

TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON INTERFERÓN BETA, ACETATO DE GLATIRAMER, FINGOLIMOD, OCRELIZUMAB Y OFATUMUMAB

Realizada: diciembre 2008

Última actualización: julio 2024

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON INTERFERÓN BETA, ACETATO DE GLATIRAMER, FINGOLIMOD, OCRELIZUMAB Y OFATUMUMAB

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1º de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N°16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

La incorporación de la presente tecnología sanitaria bajo cobertura financiera del FNR se realiza en cumplimiento de las ordenanzas 10/2009, 277/2019, 1938/202, 04/2024 y 585/2024.

El alcance de lo establecido en las normativas de cobertura financiera del FNR está determinado por lo dispuesto por la autoridad sanitaria, no pudiendo ser considerado este documento una guía de práctica clínica.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnico Asesor: Dra. Cristina Vásquez

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2024): “*Tratamiento de la Esclerosis Múltiple con Interferón Beta, Acetato de Glatiramer, Fingolimod, Ocrelizumab y Ofatumumab. Normativa de cobertura*”. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
Esclerosis Múltiple	4
Epidemiología y Formas clínicas	4
Tratamiento modificador de la evolución de la enfermedad (TME) ..	6
Definiciones	7
Criterios diagnósticos de McDonald 2017	8
Síndrome desmielinizante clínicamente aislado	8
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	9
I. Tratamiento de Síndrome desmielinizante aislado: Interferón Beta Ia y Acetato de Glatiramer	9
II. Tratamiento de EMRR	10
a. 1era línea: Interferón y Acetato de Glatiramer	10
b. Tratamiento en 1era línea en EMRR con evolución altamente activa	10
c. Tratamiento en 2da/3era línea en EMRR	11
III. Tratamiento de EM primaria progresiva con Ocrelizumab	13
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	15
Requisitos del trámite de autorización	15
Ingreso de la solicitud	15
Historia Clínica	15
Paraclínica necesaria para la autorización	16
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	17
BIBLIOGRAFÍA	20

INTRODUCCIÓN

Esclerosis Múltiple

Epidemiología y Formas clínicas

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central caracterizada por inflamación, desmielinización y en etapas avanzadas daño neuro axonal. Es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes.

Según datos publicados en 2020 (Atlas de EM 3era edición), la prevalencia mundial de EM se estima en 36 personas cada 100.000. Esto implica que hay 2,8 millones de personas con EM en todo el mundo (frente a los 2,3 millones notificados en 2013), lo que supone que 1 de cada 3000 personas tiene EM, ascendiendo esta cifra en los países con prevalencias más altas hasta 1 cada 300 personas. Con respecto a la incidencia de EM se considera una tasa global promedio de 2,1 casos cada 100.000 personas (rango de 0,5-10), considerando que este valor puede estar subestimado ya que muchos países no disponen de un registro nacional de casos.

De acuerdo con los datos para Uruguay del registro EMELAC (Registro prospectivo de incidencia de Esclerosis Múltiple en Latinoamérica y el Caribe) se determinó una incidencia cruda de EM de 2.89 casos cada 100.000 personas año (ajustada a 3.18 utilizando método de captura-recaptura), con valores de 3.95 en mujeres y de 1.72 en hombres. Si bien estos datos ubican a Uruguay globalmente dentro de los países de baja incidencia, presenta una de las incidencias más alta de la región.

Desde el punto de vista clínico, la presentación de diversos síntomas y signos más o menos característicos de la enfermedad (neuritis óptica, oftalmoplejía internuclear, ataxia, nistagmo, paraparesia, alteraciones sensitivas, disfunción esfinteriana, etc.), permiten su reconocimiento y diagnóstico no sin antes descartar otras enfermedades y demostrar la existencia de diseminación espacial y temporal de las lesiones neurológicas en la Resonancia Magnética (RNM) (Criterios diagnósticos de Mac Donald 2017).

En la actualidad se considera que la EM es una enfermedad desmielinizante, de carácter autoinmune con participación de linfocitos B y T así como células residentes del SNC (microglía) con un componente neurodegenerativo caracterizado por diferentes grados de daño axonal, presentes desde las etapas más tempranas.

