARATO

- **Presentaciones:** TECFIDERA 240mg y 120mg capsulas.
- **Indicaciones según ficha técnica:**
 - ✓ Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 13 años y mayores con esclerosis múltiple remitente-recurrente.
- **Financiación:** Si
- **Informe de posicionamiento terapéutico:**

➤ IPT V1/22042015²⁸

Dimetilfumarato representa una alternativa oral con una eficacia similar a la de otros tratamientos de primera línea actualmente disponibles y un perfil de seguridad distinto.

La elección del tratamiento ante un paciente concreto se basará fundamentalmente en criterios clínicos, teniendo en consideración criterios de eficiencia.

5.2.1.2 FUMARATO DE DIROXIMEL

- **Presentaciones:** VUMERITY 231mg capsulas.
- **Indicaciones según ficha técnica:**
 - ✓ Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente.
- **Financiación:** Sin restricciones.
- **Informe de posicionamiento terapéutico:** No.

5.2.2. TERIFLUNOMIDA

- **Presentaciones:** AUBAGIO 14 mg comprimidos.
- **Indicaciones según ficha técnica:**
 - ✓ Tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años de edad y mayores con esclerosis múltiple remitente recurrente.
- **Financiación:** Sí, con **restricción a la indicación autorizada:**
 - ✓ Está financiada únicamente la indicación en adultos:
AUBAGIO está indicado para el tratamiento de pacientes **adultos** con esclerosis múltiple remitente recurrente.
- **Informe de posicionamiento terapéutico:**
 - IPT V1/220415²⁹

Teriflunomida representa una alternativa oral con una eficacia similar y con un perfil de seguridad diferente al de otros tratamientos de primera línea actualmente disponibles.

La elección del tratamiento ante un paciente concreto se basará fundamentalmente en criterios clínicos, teniendo en consideración criterios de eficiencia.

5.2.3. MODULADORES DEL RECEPTOR DE LA ESFINGOSINA-1-FOSFATO

5.2.3.1. FINGOLIMOD

- **Presentaciones:** FINGOLIMOD 0,5 mg capsulas.
- **Indicaciones según ficha técnica:**
 - ✓ Indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa para los siguientes grupos de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años y en adelante:
 - Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad ó
 - Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.
- **Financiación:** Sin restricciones.
- **Informe de posicionamiento terapéutico:** No.

5.2.3.2. SIPONIMOD

- **Presentaciones:** MAYZENT 0,25mg, 1 mg y 2mg capsulas.
- **Indicaciones según ficha técnica:**

- ✓ Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) con enfermedad activa definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria.
- **Financiación:** Sí, con **restricción a la indicación autorizada**³⁰:
 - ✓ Tratamiento a pacientes con historia previa de Esclerosis Múltiple Recurrente Recidivante (EMRR) en los que se haya confirmado clínicamente progresión a Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSPR) y que cumplan las siguientes características:
 - Puntuación mínima en la escala EDSS > o igual a 4, con evidencia de progresión en los dos años previos independiente de los brotes, en los siguientes términos:
 - Incremento en la puntuación > o igual 1 punto para pacientes con EDSS < o igual 5,5
 - Incremento en la puntuación > o igual 0,5 puntos para pacientes con EDSS > o igual 6,0
 - y
 - Enfermedad activa demostrada por haber presentado al menos un brote en los 2 años previos y/o actividad inflamatoria en resonancia magnética.
- **Informe de posicionamiento terapéutico:**
 - IPT 15/2021, V1¹⁶.

Teniendo en cuenta tanto su perfil de eficacia como su perfil de seguridad, siponimod podría considerarse como alternativa a interferón beta-1b, ocrelizumab o cladribina en el tratamiento de pacientes con EMSP en los que persiste la actividad, definida por la presencia de brotes o en neuroimagen. Debido a la ausencia de comparaciones, no es posible establecer la superioridad o inferioridad de uno sobre otro. La robustez de la evidencia que avala el uso en pacientes con EMSP de siponimod e interferón beta 1-b es mayor, dado que los estudios fueron específicamente diseñados y realizados en pacientes con EMSP, mientras que en el caso de cladribina y ocrelizumab, con indicación en

EMR, solo un pequeño porcentaje de pacientes presentaban la forma SP.

