

Protocolo de tratamiento modificador de la enfermedad en esclerosis múltiple

Servicio: NEUROLOGÍA

Fecha de entrega: 02/02/2016

Destinatario: Facultativos HUIC

Reg: PCM PT 125

CONTROL DE MODIFICACIONES		
DESCRIPCION:	Nº Versión	Fecha Edición
Creación: Dr Hugo Martín García	1	28/03/2011
	2	13/04/2015
	3	02/02/2016

Revisado y Aprobado : Comisión de Farmacia Fecha: 13 Abril 2015 Firma	Aprobado: Dirección Médica Fecha: 02 Febrero 2016 Firma
--	---

1. Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es un enfermedad del sistema nervioso de causa desconocida y con base inmunitaria que suele debutar en edades tempranas (2^a-4^a décadas de la vida generalmente). Supone la primera causa no traumática de discapacidad en adultos jóvenes, por lo que produce un gran impacto en el paciente así como un alto coste económico, social y laboral.

La enfermedad tiende a manifestarse en forma de brotes clínicos, especialmente en fases iniciales. Los brotes consisten en la aparición de nuevos signos y síntomas de disfunción neurológica seguidos de recuperación, total o parcial, en ausencia de infecciones o fiebre.

El diagnóstico de la EM se basa en la sospecha clínica, la exclusión de otras patologías, y en la aplicación de los criterios diagnósticos de McDonald que fundamentalmente considera los datos clínicos y de resonancia magnética. La última revisión de estos criterios se publicó en 2010 (tabla 1)

Tabla 1. Criterios diagnósticos de esclerosis múltiple (McDonald, 2010)

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
≥ 2 o más ataques, evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque previo	Ninguno
≥ 2 o más ataques, evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en el espacio, demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> ➤ ≥1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en medula espinal) o ➤ esperar por un nuevo ataque clínico que implique un sitio diferente en SNC
1 ataque, evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones	Diseminación en el tiempo, demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o ➤ esperar por un segundo ataque clínico
1 ataque, evidencia clínica objetiva de 1 lesión (síndrome clínico aislado)	Diseminación en tiempo y espacio demostrada por: Espacio: <ul style="list-style-type: none"> ➤ ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en medula espinal) o ➤ esperar por un nuevo ataque clínico que implique un sitio diferente en SNC Tiempo: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o ➤ esperar por un segundo ataque clínico

Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EM primaria progresiva)	1 año de progresión de la enfermedad (retro o prospectivamente) mas 2 de 3 de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none">1. Evidencia de diseminación en espacio en el cerebro basado en ≥ 1 lesión en T2 en regiones características de EM (periventricular, yuxtacortical o infratentorial)2. Evidencia de diseminación en espacio en la médula espinal basado en ≥ 2 lesiones en T2 a nivel espinal3. Líquido cefalorraquídeo positivo (bandas oligoclonales o índice de IgG elevado)
---	---

Desde el punto de vista clínico, el Grupo de Estudio de los Fenotipos, definió en 2014 la clasificación de la EM:

1. **EM recurrente:** incluye a las formas clínicas que cursan con brotes y recuperación tras los mismos. Comprende 2 formas clínicas:
 - Síndrome clínico aislado (SCA): existencia de un solo brote sin cumplir criterios diagnósticos definitivos de EM (diseminación en tiempo y espacio)
 - EM remitente-recurrente (EMRR): aquellas formas que sí cumplen criterios
2. **EM progresiva:** se refiere a las formas clínicas que cursan con progresión clínica. Esta progresión puede estar en relación con los brotes o independiente de ellos, y se basa exclusivamente en criterios clínicos (aunque se recomienda tener en cuenta también otros marcadores no clínicos). Se clasifican según la evolución en :
 - EM primaria progresiva (EMPP), si cursa con progresión desde el inicio

- EM secundariamente progresiva (EMSP) cuando evoluciona desde una forma EMRR

Todas las formas clínicas pueden cursar con actividad o sin ella; definiéndose actividad según criterios clínicos (presencia de brotes) y radiológicos (lesiones captantes de contraste en RM o aparición de nuevas lesiones en secuencias T2)

2. Tratamiento farmacológico de la EM

El tratamiento de la EM incluye medidas no farmacológicas (encaminadas a mejorar la calidad de vida del paciente y reducir su discapacidad), y farmacológicas. Dentro de estas últimas se pueden distinguir tres niveles:

1. Tratamiento de los brotes: fármacos antiinflamatorios (normalmente corticoesteroides) que aceleran la recuperación clínica tras los brotes, aunque no modifican la evolución a largo plazo
2. Tratamientos modificadores: aquellos que retrasan la evolución de la enfermedad, actuando sobre los mecanismos patogénicos
3. Tratamientos sintomáticos: encaminados a mejorar los síntomas derivados de las secuelas de la enfermedad.