El curso clínico de la enfermedad es muy variable. Se destacan dos formas clínicas fundamentales de presentación: 1) EM remitente recurrente o en brotes (EMRR) y 2) EM progresiva; dentro de esta se incluye la EM secundaria progresiva (EMSP) y EM primaria progresiva (EMPP).

La forma clínica EMRR corresponde aproximadamente al 85-90% de los casos y se presenta generalmente con una etapa inicial de varios años caracterizada por brotes periódicos de la enfermedad, seguida al cabo de 10-15 años de una fase de deterioro progresivo llamada fase secundariamente progresiva, en aproximadamente la mitad de los pacientes.

En la EMRR los brotes son más frecuentes al inicio de la enfermedad. Una mayor frecuencia de brotes durante los primeros años de la enfermedad se ha asociado a una evolución más precoz a fases progresivas, lo cual asociado a la progresión independiente de empujes justifica el tratamiento precoz de la enfermedad.

Esta evolución clínica se correlaciona con una etapa inflamatoria autoinmune inicial que se manifiesta por brotes y en la RM por lesiones desmielinizantes, y un componente degenerativo relacionado con la producción de daño irreversible en axones y neuronas, que cobra relevancia tardíamente como sustrato de la fase progresiva.

La forma clínica EMPP corresponde a un 10-15% de los pacientes y se caracteriza por presentar un curso progresivo desde el comienzo. Inicia habitualmente por encima de los 40 años, con un déficit neurológico de evolución lenta durante al menos 1 año: paraparesia espástica progresiva (47%) y menos veces un síndrome cerebeloso o de tronco cerebral (24%), síntomas sensitivos (15%) o neuropatía óptica (5%). Los pacientes con formas primarias progresivas alcanzan una discapacidad grave antes (mediana de 6-21 años tras el inicio de los síntomas) que los pacientes con EMRR (mediana de 30 años tras el inicio de los síntomas).

El grado de discapacidad se relaciona con el número y severidad de los empujes (RAW) y con la progresión independiente de empujes (PIRA).

La EM es una enfermedad con un alto impacto personal, social y económico dado su tendencia a producir discapacidad en el adulto joven, su repercusión laboral negativa, la necesidad de apoyo multidisciplinario y los costos del tratamiento.

El tratamiento de la EM debe ser integral y se basa en tres pilares fundamentales:

- el tratamiento del empuje
- el uso de terapias modificadoras del curso de la enfermedad
- el tratamiento sintomático y rehabilitador

Tratamiento modificador de la evolución de la enfermedad (TME)

En los últimos años se han introducido varios tratamientos con diferentes mecanismos de acción, eficacia, forma de administración y perfil de seguridad.

Para la elección de un determinado TME para un paciente concreto se deben tener en consideración la eficacia y perfil de seguridad del fármaco, la evolución y situación clínica de la EM, la presencia de comorbilidades, el deseo de planificación familiar, etc.

Las TME han demostrado una disminución en la frecuencia de empujes, así como en los indicadores de actividad en la resonancia magnética (RM) e iniciados precozmente se asocian a un mejor pronóstico funcional.

Actualmente se consideran dos estrategias terapéuticas: enfoque de escalonamiento terapéutico y enfoque temprano de alta eficacia.

El enfoque de escalonamiento implica iniciar un TME inmediatamente luego del diagnóstico de EMRR con un fármaco de baja-moderada eficacia. A este tratamiento inicial le sigue un control riguroso monitorizando la aparición de nueva actividad de la enfermedad (clínica-imagenológica) y/o progresión, en cuyo caso se propone escalar a una terapia de mayor eficacia. Esta estrategia prioriza la seguridad frente a la eficacia en el marco de un monitoreo riguroso de la evolución de la enfermedad.

El enfoque temprano de alta eficacia implica iniciar con un TME de alta eficacia y tiene como objetivo principal obtener rápidamente un control de la actividad inflamatoria clínica y radiológica de la enfermedad y así evitar acumulación de discapacidad. Esta estrategia debe desarrollarse en el marco de un monitoreo riguroso de la seguridad del tratamiento farmacológico.

Estas estrategias no se basan en mecanismos de acción de los fármacos sino en una agrupación dada por la eficacia y perfil de seguridad. En este sentido los interferones beta y el acetato de glatiramer ocupan una

primera línea de tratamiento dada su eficacia, excelente perfil de seguridad y años de experiencia en su uso. En una segunda línea y en casos de enfermedad altamente activa al debut se incluyen tratamientos más efectivos con mayores alertas de seguridad, pero con mayor impacto en el pronóstico funcional a largo plazo. Dentro de este último grupo se encuentran el Fingolimod, Ocrelizumab y Ofatumumab.

