



GM-CCF-4113-2022
17 de noviembre del 2022

Para: Direcciones Médicas, Servicios de Neurología, Comités Locales de Farmacoterapia y Servicios de Farmacia de Hospitales Nacionales y Hospitales Regionales

De: Comité Central de Farmacoterapia

Asunto: Lineamiento Institucional para el tratamiento farmacológico de esclerosis múltiple

Para lo procedente, la Secretaría Técnica le comunica lo siguiente:

El Comité Central de Farmacoterapia en la sesión 2022-41, celebrada el 12 de octubre del 2022, acordó avalar el Lineamiento Institucional para el tratamiento farmacológico de esclerosis múltiple.

Adicionalmente en la sesión 2022-45, celebrada el 09 de noviembre de 2022, acordó:

1. Solicitar la inclusión en la Lista oficial de Medicamentos, como medicamentos almacenables, con nivel de usuario 2B de:

Fingolimod 0.5 mg (como hidrocloreuro), cápsula: clave RE, para uso exclusivo por especialistas en Neurología para el tratamiento de esclerosis múltiple brote remisión en pacientes con reacciones adversas moderadas-severas o falla terapéutica a interferón beta 1a 30ug

Ocrelizumab 300mg, solución inyectable, frasco ampolla: clave HRE, para uso exclusivo por especialistas en Neurología para el tratamiento de esclerosis múltiple progresiva primaria

2. Solicitar la exclusión de Interferón beta 1b, código 1-10-41-4134, únicamente continuarán en tratamiento con este medicamento, los pacientes que ya iniciaron tratamiento, apegándose a este Lineamiento. **Por lo que se reitera que no se deben iniciar tratamientos con Interferón beta 1b.**

3. Solicitar a Gerencia de Logística la compra centralizada de:

- Siponimod 2 mg, código 1-11-41-0204
- Siponimod 0.25 mg, código 1-11-41-0205
- Ofatumumab 20 mg/ 4 mL, código 1-11-41-41-0212

En el caso de los medicamentos siponimod y ofatumumab, las solicitudes se realizarán mediante el Formulario para solicitud de un medicamento no LOM para tratamiento crónico al Comité Central de Farmacoterapia para su respectiva valoración

Seguidamente se comunica el Lineamiento avalado:



LINEAMIENTO INSTITUCIONAL PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN PACIENTES ADULTOS

Esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por inflamación, destrucción de la mielina en sistema nervioso central y neurodegeneración.

La presentación clínica y progresión de la enfermedad es muy variable, con casos relativamente benignos hasta enfermedades rápidamente progresivas e incapacitantes; puede ser abrupta o insidiosa, con síntomas leves o severos, por lo que algunos pacientes no realizan una consulta médica por meses e incluso años. Además, estos síntomas varían y dependen de la ubicación y severidad de las lesiones en el sistema nervioso central.

1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE BROTE REMISIÓN

Pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple de acuerdo con los Criterios de McDonald 2017 que presentan un cuadro clínico caracterizado por brotes o recaídas y remisión con resolución completa o parcial de los síntomas.

Primera línea:

- Interferón beta 1a IM:
 - 30ug IM, una vez por semana.
 - Se recomienda el uso de analgésicos y/o antipiréticos en los días de tratamiento para mejorar los síntomas.

En caso de reacciones adversas moderadas-severas con terapia de primera línea sin documentarse criterios para falla terapéutica se puede realizar cambio horizontal a:

- Fingolimod 0.5 mg:
 - Dosis a 0.5mg VO cada día.

Previo a inicio de fingolimod 0.5 mg, es necesario realizar minimización de riesgos:

- Realizar un EKG para detectar anomalías de conducción preexistentes. Valorar uso de otros fármacos que reducen frecuencia cardíaca o conducción atrio-ventricular.
- Hemograma y pruebas de función hepática.
- Descartar tuberculosis.
- Identificación de anticuerpos para varicela zóster, en caso de resultados negativos, en caso de no presentar contraindicación, completar esquema de vacunación y posponer inicio de tratamiento 1 mes.
- Esquema de vacunación completo.
- Valorar uso previo o actual de tratamiento antineoplásico, inmunosupresor o inmunomodulador por posible efecto aditivo.
- Valoración oftalmológica, incluyendo OCT.
- Prueba de embarazo negativa en pacientes femeninas.