3. Fármacos modificadores de la evolución de la EM

La EM es una enfermedad de causa desconocida y mecanismo inmunológico, que se caracteriza, especialmente en sus fases iniciales, por la presencia de lesiones en el sistema nervioso central de naturaleza inflamatoria con destrucción de la mielina.

Existen además otros procesos de destrucción de los axones y atrofia cerebral que son más prominentes en fases avanzadas y en las formas progresivas.

Desde que apareciera el primer tratamiento, en 1993, se han producido enormes avances en el conocimiento de la EM y han surgido nuevos tratamientos para frenar los procesos inflamatorios y retrasar la evolución. Hasta ahora han demostrado una clara reducción de los brotes y la inflamación en las formas remitentes-recurrentes, pero discreto efecto en formas secundarias progresivas y ninguno en primarias progresivas.

Los fármacos actualmente comercializados para tratamiento de base de la EM son:

- INTERFERON BETA 1B (Betaferon[®], Extavia[®]): indicado para formas RR y SP con brotes, y síndrome clínico aislado. De administración subcutánea.
- INTERFERÓN BETA 1A SUBCUTÁNEO (Rebif[®] 22 y Rebif[®] 44): formas RR y SP con brotes, síndrome clínico aislado.
- INTERFERÓN BETA 1^a INTRAMUSCULAR (Avonex[®]): formas RR y síndrome clínico aislado.
- ACETATO DE GLATIRÁMERO (Copaxone[®]): formas RR y síndrome clínico aislado. Vía subcutánea
- DIMETILFUMARATO (Tecfidera[®]): indicado en EM remitente-recurrente como tratamiento de inicio o por fracaso de otros de primera línea. Vía oral. Requiere escalado de dosis para mejorar la tolerancia digestiva

- TERIFLUNOMIDA (Aubagio®): EM remitente-recurrente de inicio o por fracaso de otro de primera línea. Vía oral. Requiere controles sanguíneos frecuentes, lo que limita bastante su uso
- FINGOLIMOD (Gilenya®): tratamiento de segunda línea indicado en caso de fracaso de primera línea o debut agresivo. También por vía oral. El inicio de tratamiento requiere monitorización de TA y frecuencia cardiaca
- NATALIZUMAB (Tysabri®): tratamiento de segunda línea indicado en caso de fracaso de primera línea o debut agresivo. De administración iv
- ALEMTUZUMAB (Lemtrada®): tratamiento de segunda línea indicado en caso de fracaso de primera línea o debut agresivo. De administración iv

En la tabla 2 se resumen las principales características de los fármacos.

Fármaco	Vía	Indicación	Ensayos clínicos	Ef secundarios mas relevantes
			(*)	
IFN β 1b 250 mg	SC	1ª línea EMRR EMSP SCA	MSSG (34) ESG-IFN BENEFIT	Pseudogripal, reac local, cefalea, aumento de transaminasas
IFN β 1a sc	SC	1ª línea EMRR EMSP SCA	PRISMS (29, 33) SPECTRIMS ETOMS	Pseudogripal, reac local, cefalea, aumento de transaminasas

IFN β 1a im	IM	1ª línea EMRR	Jacobs (32)	Pseudogripal, reac local,
		SCA	CHAMPS	cefalea, aumento de transaminasas
Acetato glatiramero	SC	1ª línea EMRR	Johnson(29)	Reac local, disnea
		SCA	PreCISe	
Dimetilfumara Oral		1ª línea EMRR	DEFINE (53)	Epigastralgia, diarrea, rubefacción
to				
Teriflunomida Oral		1ª línea EMRR	TEMPO (31.5)	Elevación ALT, leucopenia,
			TOWER (36.3)	hipertension
		SCA	TOPIC	
Natalizumab IV		2ª línea EMRR	AFFIRM (68)	Rash, diarrea, infecciones, fatiga. LMP
Fingolimod Oral	Oral	2ª línea EMRR	FREEDOMS (55)	Diarrea, bradicardia, linfopenia. Edema macular
Alemtuzumab IV		2ª línea	CARE MS- I	Rash, PTI, neoplasia tiroides
			CARE MS-II	