Los objetivos deseables del tratamiento son el control de los brotes y la progresión, así como la estabilización de las lesiones en la RNM.

Definiciones

Brote o empuje

Aparición de síntomas y/o signos de disfunción neurológica de más de 24 horas de duración.

Remisión

Mejoría de los síntomas y signos que han estado presentes por más de 24 horas. La remisión debe permanecer un mes como mínimo para ser considerada como tal.

Evidencia clínica de una lesión

Presencia de algún signo clínico anormal en la exploración neurológica.

Diseminación temporal por RM

Presencia simultánea de lesiones que realzan con gadolinio y sin realce.

Nueva lesión hiperintensa en T2 o con realce con gadolinio en RM realizada en la evolución con respecto a RM basal, sin importar el tiempo entre las mismas.

Diseminación espacial por RM

Una o más lesiones hiperintensas en T2 en 2 o más de las siguientes áreas: periventricular, cortical o yuxtacortical, infratentorial y médula espinal.

NEDA (no evidence of disease activity)

Término acuñado para designar la ausencia de brotes y progresión, así como la estabilidad en la neuroimagen.

Actividad

Término que define presencia de parámetros de actividad: clínicos (empujes) y/o imagenológicos (RNM con lesiones que realzan con gadolinio o lesiones en T2 nuevas o de tamaño creciente).

Criterios diagnósticos de McDonald 2017

EMRR		
Número de brotes	Evidencia clínica objetiva de lesión	Exámenes adicionales
2 o más brotes	2 topografías	Ninguno
2 o más brotes	1 y anamnesis indudable de otra topografía	Ninguno
2 o más brotes	1 topografía	Diseminación espacial en RNM
1	2 topografías	Diseminación en tiempo en RNM o Bandas oligoclonales (BOC en LCR
1	1 topografía	Diseminación en espacio y en tiempo o BOC en LCR. Diseminación en espacio en RNM y en tiempo (RM o BOC en LCR)
EMPP		
Progresión desde el inicio de síntomas	Progresión de discapacidad durante 1 año independiente de empuje	RNM encefálica con ≥ 1 lesiones hiperintensas en T2 características de EM en ≥ 1 región RNM con ≥ 2 lesiones hiperintensas en T2 en médula, BOC en LCR

En todos los casos se deberán excluir diagnósticos alternativos.

Síndrome desmielinizante clínicamente aislado

El síndrome desmielinizante clínicamente aislado (SDA) se define con un primer evento clínico objetivo que refleja un evento desmielinizante inflamatorio focal o multifocal del SNC, de curso agudo o subagudo, con una duración de al menos 24 h, con o sin recuperación, sugestivo de EM en un individuo sin diagnóstico previo de EM. En este caso el paciente no cumple con todos los criterios de MC DONALD 2017 previstos para EMRR (diseminación espacial y temporal). En todos los casos se deberán excluir diagnósticos alternativos.

Los pacientes con eventos multifocales, con BOC presentes en LCR y con lesiones en RNM presentan mayor riesgo de conversión a EM con el transcurso del tiempo. Varios estudios demuestran que el síndrome clínico aislado tratado precozmente tiene una disminución de brotes subsecuentes en un 40 - 45 % así como una reducción en la aparición de nuevas lesiones en la RNM que justifican el inicio precoz del tratamiento.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

El FNR cubrirá el tratamiento de:

I- Síndrome clínico aislado de riesgo: Interferón beta 1a o AG

II- Esclerosis Múltiple Empuje Remisión (EMRR):

a. 1era línea: Interferón beta 1a o Acetato de Glatiramer

b. 1era línea en pacientes con EM altamente activa: Fingolimod, Ocrelizumab y Ofatumumab.

c. 2da línea/3era: Fingolimod, Ocrelizumab y Ofatumumab.