En caso de contraindicación al uso de fingolimod o si médico prescriptor desea utilizar otro interferón como cambio lateral deberá realizar la solicitud por medio del FORMULARIO PARA SOLICITUD DE UN MEDICAMENTO NO LOM PARA TRATAMIENTO CRÓNICO en la CCCS, debidamente justificado, con el aporte de la evidencia científica de alta calidad y el análisis correspondiente para la valoración del caso por parte del Comité Central de Farmacoterapia.

Segunda línea:

Para terapia de segunda línea se debe de documentar falla terapéutica por medio de la Escala de Río y/o Escala de Río Modificada. **Si no hay adherencia al tratamiento, no se puede documentar falla terapéutica.**

Criterios para falla terapéutica

De acuerdo con la Escala de Río y Escala de Río Modificada, en pacientes con adecuada adherencia al tratamiento, se pueden identificar 5 escenarios para determinar falla terapéutica:

- Escenario 1: ≥ 2 recaídas clínicas en ≤ 12 meses.
- Escenario 2: 1 recaída clínica y ≥ 2 lesiones en T2 nuevas o aumento de su tamaño en ≤ 12 meses.
- Escenario 3:
 - o EDSS basal < 4 , aumento de ≥ 1.5 en ≤ 12 meses.
 - o EDSS basal 4 a 5, aumento de ≥ 1 en ≤ 12 meses.
 - o EDSS ≥ 5 , aumento de ≥ 0.5 en ≤ 12 meses.
- Escenario 4:
 - o 1 recaída clínica o ninguna, pero con ≥ 2 lesiones T2 nuevas o aumento de tamaño en ≥ 12 meses, se debe dar seguimiento y durante este presentar > 1 recaída clínica o ≥ 2 nuevas lesiones T2.
- Escenario 5: ≥ 2 lesiones nuevas en T2 o con aumento de tamaño.

- Fingolimod 0.5 mg:
 - o Dosis a 0.5mg VO cada día.
 - o Es necesario realizar minimización de riesgos descrita previamente.

En caso de haber utilizado fingolimod 0.5 mg como terapia de primera línea o en caso de contraindicación absoluta a uso de fingolimod 0.5 mg como terapia de segunda línea:

- Ofatumumab 20 mg:
 - o Aplicación 20mg SC en semana 0, 1 y 2. A partir de la semana 4, 20mg SC mensualmente.

Previo al inicio de ofatumumab 20 mg, se debe de realizar la minimización de riesgo correspondiente:

- o Serologías por hepatitis B.
- o Cuantificación de inmunoglobulinas.
- o Descartar tuberculosis.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Dirección de Farmacoepidemiología

Teléfono: 2539-0000 ext. 8601

Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

- Esquema de vacunación completo, en caso de aplicación de vacunas con virus vivo o vivo atenuado, esperar al menos 4 semanas previo al inicio de ofatumumab y 2 semanas en caso de vacunas con virus inactivado.
- Prueba de embarazo negativa en pacientes femeninas.

Respecto a vacunación, no se recomienda la aplicación de vacunas vivas o vivas atenuadas durante el tratamiento con ofatumumab 20 mg y luego de la discontinuación, hasta la repleción de células B.

En caso de requerir de tercera línea o posterior, se debe de realizar solicitud por medio de Formulario para solicitud de un medicamento no LOM para tratamiento crónico en la CCCS y adjuntar la evidencia científica debidamente analizada que sustente la solicitud planteada para la valoración del caso por parte del Comité Central de Farmacoterapia.

1.2 ESCLEROSIS MÚLTIPLE BROTE-REMISIÓN – CONDICIONES ESPECIALES.

En el caso de pacientes en condiciones especiales, deseo de embarazo, embarazo, población pediátrica o comorbilidades asociadas a contraindicación a las terapias modificadoras de enfermedad indicadas en este lineamiento, el médico prescriptor debe de realizar la solicitud por medio de FORMULARIO PARA SOLICITUD DE UN MEDICAMENTO NO LOM PARA TRATAMIENTO CRÓNICO en la CCCS y adjuntar la evidencia científica debidamente analizada que sustente la solicitud planteada para la valoración por parte del Comité Central de Farmacoterapia.