Tabla 2. Principales características de los tratamientos de base de la EM

* Entre paréntesis cifra de reducción de la tasa anualizada de brotes frente a placebo en EM-RR. En el caso de IFN beta 1A se muestran los datos de 22 y 44 μ g respectivamente. LMP= leucoencefalopatía multifocal progresiva; PTI= púrpura trombopénica idiopática

4. Protocolo de tratamiento del paciente con EM

Ya que no todos los fármacos tienen el mismo perfil de eficacia, seguridad o grado de adherencia, a la hora de seleccionar el tratamiento, es preciso considerar una serie de factores:

- Adecuada relación coste-efectividad
- Forma fenotípica de la enfermedad: recurrente o progresiva, primaria o secundaria, con o sin actividad
- Patología intercurrente: hepatopatía, nefropatía, intolerancia digestiva, etc
- Factores que condicionan el grado de adherencia al tratamiento: situación de discapacidad severa, incapacidad para autoadministrarse tratamientos parenterales, aislamiento social, motivos laborales, etc
- Sospecha de diagnósticos alternativos: sospecha de neuromielitis óptica, enfermedades de tejido conectivo, etc

TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL ESCENARIO CLÍNICO

Fármacos de **primera línea**: interferones (IFN: 1A, 1B), acetato de glatirámico (AG), dimetilfumarato, teriflunomida

Fármacos de **segunda línea**: fingolimod, natalizumab, alemtuzumab

Definición de **respuesta subóptima**: >1 brote al año

Definición de **alta actividad radiológica** (RM cerebral o medular): ≥ 1 lesión captante o incremento significativo de carga lesional en secuencias T2

Definición de **brote grave**: aquel produce un aumento de la discapacidad resultante ≥ 2 puntos en la escala EDSS

- I. Síndrome clínico aislado. 5 fármacos tienen indicación de tratamiento para aquellas situaciones que conlleven riesgo alto de conversión a EM: IFN, AG, teriflunomida

1. Avonex/ Teriflunomida

2. Betaferon/ Rebif 22

3. Acetato de Glatiramero

- II. EM remitente-recurrente sin tratamiento previo.

- a. En caso de discapacidad leve, están aprobados los fármacos de primera línea

1. Dimetilfumarato

2. Avonex/Betaferon/Rebif 22

3. Acetato de Glatiramero

4. Teriflunomida

- b. En caso de brotes graves o frecuentes (≥ 2 brotes en un año) y demostración de alta actividad radiológica existe indicación de segunda línea

1. Natalizumab/Fingolimod

2. Alemtuzumab

- III. EM remitente-recurrente con respuesta subóptima y un solo tratamiento previo de primera línea

a. Discapacidad leve y/o baja actividad radiológica: cambio por otro primera línea (en caso de IFN, cambiar a otro diferente)

b. Discapacidad grave y/o alta actividad radiológica: cambiar a segunda línea

- IV. EM remitente recurrente con respuesta subóptima tras dos tratamientos previos de primera línea: optar por segunda línea

- V. EM con fundadas sospechas de neuromielitis óptica (formas recurrentes opticoespinales que cumplen criterios de McDonald, y presentan anticuerpos anti-NMO negativos y baja carga lesional en RM cerebral)