III- Esclerosis Múltiple Primaria progresiva (EMPP): Ocrelizumab

I. Tratamiento de Síndrome desmielinizante aislado: Interferón Beta 1a y Acetato de Glatiramer

Criterios de inclusión

Diagnóstico de Síndrome clínico aislado realizado por neurólogo y que cumpla con uno de los siguientes criterios:

- Episodio clínico aislado, RNM sin lesiones en cerebro y médula y con BOC positivas en LCR.
- Episodio clínico aislado con 1 lesión en RNM y BOC positivas en LCR.
- Episodio clínico aislado, RNM con ≥ 2 lesiones y BOC negativas en LCR.

Se sugiere que el estudio de BOC en LCR sea realizado al menos 30 días luego del episodio clínico.

Criterios de exclusión

Corresponden los mismos criterios de exclusión generales que en caso de TME para EMRR en 1era línea con interferón y acetato de glatiramer.

II. Tratamiento de EMRR

a. 1era línea: Interferón y Acetato de Glatiramer

Criterios generales de inclusión

Diagnóstico de EM realizado por un neurólogo de acuerdo a los criterios de Mc Donald 2017, que cumpla con todos los siguientes criterios:

- Forma clínica en brotes o empujes y remisiones.
- Pacientes con EDSS (Expanded disability status scale) \leq a 6,5.
- Diagnóstico reciente de la enfermedad o enfermedad activa (un brote o actividad en RNM).

Criterios generales de exclusión

- Síndrome radiológico aislado.
- EDSS mayor a 6,5.
- Enfermedades psiquiátricas severas y/o uso problemático de sustancias psicoactivas que pongan en riesgo la adecuada adhesión al tratamiento.
- Hepatopatías severas.
- Pacientes con pobre expectativa de vida por esta patología u otras situaciones co-mórbidas asociadas.

Criterios a ser discutidos en forma individualizada

- Pacientes menores de 18 y mayores de 60 años.
- Pacientes con EM con forma secundariamente progresiva en los cuales se demuestre actividad.
- Embarazo y lactancia

Paciente con forma clínica EMSP con brotes sobreagregados demostrados, podrá considerarse el tratamiento con Interferón beta 1b.

b. Tratamiento en 1era línea en EMRR con evolución altamente activa

Podrán ser candidatos a FINGOLIMOD/ OFATUMUMAB/ OCRELIZUMAB en primera línea los pacientes con EMRR con evolución altamente activa que cumplan uno de los siguientes criterios:

1. Dos o más empujes moderados/severos en el último año con uno de los siguientes:

- a. RNM con al menos 1 lesión gadolinio positivo en T1.
 - b. RNM con 2 o más lesiones nuevas comparada con una RNM previa realizada en el último año.
2. Un empuje severo al debut más 2 o más lesiones activas en RNM (gadolinio positivo).
 3. Un empuje severo al debut con alto número y/o volumen de lesiones en T2 y lesiones en médula o fosa posterior.

Definición de severidad del empuje:

- Empujes que produzcan un aumento de EDSS de 1 o más puntos.
- Empujes con signo-sintomatología motora, cognitiva, cerebelosa o esfinteriana.
- Empujes con remisión incompleta.

c. Tratamiento en 2da/3era línea en EMRR

Ante la respuesta sub óptima o falla terapéutica con TME está previsto el cambio o escalamiento terapéutico (Fingolimod/Ofatumumab/Ocrelizumab).

Si bien no existe consenso para determinar la falla terapéutica, el objetivo del tratamiento es lograr la mínima evidencia de actividad de la enfermedad. Tomando en cuenta las recomendaciones internacionales se considera respuesta sub óptima o falla terapéutica, aquellos pacientes que luego de 6 a 12 meses de recibir tratamiento con TME a dosis efectiva y con buena adherencia, cumplan por lo menos 2 de los siguientes criterios:

- Uno o más brotes certeros de la enfermedad bajo TME (excluir pseudobrotos, brotes dudosos o exacerbaciones de síntomas previos).
- RNM reciente con 2 o más lesiones nuevas en T2 o 1 lesión T1 con realce con Gadolinio o aumento de volumen de lesiones en T2 respecto a RNM previas.
- Incremento de la discapacidad en 1 punto bajo TME, medida por la escala de EDSS.

No se considerarán como respuesta sub óptima exclusivamente los hallazgos en la RNM o la clínica, excepto: aquellos casos en los cuales

exista un aumento significativo del número de lesiones activas, o 2 RNM sucesivas con actividad a pesar del tratamiento o brotes severos.