2. ESCLEROSIS MÚLTIPLE PROGRESIVA SECUNDARIA con ACTIVIDAD.

Pacientes con esclerosis múltiple brote remisión que presentan cambio en la presentación clínica, con progresión de la enfermedad en ausencia de brotes clínicos que cumple con los criterios diagnósticos para esclerosis múltiple progresiva secundaria y presentan actividad.

Los criterios para diagnóstico de esclerosis múltiple progresiva secundarias son*:

- Progresión de discapacidad por 1 punto de EDSS en pacientes con EDSS ≤ 5.5 o 0.5 si EDSS ≥ 6 en ausencia de recaída.
- EDSS mínimo de 4.
- FS piramidal 2.
- Progresión confirmada en ≤ 3 meses, incluyendo confirmación dentro del principal FS.

* Lorscheider et al; 2016.

Actividad definida como:

- Actividad clínica: recaídas, episodios agudos o subagudos con nueva disfunción neurológico o aumento de esta, con recuperación total o parcial en ausencia de fiebre o infección.
- Actividad por imagen: nueva o crecimiento de lesión hiperintensa en T2 o presencia de hiperintensidad captante de contraste en T1.

Primera línea:

- Siponimod:
 - Titulación día 1 a 5:



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Dirección de Farmacoepidemiología

Teléfono: 2539-0000 ext. 8601

Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

Día 1	0.25mg	1x0.25mg
Día 2	0.25mg	1x0.25mg
Día 3	0.50mg	2x0.25mg
Día 4	0.75mg	3x0.25mg
Día 5	1.25mg	5x0.25mg

- A partir del día 6, terapia de mantenimiento: 2mg VO cada día.

En caso de identificación CYP 2C9 genotipo *1/*3 y *2/*3, la titulación se realiza de la siguiente forma:

Titulación día 1 a 4:

Día 1	0.25mg	1x0.25mg
Día 2	0.25mg	1x0.25mg
Día 3	0.50mg	2x0.25mg
Día 4	0.75mg	3x0.25mg

A partir del día 5, terapia de mantenimiento: 1mg VO cada día

En caso de identificación del CYP 2C9 *3/*3 el uso de siponimod se encuentra contraindicado.

Previo a inicio de siponimod, se debe realizar la minimización de riesgo correspondiente:

- Determinación del genotipo del citocromo 2C9.
- Hemograma y pruebas de función hepática.
- Realizar un EKG para detectar anomalías de conducción preexistentes. Valorar uso de otros fármacos que reducen frecuencia cardíaca o conducción atrioventricular.
- Identificación de anticuerpos para varicela zóster, en caso de resultados negativos y no presentar contraindicación, completar esquema de vacunación.
- Descartar tuberculosis.
- Valoración oftálmica, incluyendo OCT.
- Valorar uso previo o actual de tratamiento antineoplásico, inmunosupresor o inmunomodulador por posible efecto aditivo.
- Prueba de embarazo en pacientes femeninas.

No se dispone de evidencia científica que apoye terapias de segunda línea en pacientes con esclerosis múltiple progresiva secundaria posterior al uso de siponimod.

En caso de requerir terapia posterior o en caso de contraindicación a siponimod, se debe de realizar solicitud por medio de FORMULARIO PARA SOLICITUD DE UN MEDICAMENTO NO LOM PARA TRATAMIENTO CRÓNICO en la CCCS y adjuntar la evidencia científica debidamente analizada que sustente la solicitud planteada para la valoración del caso por parte del Comité Central de Farmacoterapia.

3. ESCLEROSIS MÚLTIPLE PROGRESIVA PRIMARIA.



Se entiende como pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva aquellos pacientes que cumplen con los criterios de McDonald 2017 para esta patología.