La elección de tratamiento deberá realizarse de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta los tratamientos recibidos previamente por el paciente, sus características clínicas y de la enfermedad, así como el perfil de toxicidades de cada una de las opciones disponibles.

5.2.3.3. OZANIMOD

- **Presentaciones:**

ZEPOSIA 0,23/0,46 mg capsulas.

ZEPOSIA 0,92 mg capsulas.

- **Indicaciones según ficha técnica:**

✓ Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes.

- **Financiación:** Sí.

- **Informe de posicionamiento terapéutico:**

➤ IPT PT/V1/65/2022³¹.

De acuerdo a su perfil de eficacia, ozanimod podría considerarse en primera línea como una alternativa a IFN β -1a i.m., en el tratamiento de pacientes con EMRR con enfermedad activa, definida por la presencia de brotes o la presencia de nuevas lesiones en T2 o lesiones captantes de gadolinio en neuroimagen. En otros escenarios, no es posible establecer la superioridad o inferioridad de ozanimod frente a otros medicamentos, pues no existen comparaciones directas frente a otros tratamientos recomendados para las formas más activas y de progresión rápida como son fingolimod, cladribina o alemtuzumab.

La elección entre ZEPOSIA® (ozanimod) y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

5.2.3.4 PONESIMOD

- **Presentaciones:**

PONVORY 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 mg comprimidos.

PONVORY 20 mg comprimidos.

- **Indicaciones según ficha técnica:**

✓ Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple con enfermedad activa definida conforme a las características clínicas o estudios de imagen.

- **Financiación:** Sí.

- **Informe de posicionamiento terapéutico:**

➤ IPT PT/V1/67/2022³².

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

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

5.2.4. CLADRIBINA

- **Presentaciones:** MAVENCLAD 10mg comprimidos.

- **Indicaciones según ficha técnica:**

✓ Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente muy activa definida mediante características clínicas o de imagen.

- **Financiación:** Sí.

- **Informe de posicionamiento terapéutico:**

- IPT 20/2018, V1³³.

En base a su perfil de eficacia y seguridad, y a su nuevo mecanismo de acción, cladribina debe considerarse una nueva opción de tratamiento en pacientes con EMR con enfermedad muy activa (definida por criterios clínicos y/o radiológicos) que no respondan a al menos un tratamiento modificador de la enfermedad y en los que se considere que un cambio entre los medicamentos estándar de primera línea no sea lo más adecuado debido al grado de actividad y gravedad de la enfermedad, co-morbilidades u otros factores. Así, podría considerarse el uso de cladribina como alternativa a otros fármacos de segunda línea como natalizumab, o fingolimod (o alemtuzumab, si procede), teniendo en cuenta tanto su perfil de eficacia como las consideraciones previas sobre su perfil de seguridad en la elección del tratamiento.

En los casos excepcionales de pacientes con una enfermedad de curso rápido y agresivo, definido en base a criterios clínicos y/o de neuroimagen, en los que se plantea el uso de fármacos de segunda línea como primera opción terapéutica podría considerarse el uso de cladribina como alternativa a natalizumab o fingolimod en primera línea.

La elección del tratamiento ante un paciente concreto deberá tener en cuenta criterios de eficiencia.

5.3. ANTICUERPOS MONOCLONALES

5.3.1. NATALIZUMAB

- **Presentaciones:**

TYSABRI 300 MG Perfusión.

TYSABRI 150 MG Jeringa precargada.

- **Indicaciones según ficha técnica:**

- ✓ Indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) muy activa para los siguientes grupos de pacientes:
 - Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un tratamiento completo y adecuado con al menos un tratamiento modificador de la enfermedad
 - o bien
 - Pacientes con EMRR grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realzadas con gadolinio en la resonancia magnética (RM) craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.
- **Financiación:** Sin restricciones.
- **Informe de posicionamiento terapéutico:** No.

