

Criterios de inicio y suspensión del tratamiento modificador de enfermedad en esclerosis múltiple recurrente remitente

**DOCUMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Nro.225**

PROGRAMA DE ASISTENCIA TÉCNICA

**CONVENIO ENTRE LA FACULTAD DE MEDICINA U.B.A. Y EL
INSTITUTO NACIONAL DE SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
JUBILADOS Y PENSIONADOS (INSSJP)**

**Diciembre 2017
Documento técnico**



**PROGRAMA de
EFECTIVIDAD
CLÍNICA**
Maestría de la
Universidad de Buenos Aires



IECS
INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLÍNICA Y SANITARIA

Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Prof. Dr. Andrés Pichon-Riviere

Prof. Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García-Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dr. Agustín Ciapponi

Lic. Daniel Comandé

Dra. Belén Rodríguez

Agradecimientos: *Dra. Marina Romano, Jefa de Neurología Vascular del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas “Norberto Quirno” (CEMIC) de Buenos Aires, por el asesoramiento y revisión del documento.*

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: *este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.*

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Esta evaluación fue realizada por Docentes e Investigadores de la Maestría en Efectividad Clínica y del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), en el contexto del Programa de Asistencia Técnica incluido en el Convenio Específico entre la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Maestría en Efectividad Clínica) y el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP).

CRITERIOS DE INICIO Y SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE REMITENTE

CONCLUSIONES

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa, autoinmune crónica y discapacitante que afecta frecuentemente a adultos jóvenes.

Las guías de práctica clínica relevadas coinciden en que los pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente tienen indicación de tratamiento modificador de la enfermedad, aunque ninguna ellas se expide en cuanto al tiempo de duración del mismo. La mayoría considera como criterios de suspensión del tratamiento modificador de la esclerosis múltiple: la preferencia del paciente, desarrollo de esclerosis múltiple secundariamente progresiva (definida como progresión de la discapacidad independientemente de la presencia de recaídas ocasionales), incapacidad para movilizarse sin ayuda (incluye el uso de andador), embarazo o lactancia, fracaso terapéutico o intolerancia a los efectos adversos. Sólo una guía recomienda continuar indefinidamente con el tratamiento en pacientes recibiendo interferón o acetato de glatiramer que estén clínica (discapacidad estable) y radiológicamente estables y no presenten intolerancia.

La mayoría de los financiadores relevados incluye dentro de los criterios de inicio la presencia de al menos dos recaídas en los dos años previos y la ausencia de discapacidad motora grave. En relación a la suspensión del tratamiento, la mayoría lo considera en pacientes con fracaso de la terapia luego de un período razonable de prueba, intolerancia a los efectos adversos, embarazo o lactancia, desarrollo de esclerosis múltiple secundariamente progresiva o presencia de discapacidad motora severa persistente por más de seis meses.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa autoinmune crónica del sistema nervioso central (SNC) que se caracteriza por inflamación, desmielinización y atrofia causando grados variables de disfunción neurológica. Afecta aproximadamente a dos millones de personas globalmente, usualmente adultos jóvenes entre los 20 y 40 años, y es dos a tres veces más frecuente en mujeres que en hombres.^{1,2}

Entre los síntomas más frecuentes se incluyen trastornos motores de los miembros, visuales, de coordinación, espasticidad, habla anormal, trastornos deglutorios, fatiga, trastornos intestinales y urinarios, disfunción sexual, y trastornos cognitivos y/o emocionales. Debido a la gran variedad y severidad de los signos y síntomas, la EM es considerada una enfermedad incapacitante, con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

El fenotipo más frecuente (80%) es la presentación de tipo EM recurrente – remitente (EMRR) que se caracteriza por brotes o recaídas de la enfermedad, separados por periodos de recuperación total o parcial (con secuela o déficit residual). Sin embargo, en la EMRR los periodos de remisión presentan típicamente ausencia de progresión neurológica. Aproximadamente un 50% de los pacientes con EMRR pueden desarrollar EM secundariamente progresiva (EMSP), caracterizada por progresión de la discapacidad (con o sin brotes ocasionales). Un 10 – 15% de los pacientes puede presentar progresión desde el inicio en ausencia de brotes, lo que se conoce como EM primariamente progresiva (EMPP).^{2,3}

En los pacientes con EM, el objetivo del tratamiento es prevenir la acumulación de discapacidad neurológica irreversible a largo plazo. El tratamiento modificador de la enfermedad (TM) intenta reducir la actividad de la misma, usualmente medida en cantidad de recaídas clínicamente evidentes o de nuevas lesiones en los estudios por imágenes. Para medir el grado de discapacidad neurológica se utiliza la Escala del Estado de Discapacidad Expandida (EDSS, su sigla del inglés *Expanded Disability Status Scale*, ver anexo II).^{2,3}

Si bien se acepta que los pacientes con EMRR deben recibir TM, todavía existe controversia acerca de la duración del mismo, y de los criterios para iniciar o suspenderlo.