Criterios a discutir en forma individualizada para autorización de tratamiento con Fingolimod/Ofatumumab/Ocrelizumab EMRR:

- Pacientes menores de 18 años y mayores de 60 años.
- Pacientes con EMRR bajo TME (primera o segunda línea) que no cumplan todos los criterios expuestos previamente para cambio a TME de 2da/3era línea.

En caso de tratamiento de segunda línea con fármaco de alta eficacia y fallo terapéutico documentado de acuerdo con criterios detallados previamente se considerará cambio a otro tratamiento de alta eficacia con diferente mecanismo de acción siempre que el perfil de seguridad sea favorable.

Criterios de exclusión para tratamiento de alta eficacia con Fingolimod, Ocrelizumab y Ofatumumab en EMRR (1era, 2da y 3era línea)

Generales (Fingolimod, Ocrelizumab, Ofatumumab):

- Sospecha o diagnóstico de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP).
- Síndrome de inmunodeficiencia conocida.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, (inmunocomprometidos o que reciban tratamiento inmunosupresor).
- Pacientes con infecciones activas graves e infecciones activas crónicas (ej. hepatitis, tuberculosis).
- Embarazo.
- Pacientes portadores de cáncer activo.
- Hipersensibilidad al principio activo o excipientes.
- Pacientes con EDSS mayor a 6.5.

Específicos Fingolimod:

- Pacientes con arritmias cardiacas graves que requieran tratamiento con antiarrítmicos de la clase I a o clase III.
- Pacientes con bloqueo aurículo-ventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado o enfermedad del seno coronario, que no porten marcapasos.

- Pacientes con intervalo QT basal \geq 500 milisegundos.
- Antecedente de enfermedad cerebrovascular/cardiovascular < a 6 meses (ACV, AIT, Angor inestable, IAM, Insuficiencia cardiaca CF III y IV).

Consideraciones especiales

Cambio transversal de tratamiento

Se considerará cambio transversal de tratamiento en los siguientes casos:

- En paciente con enfermedad estable y ante intolerancia o efectos adversos a tratamiento de primera línea con Interferón (INF)/Acetato de glatiramer (AG) está previsto el cambio a otro fármaco dentro de esa línea con otro mecanismo de acción (cambio transversal, INF/AG).
- En paciente con enfermedad estable e intolerancia documentada a uno de los fármacos de alta eficacia (Fingolimod, Ocrelizumab, Ofatumumab) se podrá evaluar el cambio a otro de los fármacos de alta eficacia, en tanto el perfil de seguridad lo permita. En caso de perfil de seguridad desfavorable se podrá considerar el cambio a INF/AG.

Los efectos adversos tanto clínicos como paraclínicos deberán documentarse, demostrar su asociación con el uso del fármaco y denunciarse ante el MSP (formulario electrónico de notificación de efectos adversos) por parte del médico tratante. Toda la documentación debe adjuntarse a la solicitud de cambio de tratamiento.

Embarazo

En caso de planificación de embarazo o embarazo en curso se podrá optar por TME con interferón o Acetato de Glatiramer.

III. Tratamiento de EM primaria progresiva con Ocrelizumab

Serán candidatos a tratamiento con OCRELIZUMAB los pacientes que cumplan todos los siguientes criterios de inclusión:

- Diagnóstico de EMPP realizado por neurólogo de acuerdo con criterios de Mac Donald 2017.
- Edad entre 18 a 55 años.
- EDSS \leq 6.5.

- Paciente con EMPP temprana, definida como < a 5 años de evolución (desde el inicio de los síntomas).
- Presencia de actividad en la RNM (determinada por lesión captante de gadolinio en T1 o nueva lesión en T2) o progresión de discapacidad documentada.

Criterios a ser evaluados en forma individualizada

- EMPP de 5 a 15 años de evolución.
- Edad entre 56 y 65 años.

Criterios de exclusión

- Paciente menor a 18 o mayor a 65 años.
- EDSS mayor de 6.5.
- EM de 15 o más años de evolución.
- Todos los criterios de exclusión referidos a seguridad del fármaco ya expuestos previamente (apartado 2b y 2c, criterios de exclusión para Ocrelizumab en 1era/2da y 3era línea).