5.3.2. FARMACOS ANTI CD-20

5.3.2.1. OCRELIZUMAB

- **Presentaciones:** OCREVUS 300 MG Perfusión.
- **Indicaciones según ficha técnica:**
 - ✓ Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen.
 - ✓ Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) temprana, en referencia a la duración de la enfermedad y al nivel de discapacidad, y que presenten actividad inflamatoria en las pruebas de imagen.
- **Financiación:** Sí, con **restricción a la indicación autorizada**³⁴:
 - ✓ **Esclerosis múltiple recurrente:** financiar solamente como alternativa a otros fármacos de segunda línea como natalizumab, o fingolimod (o alemtuzumab, si procede), teniendo en cuenta tanto su

perfil de eficacia como las consideraciones previas sobre su perfil de seguridad en la elección del tratamiento.

- ✓ **Esclerosis múltiple primaria progresiva en fase temprana:** definido como pacientes menores de 55 años, EDSS 3,0-6,5 puntos, duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas <10 años en pacientes con EDSS < o igual 5,0 o <15años si EDSS>5,0, así como presencia de actividad inflamatoria en las pruebas de neuroimagen (definida como nueva lesión captante de Gadolinio en T1, o bien nuevas lesiones o lesiones que aumentan de tamaño en T2, y/o presencia de BOC en líquido cefalorraquídeo).

- **Informe de posicionamiento terapéutico:**

- IPT, 4/2019 V1²⁰.

1. Esclerosis múltiple remitente: en base a su perfil de eficacia y seguridad, y a su mecanismo de acción diferencial, ocrelizumab debe considerarse una alternativa de tratamiento en pacientes con EMR con enfermedad activa que no respondan a al menos un tratamiento modificador de la enfermedad y en los que se considere que un cambio entre los medicamentos estándar de primera línea no sea lo más adecuado debido al grado de actividad y gravedad de la enfermedad, comorbilidades u otros factores. Así, podría considerarse el uso de ocrelizumab como alternativa a otros fármacos de segunda línea como natalizumab, o fingolimod (o alemtuzumab, si procede), teniendo en cuenta tanto su perfil de eficacia como las consideraciones previas sobre su perfil de seguridad en la elección del tratamiento.

En los casos de pacientes con una enfermedad de curso rápido y agresivo, definido en base a criterios clínicos y/o de neuroimagen, y/o en presencia de factores de mal pronóstico, podría considerarse el uso de ocrelizumab como alternativa de tratamiento en primera línea.

2. Esclerosis múltiple primaria progresiva: se considera un tratamiento con valor terapéutico para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva en fase temprana: definido como pacientes menores de 55 años, EDSS 3,0-6,5 puntos, duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas 5,0, así como

presencia de actividad inflamatoria en las pruebas de neuroimagen (definida como nueva lesión captante de Gadolinio en T1, o bien nuevas lesiones o lesiones que aumentan de tamaño en T2).

5.3.2.2. OFATUMUMAB

- **Presentaciones:** KESIMPTA 20 mg pluma precargada.
- **Indicaciones según ficha técnica:**
 - ✓ Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen.
- **Financiación:** Sí, con **restricción a la indicación autorizada**³⁵:
 - ✓ **En segunda línea:** como alternativa de tratamiento para pacientes con EMRR (esclerosis múltiple recurrente-remitente) o EMSP (esclerosis múltiple secundaria progresiva) con enfermedad activa que no respondan al menos a un tratamiento modificador de la enfermedad de moderada eficacia. Podría considerarse el uso de ofatumumab como alternativa a otros fármacos de alta actividad, como natalizumab, ocrelizumab, fingolimod, cladribina o alemtuzumab.
 - ✓ **En primera línea para EMR** (formas recurrentes de esclerosis múltiple) con enfermedad activa sólo en los casos de pacientes con una enfermedad de curso rápido y agresivo (definido en base a criterios clínicos y/o de neuroimagen) y/o en presencia de factores de mal pronóstico.
 - ✓ La elección entre KESIMPTA® (ofatumumab) y las alternativas existentes, se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.
- **Informe de posicionamiento terapéutico:**
 - IPT 88-2023/V1/12012023²¹.