2. LA TECNOLOGÍA

El tratamiento modificador de la enfermedad (TM) en pacientes con EM constituye un estándar terapéutico en el manejo de la enfermedad, y su objetivo es reducir el número de recaídas, enlentecer la progresión de la disfunción neurológica y demorar la aparición de discapacidad.

Entre los medicamentos habitualmente considerados TM, se incluyen los interferones beta 1a/1b, el acetato de glatiramer, la teriflunomida, el dimetil fumarato, el fingolimod y los anticuerpos monoclonales natalizumab y alentuzumab.⁴

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de las recomendaciones de inicio, suspensión y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Multiple Sclerosis, OR Remitting Relapsing[tiab] OR Relapsing Multiple[tiab] OR Sclerosis Remitting[tiab]) AND (Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti])

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diversos sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron una revisión sistemática (RS), dos informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS), siete guías de práctica clínica (GPC) y ocho informes de políticas de cobertura.

La Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica de los EE.UU. (AHRQ, su sigla del inglés *Agency for Healthcare Research and Quality*) publicó en 2015 una RS con el objetivo de evaluar los beneficios de continuar el TM a largo plazo (más de tres años) o discontinuarlo en pacientes adultos con EM.¹ No identificaron evidencia que comparara en forma directa la continuación a largo plazo versus discontinuación del TM en EM, por lo que incluyeron evidencia del uso del TM a largo plazo. Uno estudio reportó

una reducción significativa de la mortalidad global en el seguimiento a 21 años de pacientes (n=366) con EMRR que habían sido aleatorizados a recibir interferón beta b1 (50 mcg o 250 mcg) o placebo (250mcg versus placebo: HR 0,53; IC 95%: 0,31 – 0,90; 50 mcg versus placebo: HR 0,54; IC 95%: 0,32 – 0,92). Los pacientes asignados a placebo iniciaron más tardíamente y recibieron el TM por menos tiempo que los pacientes asignados a interferón. Las medianas de tratamiento en las ramas 50 mcg, 250 mcg y placebo fueron 14, 12 y 7 años respectivamente. Otro estudio no encontró diferencias en la probabilidad de progresión hacia EMSP (medida como proporción de pacientes con progresión de la discapacidad -escala EDSS ≥ 6 puntos) en 2.656 pacientes con EMRR. La rama tratamiento recibió interferón beta (seguimiento medio 5,1 años), y utilizaron como grupo control una cohorte contemporánea (seguimiento medio 4 años) y otra cohorte histórica sin TM (10,8 años de seguimiento medio). En relación a la seguridad, los autores identificaron evidencia de baja calidad que sugiere que los eventos adversos (EA) del TM parenteral no difieren a corto (dos a tres años) y largo plazo (hasta 16 años para interferón, 22 años para glatiramer, y 8,5 años para teriflunomida). La mayoría de los EA fueron reacciones locales en el sitio de inyección, síntomas pseudogripales, depresión y cefalea. Solo dos estudios reportaron EA serios en una magnitud del 25 a 30% de los pacientes.

Una revisión rápida de GPC basadas en evidencia de la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnología en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technology in Health*) publicada en 2013 concluyó que la evidencia es limitada acerca de los criterios de inicio, modificación y suspensión del TM en pacientes con EM.⁵ Se incluyeron tres GPC basadas en evidencia. De éstas, dos proveían recomendaciones terapéuticas del manejo del brote agudo de EM, y sólo una acerca del TM con natalizumab. La GPC de la Academia Estadounidense de Neurología (AAN, su sigla del inglés *American Academy of Neurology*) publicada en 2008 e incluida en esta RS, recomendó el uso de natalizumab en pacientes con EMRR sólo luego de fracaso terapéutico a otras drogas (sin aclarar a qué drogas se refiere) evidenciado por persistencia de actividad de la enfermedad, en pacientes con intolerancia a otras drogas, o en pacientes con curso clínico agresivo.

Una ETS de la CADTH publicada en 2013 acerca del TM en pacientes con EMRR recomienda como drogas de primera línea tanto al interferón beta como al acetato de glatiramer; en pacientes que no respondan a las anteriores o presenten contraindicaciones sugieren considerar dimetil fumarato, fingolimod o natalizumab debiendo considerar el perfil de EA y el costo.⁶ No menciona criterios específicos de

inicio o suspensión de dichas drogas, ni tampoco se expide sobre la duración del TM en estos pacientes.