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su patología neurológica, una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento serán enviadas al FNR, quien evaluará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

La indicación del tratamiento es responsabilidad directa del médico tratante (Neurólogo, Neuropediatra) y de la institución asistencial que da cobertura al paciente. El formulario de solicitud debe ser completado y firmado por éste, identificado con su número de caja profesional.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y en procesador de texto, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registros), es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Para todos los TME/General:

- RM de encéfalo y médula (enviar todos los estudios realizados desde el momento del diagnóstico).
- Pacientes mujeres en edad fértil, estudio de β hCG.
- Informe de médico fisiatra con evaluación funcional y plan de rehabilitación, en aquellos pacientes con EDSS mayor de 2.
- Informe de médico psiquiatra que valore la presencia de depresión activa u otra afección siquiátrica grave, así como adhesión al tratamiento.
- Ecografía de aparato urinario con medición de residuo post miccional (pacientes con compromiso medular).
- Hemograma, TSH, hepatograma, Función renal, VDRL, VIH.
- Serologías virales: HVC, HVB, CMV.

Previo al inicio de tratamiento con Fingolimod, Ocrelizumab y Ofatumumab se deberá actualizar y complementar la siguiente información:

General (Fingolimod y Ocrelizumab):

- Informe de PAP, mamografía, PSA según corresponda.
- Serología para Varicela Zoster (IGG, IGM).
- Certificado de vacunas*.
- Actualizar VHC, VIH, VDRL, VHB (serología completa).

*Sera responsabilidad de equipo médico tratante valorar riesgo beneficio de vacunación para VVZ, VHB, neumococo y antigripal estacional de corresponder, previo al inicio de tratamiento.

Específicos Fingolimod:

- Informe de cardiólogo que incluya ECG autorizando el seguro uso del fármaco.
- Informe de dermatólogo descartando lesiones de piel potencialmente malignas.
- Informe de oftalmólogo que incluya fondo de ojo, descartando presencia de edema macular o de factores de riesgo para el mismo.

Específicos Ocrelizumab/Ofatumumab:

- Determinación sérica de inmunoglobulinas (IGG, IGM).

- Radiografía de tórax, PPD con booster e IGRA o aval de médico infectólogo.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar, actualizar y/o ampliar información clínica o estudios paraclínicos adicionales (BOC en LCR, potenciales evocados, estudio neuropsicológico u otros). En tal caso, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Una vez autorizado el tratamiento solicitado, el FNR emitirá autorización a la Institución de origen del paciente, entregándose la dosis correspondiente, a través de los mecanismos que considere pertinentes.

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on – line** la solicitud de dosis posterior **a través del Sistema María**.

Las dosis posteriores se ingresarán periódicamente, debiendo adjuntarse la paraclínica y/o informe de médico tratante cuando corresponda.

En caso de Ocrelizumab se autorizarán semestralmente. Los restantes TME podrán autorizarse automáticamente por periodos de uno a seis meses en aquellos períodos en los cuales no se requiera ingreso de información adicional (seguimientos, etc.). El sistema María avisará al momento del ingreso de la dosis posterior si el paciente ya cuenta con autorización vigente.

En caso de solicitud de cambio de fármaco se deberá adjuntar informe médico en procesador de texto detallando motivos, así como interconsultas y paraclínica pertinente.

Esquema de seguimiento con los distintos fármacos

Fármaco	Primer mes de iniciado TME	Sexto mes de iniciado TME	Anual *
Interferón beta	–	Hemograma Hepatograma Función renal TSH	-RM cráneo y Médula (requerido SOLO 1er año). -Resumen clínico. -Hemograma, Hepatograma, Función renal, TSH
Acetato de glatiramer	–	Hemograma Hepatograma Función renal TSH	RM cráneo y Médula (requerido SOLO 1er año). -Resumen clínico. -Hemograma, Hepatograma, Función renal, TSH
Fingolimod	Hemograma Hepatograma Informe médico de tolerancia a 1era dosis	Hemograma Hepatograma Función renal Oftalmólogo	-RM cráneo y Médula (requerido SOLO 1er año). -Resumen clínico. -Hemograma, Hepatograma, Función renal Oftalmólogo y dermatólogo**
Ocrelizumab	–	Hemograma Hepatograma Función renal Informe médico de tolerancia a 1era dosis	-RM cráneo y Médula (requerido SOLO 1er año). -Resumen clínico. -Hemograma, Hepatograma, Función renal -Determinación sérica de IG**
Ofatumumab	Informe médico de tolerancia a 1era dosis Hemograma Hepatograma	Hemograma Hepatograma Función renal	-RM cráneo y Médula (requerido SOLO 1er año). -Resumen clínico. -Hemograma, Hepatograma, Función renal -Determinación sérica de IG**

*La RM anual se solicitará al año de iniciar o cambiar tratamiento y luego su periodicidad se definirá de acuerdo con la evolución de la enfermedad.