En base a su perfil de eficacia y seguridad, ofatumumab debe considerarse una alternativa de tratamiento para pacientes con EMRR o EMSP con enfermedad activa (con incertidumbre sobre el beneficio

en estos últimos debido a las limitaciones ya comentadas) que no respondan al menos a un tratamiento modificador de la enfermedad de moderada eficacia. Así, podría considerarse el uso de ofatumumab como alternativa a otros fármacos de alta actividad, como natalizumab, ocrelizumab, fingolimod, cladribina o alemtuzumab, en su caso, teniendo en cuenta tanto su perfil de eficacia como su perfil de seguridad, así como su modo de administración.

En los casos de pacientes con una enfermedad de curso rápido y agresivo (definido en base a criterios clínicos y/o de neuroimagen) y/o en presencia de factores de mal pronóstico, podría considerarse el uso de ofatumumab como tratamiento inicial, al igual que natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, alemtuzumab y cladribina.

5.3.3 FARMACOS ANTI CD-52

5.3.3.1. ALEMTUZUMAB

- **Presentaciones:** LEMTRADA 12 MG perfusión.
- **Indicaciones según ficha técnica:**
 - ✓ Indicado como único tratamiento modificador de la enfermedad en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) muy activa para los siguientes grupos de pacientes:
 - pacientes con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un ciclo completo y adecuado de tratamiento con al menos un tratamiento modificador de la enfermedad
 -
 - pacientes que rápidamente evolucionen a esclerosis múltiple remitente recurrente grave definida por 2 o más brotes incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM cerebral o un aumento significativo de la carga de lesiones en T2 en comparación con una RM reciente.
- **Financiación:** Sí, con **restricción a la indicación autorizada**³⁶:

- ✓ Pacientes con alta actividad de la enfermedad a pesar de tratamiento con inmunomoduladores (interferón beta o glatirámico) y en los que las alternativas natalizumab y fingolimod no son adecuadas.
- ✓ Pacientes con curso rápido y agresivo de la enfermedad en los que las alternativas natalizumab y fingolimod no sean adecuadas.
- **Informe de posicionamiento terapéutico**
 - V1/09042015.

Alemtuzumab ha demostrado su eficacia en el control de la actividad de las formas de esclerosis múltiple con recaídas en un amplio espectro de pacientes, desde pacientes naïve hasta pacientes refractarios a los medicamentos de primera línea y tanto en pacientes con baja actividad como en formas graves. Sin embargo, dado el mecanismo de acción del medicamento y el consiguiente perfil de seguridad observado, así como las incertidumbres existentes sobre los riesgos a largo plazo del tratamiento con alemtuzumab, parece razonable limitar el uso de alemtuzumab exclusivamente a aquellos pacientes en los que el balance entre los riesgos y los beneficios esperados parezca, a priori, más favorable. Por ello, la elección de alemtuzumab como opción terapéutica requiere una valoración cuidadosa de su perfil de seguridad, teniendo en cuenta las alternativas actualmente existentes.

5.4. OTROS

5.4.1. AZATIOPRINA

- **Presentaciones:** IMUREL 50 MG comprimidos.
- **Indicaciones según ficha técnica:**
 - ✓ Indicado en la esclerosis múltiple recurrente-remitente clínicamente definida.
- **Financiación:** Sin restricciones.
- **Informe de posicionamiento terapéutico:** No.

5.4.2. MITOXANTRONA

- **Presentaciones:** NOVANTRONE 2 MG/ML perfusión.
- **Indicaciones según ficha técnica:**
 - ✓ Indicada en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple recidivante altamente activa asociada con una evolución rápida de la discapacidad en la que no existen opciones terapéuticas alternativas.
- **Financiación:** Sin restricciones.
- **Informe de posicionamiento terapéutico:** No.

6. ANEXO I. ESTIMADORES DE RIESGO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA EN PACIENTES TRATADOS CON NATALIZUMAB

La Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante de curso subagudo o crónico que afecta a la sustancia blanca subcortical del sistema nervioso central y que está causada por un papovavirus oportunista, el virus JC, que suele estar presente en la población general, pero que sólo origina LMP si el sistema inmunitario se encuentra debilitado. Se trata de una enfermedad rara pero grave, que puede llegar a provocar la muerte o la severa discapacidad del paciente.