Guías de Práctica Clínica

Una actualización de la GPC de la AAN realizada en 2016 en su versión preliminar abierta a comentarios define los criterios de inicio, modificación y suspensión del TM en EM como se detalla a continuación.⁷

Recomendaciones acerca del inicio de TM en pacientes con EM:

- El objetivo del TM es reducir el número de recaídas y la actividad de la enfermedad en la resonancia magnética nuclear (RMN). No se recomienda prescribir TM para mejoría de los síntomas en pacientes con EM.
- Se podría ofrecer TM en pacientes con episodios clínicos de desmielinización únicos en presencia de dos o más lesiones características de EM en la RMN.
- Se podría ofrecer seguimiento clínico e imagenológico cercano -versus iniciar TM- a los pacientes con EMRR que no hayan presentado recaídas en los últimos dos años y que no presentan evidencia de actividad en una RMN reciente.
- Los autores recomiendan ofrecer TM a pacientes con EMRR que presenten brotes recientes o evidencia de actividad en una RMN reciente.
- Se recomienda utilizar alentuzumab, natalizumab o fingolimod en pacientes con EM muy activa.
- Se recomienda no iniciar TM en pacientes con EMPP.
- Se recomienda no iniciar TM durante el embarazo.

Recomendaciones para modificar el TM en pacientes con EM:

- Se recomienda discutir la modificación del TM en pacientes que, siendo adherentes al tratamiento, reciben TM en dosis óptima y presentan una o más recaídas, dos o más lesiones características de EM en la RMN o presenta progresión de la discapacidad neurológica, en un periodo de al menos un año con TM.
- Se recomienda considerar la adherencia, la actividad de la EM, el perfil de EA y el mecanismo de acción del TM para realizar modificaciones del mismo.
- Se recomienda modificar el TM en pacientes que presenten infecciones graves potencialmente relacionadas al mismo.
- Se recomienda suspender el TM durante el embarazo, con excepción de los casos en los que el riesgo de suspensión supera los beneficios.

Recomendaciones para suspender TM en pacientes con EM:

- En pacientes con EMRR con enfermedad clínicamente estable que deseen discontinuar el TM, deben recibir consejo médico acerca de los riesgos de discontinuarlo y sobre la necesidad de continuar con un seguimiento clínico cercano. La decisión acerca de la discontinuación debe ser periódicamente reevaluada.
- Se debe recomendar la suspensión del TM en pacientes con EMSP que no presenten recaídas ni lesiones características nuevas de EM en una RMN reciente.
- Se recomienda la suspensión del TM en pacientes con un puntaje en la escala EDSS ≥ 7 en los últimos dos años.
- Se recomienda discutir la discontinuación del tratamiento en pacientes con EMPP que estén recibiendo TM y que presenten ausencia de actividad en una RMN reciente.

Una GPC de la Asociación de Neurólogos Británicos (del inglés *Association of British Neurologists*) publicada en 2015 considera que, aunque es plausible que la reducción del número de recaídas y de la acumulación de lesiones en la RMN, influenciaría positivamente el pronóstico a largo plazo, la evidencia acerca de dicha asociación es inconsistente, y no se ha encontrado evidencia comparativa de los beneficios a largo plazo más allá de los dos a tres años de tratamiento.⁸ A continuación, se detallan las recomendaciones de inicio y suspensión del TM.

Recomendaciones de inicio del TM en pacientes con EMRR:

- Se consideran pacientes elegibles para recibir TM aquellos con un puntaje en la escala EDSS $\leq 6,5$.
- Drogas con licencia en el Reino Unido en la categoría 1: beta-interferón y beta-interferón pegilado; acetato de glatiramer; teriflunomida; dimetil fumarato; fingolimod. En la categoría 2 se encuentran: alentuzumab; natalizumab.
- Se considera EM en actividad aquellos pacientes con EMRR que presentaron al menos dos recaídas en los últimos dos años o lesiones características de EM en una RMN reciente. En éstos se recomienda considerar el inicio de TM, priorizando drogas de categoría 1.
- En pacientes con EM con alta actividad (al menos una recaída en el último año durante tratamiento con interferón asociado a una o más lesiones características en la RMN) se recomienda iniciar una droga de categoría 2.

Recomendaciones para suspender el TM en pacientes con EM:

- Se recomienda considerar la suspensión del TM en pacientes con EA clínicamente relevantes, en los pacientes con EMRR que progresan a EMSP, y durante el embarazo (idealmente previo a la concepción).

La GPC del Ministerio de Salud de Chile publicada en 2014 sugiere considerar la utilización de acetato de glatiramer, interferón beta, teriflunomida o dimetil fumarato en pacientes con EMRR en comparación con no hacer nada (recomendación débil, evidencia moderada).² Así mismo en pacientes refractarios a las terapias de primera línea se sugiere utilizar natalizumab, fingolimod (0,5mg), azatioprina o alentuzumab en comparación a no hacer nada (recomendación débil, evidencia moderada). Los autores no se expiden en cuanto a la duración del tratamiento ni explicitan criterios de inicio o suspensión del TM en estos pacientes.