Criterio de McDonald 2017 para el diagnóstico de esclerosis múltiple en pacientes con curso de la enfermedad caracterizado por progresión desde el debut (esclerosis múltiple primaria progresiva):

Esclerosis múltiple primaria progresiva puede ser diagnosticado en pacientes con:

- 1 año de discapacidad progresiva (determinado retrospectiva o prospectivamente)

Y dos de los siguientes criterios:

- ≥ 1 lesiones T2 hiperintensa características de esclerosis múltiple en 1 o más de las siguientes regiones cerebrales: periventricular, cortical o juxtacortical, o infratentorial.
- ≥ 2 lesiones T-2 hiperintensas en médula espinal.
- Presencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo.

Primera línea: ocrelizumab 300 mg

- Dosis inicial:
 - Infusión 1: 300mg.
 - Infusión 2 (**a las dos semanas de la infusión 1**): 300mg.
- Dosis subsecuentes, a los 6 meses desde primera infusión y luego cada 6 meses:
 - Opción 1: infusión IV, 600mg en 500mL.
Velocidad infusión inicial: 40mL/h.
Aumento de 40mL/h por hora cada 30 minutos.
Máximo 200mL/h.
Duración de 3.5 horas o más.
 - Opción 2: infusión IV, 600mg en 500mL.
En caso de no reacciones infusionales serias con infusiones previas de ocrelizumab 300 mg.
Velocidad de infusión inicial: 100mL/h por los primeros 15min.
Aumentar a 200mL/h por los siguientes 15min.
Aumentar a 250mL/h por los siguientes 30min
Aumentar a 300mL/h por el tiempo remanente
Duración 2h o más.
Una vez finalizada la infusión, se debe de observar al paciente al menos por 1h.

Previo al inicio de ocrelizumab 300 mg, se debe de realizar la minimización de riesgo correspondiente:

- Hemograma y pruebas de función hepática.
- ⊖ Descartar tuberculosis
- Serologías por hepatitis B.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Dirección de Farmacoepidemiología

Teléfono: 2539-0000 ext. 8601

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

- Cuantificación de inmunoglobulinas.
- Esquema de vacunación completo, en caso de aplicación de vacunas con virus vivo o vivo atenuado, esperar al menos 4 semanas previo al inicio de ocrelizumab y 2 semanas en caso de vacunas con virus inactivado.
- Prueba de embarazo negativa en pacientes femeninas.

Respecto a vacunación, no se recomienda la aplicación de vacunas vivas o vivas atenuadas durante el tratamiento con ocrelizumab 300 mg y luego de la discontinuación, hasta la repleción de células B.

No se dispone de evidencia científica que apoye terapias de segunda línea en pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria posterior al uso de ocrelizumab 300 mg.

En caso de requerir terapia posterior o en caso de contraindicación a ocrelizumab, se debe de valorar solicitud por medio de FORMULARIO PARA SOLICITUD DE UN MEDICAMENTO NO LOM PARA TRATAMIENTO CRÓNICO en la CCCS y adjuntar la evidencia científica debidamente analizada que sustente la solicitud planteada para la valoración del caso por parte del Comité Central de Farmacoterapia.

El uso excepcional para otras condiciones no descritas en este protocolo requiere aprobación individualizada por parte del Comité Central de Farmacoterapia (CCF); el médico prescriptor debe exponer su solicitud justificada mediante el formulario de solicitud para tratamiento crónico no LOM, la gestión debe acoger la normativa y procedimientos institucionales vigentes.

La realización de la determinación del genotipo del citocromo 2C9, necesaria como parte de la minimización de riesgos para el uso de siponimod será realizada por el Laboratorio Clínico del Hospital Nacional de Niños de forma mensual y se estima estará disponible dos meses posteriores a la comunicación del aval de este lineamiento institucional

Las consultas relacionadas pueden ser remitidas a los correos: gm_df_amt@ccss.sa.cr y ccfarmaco@ccss.sa.cr

Atentamente,

COMITÉ CENTRAL DE FARMACOTERAPIA

Dra. Paola Vásquez Barquero
Secretaría Técnica

OPVB/mjga
Cc: Archivo