El uso de natalizumab se encuentra asociado a un incremento del riesgo de desarrollar LMP, siendo factores de riesgo la presencia de anticuerpos frente al virus JC, una duración de tratamiento superior a dos años y el uso previo de inmunosupresores.

En base a la evaluación realizada por el PRAC y con el objeto de intentar diagnosticar precozmente la LMP en pacientes que reciben natalizumab, mejorando así su pronóstico, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios²⁴:

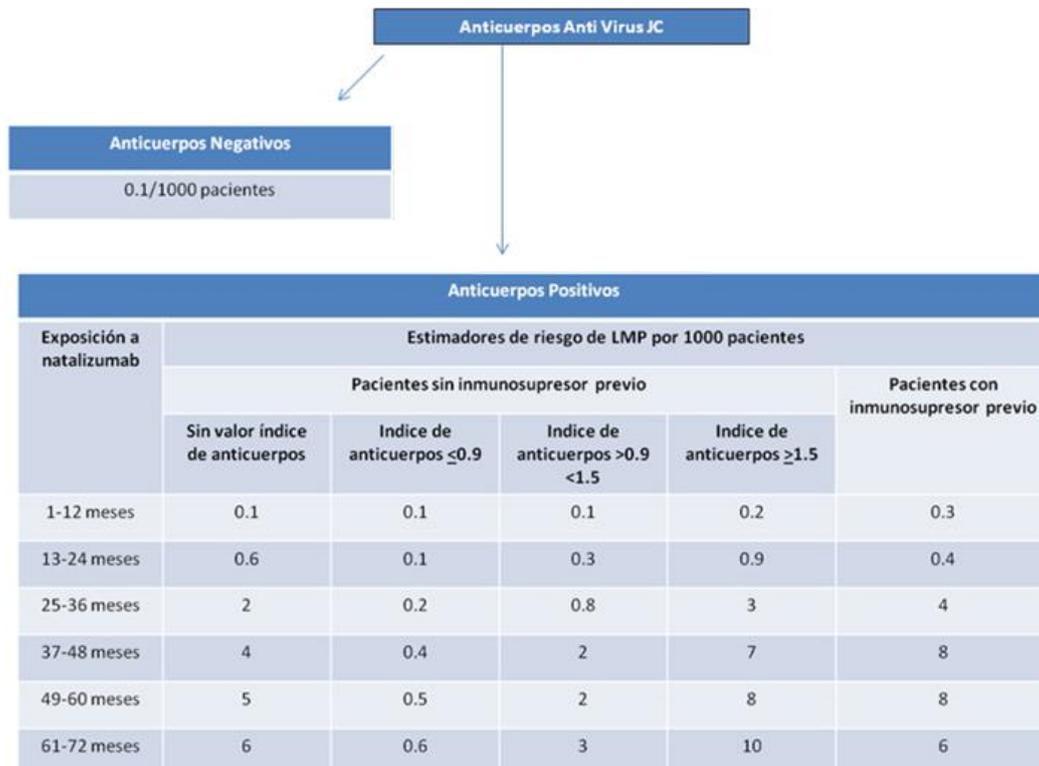
- En los pacientes con alto riesgo de desarrollar LMP, realizar una evaluación pormenorizada caso por caso, y sólo instaurar natalizumab si se considera que el beneficio esperado supera los riesgos potenciales.
- En cualquier caso, se recomienda:
 - Antes de iniciar el tratamiento con natalizumab:
 - Informar a los pacientes y/o sus cuidadores sobre el riesgo de LMP y sobre los síntomas sugestivos de la enfermedad, indicándoles que consulten inmediatamente con un médico en caso de que estos aparezcan.
 - Realizar una determinación del título de anticuerpos anti virus JC y disponer de una resonancia magnética (RNM) cerebral (realizada en los tres últimos meses) con el objeto de utilizar ambas pruebas como referencia.