Las GPC del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) y del Centro Colaborativo Nacional para Condiciones Crónicas (del inglés *National Collaborating Centre for Chronic Conditions*) del Reino Unido publicadas en 2014 no mencionan criterios de inicio o suspensión del TM ni se expiden acerca de la duración del mismo en pacientes con EMRR.^{3,9}

La GPC del Departamento de Salud de Cataluña para la atención del paciente con EM publicada en 2012 realiza las siguientes recomendaciones terapéuticas en los pacientes con EMRR:¹⁰

- Se recomienda tratar con interferón beta (1a o 1b) o acetato de glatiramer para disminuir la frecuencia de brotes (recomendación fuerte) y se sugiere su utilización para enlentecer el aumento de la discapacidad (recomendación débil).
- En pacientes refractarios a interferón o acetato de glatiramer, y en pacientes con EMRR agresiva que no han recibido ningún TM previamente, se recomienda tratar con natalizumab o fingolimod para disminuir la frecuencia de brotes y enlentecer el aumento de la discapacidad (recomendación fuerte).
- En los pacientes que reciben tratamiento con interferones o acetato de glatiramer en los que existe evidencia de actividad de la enfermedad (recaídas o aumento de la discapacidad, o presencia de lesiones activas en la RMN), se recomienda modificar el TM (recomendación débil).
- Se recomienda no suspender el TM en pacientes con EMRR que reciben interferón o acetato de glatiramer que se encuentren en remisión clínico-radiológica y sin efectos adversos relevantes o que limiten la calidad de vida relacionada con la salud (recomendación débil).

- En pacientes tratados con natalizumab durante más de dos años con serología positiva para virus JC y antecedentes de tratamientos previos con drogas inmunosupresoras se recomienda valorar la suspensión de la medicación para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (recomendación fuerte).
- La valoración acerca de la continuación o suspensión del TM se debe realizar en forma consensuada con el paciente.
- Se sugiere la interrupción de la medicación inmunomoduladora en el momento en que la paciente manifieste su deseo gestacional (recomendación débil).
- Se recomienda no iniciar tratamiento inmunomodulador (interferón o acetato de glatiramer) durante el embarazo (recomendación fuerte). Sin embargo, en las pacientes con elevada actividad de la EM previa o durante el embarazo se sugiere reiniciar tempranamente el TM tras el parto (recomendación débil).
- No se recomienda la lactancia durante el tratamiento inmunomodulador (recomendación débil).

La GPC de la Academia Brasileira de Neurología (del portugués *Academia Brasileira de Neurologia*) publicada en 2005 considera que no debe utilizarse el tratamiento inmunomodulador en pacientes con EM en los que no haya síntomas o signos clínicos o imagenológicos de actividad de la enfermedad (EMRR de reciente diagnóstico o de larga evolución estables, o formas primarias o secundariamente progresivas). Adicionalmente recomienda no utilizar TM durante la gestación.¹¹

Políticas de cobertura

El Programa Médico Obligatorio de Argentina contempla la cobertura del tratamiento de EM con acetato de glatiramer.¹² El Sistema Único de Recupero de la Argentina contempla la cobertura de interferón beta 1a o 1b, acetato de glatiramer, y teriflunomida en pacientes con diagnóstico de EMRR que hayan presentado dos o más recaídas en los últimos dos años.¹³ Adicionalmente se contempla el tratamiento con fingolimod en pacientes con EMRR muy activa que además: presenten alta actividad a pesar de recibir TM con interferón beta; evolución rápida definida por dos o más recaídas discapacitantes en un año, y con una o más lesiones que realzan luego del gadolinio en una RMN cerebral o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RMN reciente. No se especifica el tiempo de duración del tratamiento ni criterios de suspensión del mismo.

El Fondo Nacional de Recursos de Uruguay contempla la cobertura del TM en los pacientes con EMRR. Los criterios de inclusión para recibir la cobertura son: puntaje en

la escala EDSS $\leq 5,5$ (paciente ambulatorio); presencia de dos o más recaídas clínicamente relevantes en los dos años previos al inicio del tratamiento; edad entre 18 y 55 años.¹⁴ Quedan excluidos de la cobertura quienes cumplan dos o más de los siguientes criterios de exclusión: pacientes con EMPP; pacientes con 10 o más años de evolución de la enfermedad que mantengan un EDSS menor o igual a 1 punto; pacientes con síndrome desmielinizante aislado; pacientes con EDSS mayor a 6,5 puntos; enfermedades psiquiátricas severas y/o uso problemático de sustancias psicoactivas que pongan en riesgo la adhesión al tratamiento; embarazo y lactancia; hepatopatías; pacientes con pobre expectativa de vida por esta patología u otras situaciones comórbidas asociadas.