** Sugerido.

Sera de responsabilidad de equipo médico tratante el tamizaje de las patologías neoplásicas más prevalentes de acuerdo a recomendaciones vigentes (destacamos PAP, mamografía y PSA) y la valoración periódica del riesgo de infecciones oportunistas en pacientes que reciben inmunosupresores (destacamos VHB y Tuberculosis).

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar, actualizar y/o ampliar información clínica o estudios paraclínicos adicionales. En tal caso, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

Es obligación del médico tratante y de la Institución de origen, **declarar las complicaciones o efectos adversos** en caso de que ocurran, realizando monitoreo según pautas nacionales e internacionales.

En caso de suspensión de tratamiento éste debe declararse en formulario de dosis posterior, detallando **el motivo**.

Se podrán considerar criterios de suspensión de tratamiento: ausencia de respuesta, pérdida de eficacia, intolerancia al tratamiento y efectos adversos que a juicio médico determinen mayor riesgo que el beneficio esperable del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). Atlas of MS, 3rd Edition. Part 1: Mapping multiple sclerosis around the world, key epidemiology findings. 2020 sep [Internet]. Disponible en: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
- 2.ECTRIMS 2022 – ePoster. (EP1213). Multiple Sclerosis Journal. 2022;28(3_suppl):692-945. doi:10.1177/13524585221123682
3. Thompson AJ, Banwell BL et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the Mac Donald criteria. Lancet Neurol 2018; 17: 162-73.
4. Dejan Jakimovski, et al. Multiple sclerosis. Lancet Neurol 2023 November 7, 2023 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01473-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01473-3)
5. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. Multiple Sclerosis Journal. 2020;26(9):1031-1044. doi:10.1177/1352458520925369
6. Arrambide G, Iacobaeus E, Amato MP, et al. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. Multiple Sclerosis Journal. 2020;26(9):1045-1063. doi:10.1177/1352458520924595
7. Stangel M, Penner IK et al. Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment. The multiple sclerosis decision model. Ther Adv Neurol Disord 2015; Vol 8(1): 3-13.
8. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. JAMA Neurol 2019;76(5): 536-541. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4905
9. Nicole Bou Rjeily, MD and Ellen M. Mowry, MD, MCR , Treating Early Relapsing Multiple Sclerosis: Induction & Escalation Approaches FEBRUARY 2022 PRACTICAL NEUROLOGY
10. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018;24(2):96–120.

11. Rae-Grant A, Day G, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):777–88.
12. Heinz Wiendl, Ralf Gold et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord* 2021, Vol. 14: 1–39 DOI: 10.1177/ 17562864211039648
13. Rajda et al. Treatment of relapsing multiple sclerosis in Hungary – consensus recommendation from the Hungarian neuroimmunology Society. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2023) 18:183 <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02789-0>
14. K. Bigaut et al. How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP) *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 53 (2021) 103076 <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103076>
15. Miguel Ángel Llaneza et al. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2023. Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD. Sociedad española de Neurología Feb 2023 . https://www.sen.es/pdf/2023/GuiaEsclerosis_2023web.pdf
16. VD Marques, G Rodrigues dos Passos, et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(8):539-554.
17. MS. Freedman, V. Devonshire, et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2020; 47: 437–455
18. Beta interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis Technology appraisal guidance. June 2018 www.nice.org.uk/guidance/ta527
19. Fingolimod CHMP. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. <http://www.ema.europa.eu>.
20. Ocrelizumab for treating primary progressive multiple sclerosis. NICE guidelines June 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta585>

21. Ocrelizumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. NICE guidelines. July 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533>
22. Ofatumumab for treating relapsing multiple sclerosis. NICE guidelines. May 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta699>
23. Ofatumumab. Ficha técnica o resumen de las características del product. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_en.pdf