- Una vez iniciado el tratamiento con natalizumab:
 - Vigilar la aparición de signos y síntomas de disfunción neurológica, realizando RNM al menos anualmente. En pacientes con riesgo mayor de LMP se recomienda realizar resonancias magnéticas abreviadas (p. ej. FLAIR) cada 3-6 meses.
 - Realizar determinaciones de anticuerpos cada 6 meses a los pacientes con anticuerpos anti virus JC negativos y a aquellos con un índice bajo de anticuerpos y sin tratamiento inmunosupresor previo, una vez hayan alcanzado los dos años de tratamiento.
 - Se considerará la LMP en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que reciba natalizumab y presente síntomas neurológicos y / o aparición de nuevas lesiones cerebrales en la resonancia magnética.
 - Siempre que se sospeche LMP, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento y no iniciarse de nuevo hasta que no se haya excluido este diagnóstico.
 - Después de 2 años de tratamiento se informará de nuevo al paciente sobre el riesgo de LMP.
- Una vez finalizado el tratamiento con natalizumab:
 - Deberá mantenerse el protocolo de monitorización durante 6 meses, ya que han sido notificados casos de LMP durante ese periodo de tiempo, informando a los pacientes de que deberán mantener una actitud vigilante durante este periodo.

Adicionalmente, la AEMPS amplió la información respecto al nivel de riesgo de LMP en pacientes tratados con natalizumab y sobre la disponibilidad de las pruebas de titulación de anticuerpos frente al virus JC³⁷:

- En base a los nuevos datos disponibles se consideran pacientes de alto riesgo de desarrollar LMP asociada al tratamiento con natalizumab aquellos que:

- Hayan recibido tratamiento inmunosupresor anteriormente a natalizumab y además tengan anticuerpos anti virus JC positivos y además hayan sido tratados con natalizumab durante más de dos años.
- No hayan recibido tratamiento inmunosupresor anteriormente a natalizumab pero tengan un alto índice de anticuerpos anti virus JC y hayan recibido tratamiento con natalizumab durante más de dos años.
- Los estimadores actuales de riesgo anual global de LMP basados en estudios clínicos atendiendo a la exposición previa de inmunosupresor, duración del tratamiento e índice de anticuerpos se indican en la siguiente figura.



7. BIBLIOGRAFIA

- ¹ French-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet*. 1994; 343(8892):271-5.
- ² García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascuald L, Moral Torrese E, Rodríguez-Antigüedad A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2017;32(2):113–119
- ³ Walton C, King R, Rechtman L et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec;26(14):1816-1821.
- ⁴ Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3): 278–286.
- ⁵ Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173.
- ⁶ World Health Organization. Neurological disorders: a public health approach. *Neurological Disorders: Public Health Challenges*. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2007:41-110.
- ⁷ Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers G et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010 Jul;133 (Pt 7):1914-29.
- ⁸ Lublin FD, Coetzee T, Cohen JA, Marrie RA, Thompson AJ, International Advisory Committee on Clinical Trials in MS. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification. *Neurology*. 2020;94(24):1088. Epub 2020 May 29.
- ⁹ Meca-Lallana J, García-Merino JA, Martínez-Yélamos S, Vidal-Jordana A, Costa L, Eichau S et al. Identification of patients with relapsing multiple sclerosis eligible for high-efficacy therapies. *Neurodegener Dis Manag*. 2021 Jun;11(3):251-261.
- ¹⁰ Scolding N, Barnes D, Cader S et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2015 Aug;15 (4):273-9.
- ¹¹ Samjoo I, Worthington E , Drudge C et al. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*. 2021 Apr;10(6):495-507.
- ¹² Freeman, L., Longbrake, E.E., Coyle, P.K. et al. High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 36, 1285–1299 (2022).

¹³ Mokry C, Warnke C, Gehring K, Hegen H, Salmen A, Kraemer M et al. Implementation study of the 2021 German guideline for diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan; 57:103434.

¹⁴ C Mokry C, Warnke C, Gehring K, Hegen H, Salmen A, Kraemer M et al. Implementation study of the 2021 German guideline for diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57: 103434.

¹⁵ Brieva L, Estruch BC, Merino JAG, Meca-Lallana V, Río J, Rodríguez-Antigüedad A et al. Disease modifying therapy switching in relapsing multiple sclerosis: A Delphi consensus of the demyelinating expert group of the Spanish society of neurology. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jul; 63: 103805.

¹⁶ Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019 May;15(5): 287-300.