La Superintendencia de Salud de Chile, a través del programa Garantías Explícitas en Salud contempla el tratamiento de la EMRR luego de su confirmación diagnóstica.¹⁵ El listado de prestaciones específicas publicado en 2016 contempla el uso de interferón y acetato de glatiramer en pacientes con EMRR, sin aclarar criterios de inicio ni suspensión de tratamiento.¹⁶

El Plan de Beneficios del Ministerio de Salud de Colombia contempla la cobertura de interferón beta 1a y 1b, del acetato de glatiramer, fingolimod y natalizumab en todas las concentraciones y formas farmacéuticas para evitar la progresión de la discapacidad en adultos con diagnóstico de EMRR.¹⁷⁻²⁰

El Plan de Beneficios Farmacéuticos de Australia (PBS, su sigla del inglés *Pharmaceutical Benefits Scheme*) contempla la cobertura del interferón beta 1a o 1b, acetato de glatiramer, teriflunomida, fingolimod, dimetil fumarato y natalizumab con diagnóstico establecido de EMRR por RMN del SNC e historia clínica característica (dos o más recaídas en los dos años previos), sólo en los pacientes ambulatorios (camina sin asistencia ni ayuda).²¹⁻²⁷ Para el mantenimiento del tratamiento se deberá comprobar ausencia de progresión de la discapacidad con el tratamiento, adherencia y tolerabilidad del mismo.

El Sistema Nacional de Salud del Reino Unido (NHS, su sigla del inglés *National Health System*) define a los pacientes con EMRR como aquellos con diagnóstico de EM con curso clínico de recaídas y remisiones, definiéndose la actividad de la enfermedad a partir de la presencia de al menos dos recaídas clínicamente relevantes en los dos años previos.²⁸ Así mismo, se define a la EMSP como la reducción del número de recaídas asociado al empeoramiento de la discapacidad en un paciente con diagnóstico de previo de EMRR. Se recomienda el TM en EMSP solamente cuando las recaídas son la causa

predominante de discapacidad. Se detallan a continuación los criterios de inicio y suspensión de diferentes alternativas de TM en pacientes con EMRR:

Beta-interferón

Inicio

Todos los criterios a continuación deben cumplirse: diagnóstico de EM, presencia de dos o más recaídas en los dos años previos, camina 10 metros o más, en las mujeres ausencia de embarazo o sin deseo de concebir, mayor de 18 años, ausencia de contraindicaciones. En ciertas circunstancias el médico tratante puede considerar recomendar TM luego de discutir con el paciente los riesgos y beneficios de la terapia, por ejemplo: pacientes con síndrome clínico aislado clínicamente significativo en los 12 meses previos con una RMN sugestiva de EM; pacientes que han presentado una única recaída clínicamente significativa en los últimos dos años en los que la RMN evidencia actividad de la EM; pacientes menores de 18 años con EMRR. Adicionalmente, en los pacientes que pueden caminar entre 10 y 99m con o sin ayuda (EDSS entre 6 y 6,5 puntos), se permite el TM, aunque la recomendación es enfáticamente más débil que en los pacientes que pueden caminar 100m o más sin ayuda (EDSS \leq 5,5 puntos).

Suspensión

El TM debería suspenderse con al menos uno de los siguientes: ausencia de reducción del número o severidad de las recaídas en comparación con el periodo sin TM, luego de al menos seis meses de tratamiento, con excepción de quienes requieren un cambio de medicación antes de los seis meses; EA intolerables; embarazo, en búsqueda de concepción; lactancia; pérdida de la capacidad para caminar debido a EM persistente por seis meses o más; EMSP confirmada con un incremento de la discapacidad en los últimos seis meses.

Acetato de glatiramer

Inicio

Todos los criterios a continuación deben cumplirse: diagnóstico de EM, presencia de dos o más recaídas en los dos años previos, camina 10 metros o más sin ayuda (sin dispositivos de asistencia para la marcha como andadores), en las mujeres ausencia de embarazo o sin deseo de concebir, mayor de 18 años, ausencia de contraindicaciones.

Suspensión

El TM debería suspenderse con al menos uno de los siguientes: ausencia de reducción del número o severidad de las recaídas en comparación con el periodo sin TM, luego de al menos seis meses de tratamiento, con excepción de quienes requieren un cambio de

medicación antes de los seis meses; EA intolerables; embarazo, en búsqueda de concepción, o lactancia; pérdida de la capacidad para caminar debido a EM persistente por seis meses o más; EMSP confirmada con un incremento de la discapacidad en los últimos seis meses.