1. Acetato de Glatiramer

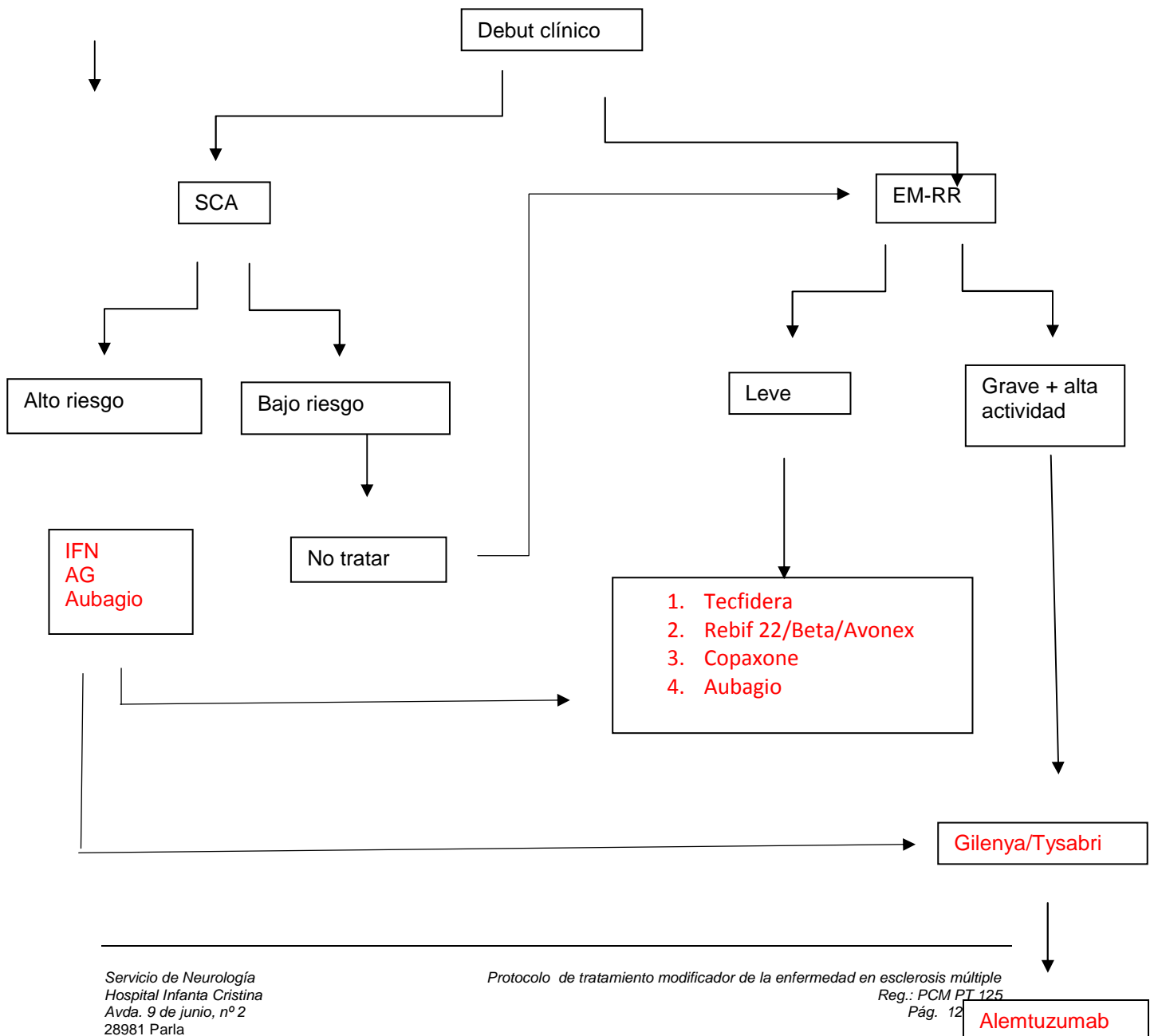
- VI. EM secundariamente progresiva

a. Formas con brotes: IFN beta 1B o 1A SC (22 o 44)

b. Progresión sin brotes: ningún tratamiento ha demostrado beneficio claro. Plantear retirada si recibía tratamiento previamente

VII. EM primaria progresiva: ningún tratamiento ha demostrado eficacia en esta forma clínica

5. Algoritmo de tratamiento



6. Bibliografía

1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83:278.
2. García-Merino A, Fernández O, Montalbán X, De Andrés C, Oreja-Guevara C, Rodríguez-Antigüedad A, Arbizu T. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. *Neurología* 2013
3. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
7. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655.
8. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-9.
9. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491.
10. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498

11. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576-82.
12. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004; 63: 1779.
13. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) [published erratum appears in *Ann Neurol* 1996; 40: 480]. *Ann Neurol* 1996; 39: 285.
14. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta 1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Eng J Med* 2000; 343: 898: 904.
15. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, doubleblind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268.
16. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503-11.
17. Gold R et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098-107
18. O'Connor PO et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1293-303
19. Confavreux C et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):247-56

20. Miller A, Wolinsky J, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, Bauer D, Benamor M, Truffinet P, O'Connor PW; TOPIC Study Group. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014 Oct;13(10):977-86.
21. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15
22. Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124.
23. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819-28.
24. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829.-39