¹⁷ Edan G, Le Page E. Induction therapy for patients with multiple sclerosis: why? When? How?. *CNS Drugs*. 2013 Jun;27(6):403-9.

¹⁸ Resolución de 29 de mayo de 2006 del Director Gerente del Servicio Murciano de Salud, por la que se crea la Comisión Asesora Regional para el tratamiento farmacológico de la Esclerosis Múltiple. *Boletín Oficial de la Región de Murcia*, número 148 (29 de junio de 2006).

¹⁹ Criterios de utilización para el tratamiento con inmunomoduladores. Comisión Asesora Regional para el tratamiento farmacológico de la Esclerosis Múltiple. Consejería de Sanidad y Política Social. Región de Murcia. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/273080-Criterios Utilizacion Medicamentos en Esclerosis Multiple.pdf>

²⁰ Panitch H, Goodin DS, Francis G et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 2002 Nov 26; 59(10):1496-506.

²¹ Ficha técnica Fingolimod. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85860/FT_85860.html

²² Ficha técnica Tysabri® (Natalizumab). Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06346001/FT_06346001.html

²³ Ficha técnica Lemtrada® (Alemtuzumab). Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112869001/FT_112869001.html

²⁴ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Natalizumab. Nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. 2016. (Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo- PRAC). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2016/ni-muh_fv_01-natalizumab-tysabri/

²⁵ Fichas técnicas. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>

²⁶ BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Aubagio® (Teriflunomida). Resolución de no financiación del 01/11/2021 de la indicación en la población pediátrica. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>

²⁷ Informe de Posicionamiento Terapéutico de peginterferón beta-1^a (Plegridy®) 1a/v1/30072015. Fecha de publicación: 30 de julio de 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-peginterferon-Plegridy.pdf>

²⁸ Informe de Posicionamiento Terapéutico de dimetilfumarato (Tecfidera®) PT-Dimetil_fumarato /V1/22042015. Fecha de publicación: 22 de abril de 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dimetilfumarato-tecfidera.pdf>

²⁹ Informe de Posicionamiento Terapéutico de teriflunomida (Aubagio®) PT-Teriflunomida /V1/220415. Fecha de publicación: 22 de abril de 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-teriflunomida-aubagio.pdf>

³⁰ Informe de Posicionamiento Terapéutico de Siponimod (Mayzent®) en Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva. IPT, 15/2021. V1 Fecha de publicación: 14 de abril de 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_15-2021-Mayzent.pdf

³¹ Informe de Posicionamiento Terapéutico de ozanimod (Zeposia®) en esclerosis múltiple remitente-recurrente. PT/V1/65/2022. Fecha de publicación: 28 de julio de 2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_65-2022-Zeposia.pdf

³² Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ponesimod (Ponvory®) en Esclerosis Múltiple Recidivante. PT/V1/67/2022. Fecha de publicación: 28 de julio de 2022. Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_67-2022-Ponesimod.pdf

³³ Informe de Posicionamiento Terapéutico de cladribina (Mavenclad®) en esclerosis múltiple. IPT 20/2018. V1. Fecha de publicación: 19 de junio de 2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-cladribina-Mavenclad-esclerosis-multiple.pdf>

³⁴ Informe de Posicionamiento Terapéutico de ocrelizumab (Ocrevus ®) en esclerosis múltiple IPT, 4/2019. V1. Fecha de publicación: 15 de enero de 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ocrelizumab-Ocrevus-esclerosis-multiple.pdf>

³⁵ Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ofatumumab (Kesimpta®) en el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple Recurrente. PT 88-2023/V1/12012023. Fecha de publicación: 12/01/2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-088-2023-Kesimpta.pdf>

³⁶ Informe de Posicionamiento Terapéutico de alemtuzumab (Lemtrada®). PT/V1/09042015. Fecha de publicación: 9 de abril de 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alemtuzumab-lemtrada.pdf>

³⁷ EMA/266665/2016. Recomendaciones para minimizar el riesgo de LMP, una infección cerebral, con Tysabri. 25/04/2016. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/tysabri-article-20-procedure-ema-confirms-recommendations-minimise-risk-brain-infection-pml-tysabri_es.pdf