Natalizumab

Inicio

Todos los criterios deben cumplirse: diagnóstico de EMRR rápidamente evolutiva severa; dos o más recaídas en el último año; presencia de una o más lesiones con realce luego de la administración de gadolinio o incremento del número de lesiones en T2 en la RMN en comparación con RMN previas; el paciente no ha recibido otras drogas de TM previamente o recibe actualmente interferón y no cumple los criterios de suspensión de tratamiento.

Suspensión

Al menos uno de los siguientes requisitos: ausencia de reducción del número o severidad de las recaídas en los últimos tres meses en comparación con el periodo sin natalizumab; EA intolerables; embarazo, lactancia o intentando concebir; desarrollo de EMSP que causa inhabilidad para caminar por al menos seis meses.

Fingolimod

Inicio

Sólo se recomienda el uso de fingolimod en pacientes con EMRR de alta actividad, y sólo cuando todos los requisitos a continuación se cumplen: tasa de recaídas sin cambios o aumentada, o recaídas severas recientes en comparación con el año previo a pesar del tratamiento con interferón o acetato de glatiramer; como alternativa al natalizumab en los pacientes con alto riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (presencia de anticuerpos anti-virus JC; historia de tratamiento inmunosupresor anterior; historia de tratamiento con natalizumab por más de dos años) y el productor de la tecnología proporciona el medicamento según el acuerdo de precio pautado.

Suspensión

Al menos uno de los siguientes requisitos: ausencia de reducción del número o severidad de las recaídas en los últimos tres meses en comparación con el periodo sin fingolimod; EA intolerables; embarazo, lactancia o intentando concebir; desarrollo de EMSP que causa inhabilidad para caminar por al menos seis meses.

El financiador estadounidense privado Aetna contempla la cobertura de las siguientes drogas en el tratamiento de la EMRR (monoterapia): interferón beta 1a y 1b, fingolimod, acetato de glatiramer, interferón pegilado, natalizumab, teriflunomida, alentuzumab (en pacientes con serología negativa para el virus de la inmunodeficiencia humana en los que la terapia con interferón beta, acetato de glatiramer o fingolimod no haya sido efectiva); rituximab (en pacientes en los que la terapia previa durante al menos seis meses con interferón beta, acetato de glatiramer, teriflunomida, dimetil fumarato, fingolimod, alentuzumab, natalizumab, ocrelizumab o daclizumab no fue efectiva).²⁹

ANEXO I: Ejemplo de Política de cobertura del tratamiento modificador de la esclerosis múltiple recurrente remitente basado en la información relevada

Este ejemplo, basado en las indicaciones con consenso de cobertura, podría servir como insumo para la definición de una política por PAMI. El ejemplo a continuación no contempla criterios de selección para los medicamentos considerados dentro de la clasificación de “tratamiento modificador de la esclerosis múltiple”.

Indicaciones y criterios de auditoría

1. Tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR) que cumplan **todos** los siguientes requisitos para inicio del tratamiento:

- edad mayor de 18 años
- puntaje en la escala EDSS $\leq 5,5$ (paciente ambulatorio)
- presencia de dos o más recaídas clínicamente relevantes en los dos años previos al inicio del tratamiento o presencia de lesiones características en una RMN reciente.
- ausencia de contraindicaciones

Quedan excluidos de la cobertura quienes cumplan dos o más de los siguientes criterios de exclusión: pacientes con EMRR de 10 o más años de evolución de la enfermedad que mantengan un EDSS menor o igual a 1 punto; pacientes con EDSS mayor a 6,5 puntos; pacientes con enfermedades psiquiátricas severas y/o uso problemático de sustancias psicoactivas que pongan en riesgo la adhesión al tratamiento; pacientes embarazadas y en lactancia; pacientes con pobre expectativa de vida por esta patología u otras situaciones comórbidas asociadas.

Criterios de mantenimiento de cobertura: Para el mantenimiento del tratamiento se deberá comprobar ausencia de progresión de la discapacidad con el tratamiento medida por la escala EDSS, adherencia y tolerabilidad del mismo. PAMI podrá solicitar la auditoría de la historia clínica de paciente en cualquier momento del tratamiento, pudiendo suspender la cobertura en caso de no cumplimiento de los requisitos aquí expuestos.

Criterios de suspensión del tratamiento: el tratamiento modificador de la EMRR debería suspenderse con **cualquiera** de los siguientes: ausencia de reducción del número o severidad de las recaídas en comparación con el periodo sin tratamiento luego de al menos seis meses de tratamiento (con excepción de quienes requieren un cambio de medicación antes de los seis meses); eventos adversos intolerables; embarazo, en búsqueda de concepción o lactancia; pérdida de la capacidad para caminar (debido a EM) persistente por seis meses o más; diagnóstico de esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP) confirmada por un incremento progresivo de la discapacidad en los últimos seis meses; puntaje en la escala EDSS $\geq 6,5$.

Indicaciones y criterios de auditoría (continuación)

Requisitos de auditoría para evaluar su cobertura: deberá presentarse resumen de historia clínica firmada por neuróloga/o donde se especifiquen los criterios para el diagnóstico de EM forma clínica recurrente remitente, fecha de diagnóstico, evaluación funcional y de la discapacidad medidas por la escala EDSS, comorbilidades asociadas y fundamento médico para solicitar el tratamiento, indicando nombre, dosis y vía de administración. Adicionalmente se deberán presentar estudios de imagen realizados al momento diagnóstico y/o durante el seguimiento y pruebas de laboratorio que incluyan al menos función renal y hepática. En pacientes con antecedentes de consumo problemático de sustancias y/o enfermedades psiquiátricas severas que pudieran poner en riesgo la adherencia al tratamiento se solicitará evaluación por especialista en psiquiatría al inicio y para el mantenimiento del tratamiento. PAMI se reserva el derecho de solicitar información adicional que considere relevante y/o la auditoría de la historia clínica en cualquier momento del seguimiento.

Modalidad de cobertura: A definir por PAMI.

Tipo de autorización: A definir por PAMI.

Características de los prestadores: médico/as neurólogo/as con subespecialización en esclerosis múltiple.

Anexo II. Esclerosis Múltiple

Escala del Estado de Discapacidad Expandida (EDSS).³⁰

Criterios de puntuación de la Escala Funcional (FS)

Piramidal

1. Normal.
2. Signos anormales sin incapacidad.
3. Incapacidad mínima.
4. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
5. Paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
6. Paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
7. Cuadriplejía.

Cerebelo

1. Normal.
2. Signos anormales sin incapacidad.
3. Ligera ataxia.
4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.
7. +. añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3, que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

1. Normal. Solamente signos.
2. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
3. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
4. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
5. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

1. Normal.
2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.
3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 ó 4 miembros.

4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino (*Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863*).

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa auto-cateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

Vejiga

1. Función normal.
2. Ligero titubeo, urgencia o retención.
3. Moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o
1. Incontinencia urinaria poco frecuente.
4. Incontinencia < semanal.
5. Incontinencia > semanal.
6. Incontinencia diaria.
7. Catéter vesical.

Intestino

1. Función normal.
2. Estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
3. Estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
4. Incontinencia < semanal.
5. Incontinencia > semanal pero no a diario.
6. Ningún control intestinal.
7. Grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

1. Normal.
2. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
3. El ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
5. Id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.

6. Id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

1. Normal.
2. Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
3. Ligera alteración cognitiva.
4. Moderada alteración cognitiva.
5. Marcada alteración cognitiva.
6. Demencia a síndrome cerebral crónico.

Criterios de puntuación de Escala del Estado de Discapacidad Expandida (EDSS)

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad, pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.
- 1.5= ninguna incapacidad, pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= deambula sin limitaciones, pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3), o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 ó bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día, pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1), o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.

- 5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1, o bien combinaciones de grados inferiores, por lo general superiores a grado 4.
- 5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual, es de solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- 6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
- 6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
- 7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.
- 7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- 8.0= básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
- 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.

- 9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10= muerte por esclerosis múltiple.

BIBLIOGRAFÍA

1. Butler M, Forte ML, Schwehr N, Carpenter A, Kane RL. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. *Decisional Dilemmas in Discontinuing Prolonged Disease-Modifying Treatment for Multiple Sclerosis*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015.
2. Ministerio de Salud de Chile SdSP, ., . Guía Clínica AUGÉ: Tratamiento modificador de la Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente. Santiago, Chile: MINSAL; 2014: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/GPC-TTo-Esclerosis-M%C3%BAltiple.pdf>. Accessed November, 2017.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Multiple Sclerosis in adults: management. United Kingdom: NICE; 2014: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186/resources/multiple-sclerosis-in-adults-management-pdf-35109816059077>. Accessed November, 2017.
4. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *Dec 2017*;264(12):2351-2374.
5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Treatment of Patients with Multiple Sclerosis: A Review of Guidelines. Canada: CADTH; 2013: <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/may-2013/RC0436%20MS%20Guidelines%20final.pdf>. Accessed November, 2017.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Canada: CADTH; 2013: https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf. Accessed November, 2017.
7. American Academy of Neurology (AAN). Guideline manuscript for public comment: Evidence-based practice guideline: Disease-modifying Therapies for Multiple Sclerosis. 2016: https://www.aan.com/uploadedFiles/Website_Library_Assets/Documents/2.Clinical_Guidelines/3.Browse_By_Status/4.Guidelines_Under_Development/MS%20DMT%20guideline%20manuscript%20for%20public%20comment%202016-09-09.pdf. Accessed November, 2017.
8. Scolding N, Barnes D, Cader S, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Practical neurology*. Aug 2015;15(4):273-279.
9. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. *Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) National Clinical Guideline Centre, 2014.; 2014.
10. Departamento de Salud de Catalunya. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. Barcelona 2012: http://aguas.gencat.cat/web/.content/minisite/aguas/publicacions/2012/pdf/gpc_esc_lerosis_multiple_aiaqs2012es_completa.pdf. Accessed November, 2017.
11. Diretrizes para o tratamento da esclerose múltipla com drogas imunomoduladoras. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2005;63:892-895.
12. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 201/02: Programa Médico Obligatorio (PMO). https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res_201.php Accessed September, 2017.
13. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegro (S.U.R.). Resolución 400/2016. Argentina, 2016. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=266970> Accessed September, 2017.

14. Uruguay FNdRd. Tratamiento de la esclerosis múltiple con Interferón Beta y el Acetato de Glatiramer. Uruguay2008: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_escmulti_ple.pdf. Accessed November, 2017.
15. Fondo Nacional de Salud de Chile (FONASA). Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente. 2017; <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/beneficiarios/coberturas/auge/patologias/67>. Accessed November, 2017.
16. Ministerio de Salud de Chile. Listado de Prestaciones Específicas. Anexo decreto Régimen de Garantías Explícitas en salud. 2016. http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP_2016_RECTIFICATORIO.pdf. Accessed November, 2017.
17. Ministerio de Salud de Colombia. Plan de beneficios en salud POS pópuli. Natalizumab. 2017; <http://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadomedicamentos.aspx?value=H4slIAAAAAAEAGNgZGBg%2bA8EIBoE2EAMheT8IMz0FtDEyNLtaTS4sLS1JRE27zEksSczKrS3MQkbgDttFp7OAAAA%3d%3d>. Accessed November, 2017.
18. Ministerio de Salud de Colombia. Plan de beneficios en salud POS pópuli. Fingolimod. 2017; <http://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadomedicamentos.aspx?value=H4slIAAAAAAEAGNgZGBg%2bA8EIBoE2EAM%2beT8IMz0FtDYwtztaTS4sLS1JRE27TMvPT8nMzc%2fBRuAEoZpGE3AAAA>. Accessed November, 2017.
19. Ministerio de Salud de Colombia. Plan de beneficios en salud POS pópuli. Glatiramer. 2017; <http://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadomedicamentos.aspx?value=H4slIAAAAAAEAGNgZGBg%2bA8EIBoE2EAM%2beT8IMz0FtDQzMztaTS4sLS1JRE2%2fScxJLMosTc1CJuAFVAnTM3AAAA>. Accessed November, 2017.
20. Ministerio de Salud de Colombia. Plan de beneficios en salud POS pópuli. Interferón beta 1a/1b. 2017; <http://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadoprevio.aspx?value=H4slIAAAAAAEAGNgZGBg%2bA8EIBoE2EAMxZLMgnxbA7Wk0uLC0tSURNvMvJLUorTUovw8VSODpNSSRG4A2E0NgTkAAAA%3d>. Accessed November, 2017.
21. Australian Government DoH, . The Pharmaceutical Benefits Scheme: Teriflunomide. 2017; <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/2898M>. Accessed November, 2017.
22. Australian Government DoH, . The Pharmaceutical Benefits Scheme: Interferon beta 1a. 2017; <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/8403G-8805K-8968B-9332E>. Accessed November, 2017.
23. Australian Government DoH, . The Pharmaceutical Benefits Scheme: Interferon beta 1b. 2017; <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/8101J>. Accessed November, 2017.
24. Australian Government DoH, . The Pharmaceutical Benefits Scheme: Glatiramer acetate. 2017; <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10416F-8726G>. Accessed November, 2017.
25. Australian Government DoH, . The Pharmaceutical Benefits Scheme: Fingolimod. 2017; <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/5262Y>. Accessed November, 2017.
26. Australian Government DoH, . The Pharmaceutical Benefits Scheme: Dimethyl Fumarate. 2017; <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/2896K-2943X-2966D>. Accessed November, 2017.
27. Australian Government DoH, . The Pharmaceutical Benefits Scheme: Natalizumab. 2017; <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/9505G-9624M>. Accessed November, 2017.
28. National Health System England. Clinical Commissioning Policy: Disease Modifying Therapies for Patients with Multiple Sclerosis (MS). England: NHS; 2014:

- <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/10/d04-p-b.pdf>. Accessed November, 2017.
29. Aetna. Multiple Sclerosis. Policy Number: 0264. 2017; http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0264.html. Accessed November, 2017.
30. Ministerio de Salud de Chile SdSP, „. Guía Clínica Esclerosis Múltiple. Santiago, Chile: MINSAL; 2010: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Esclerosis-M%C3%BAltiple.pdf>. Accessed November, 2017.