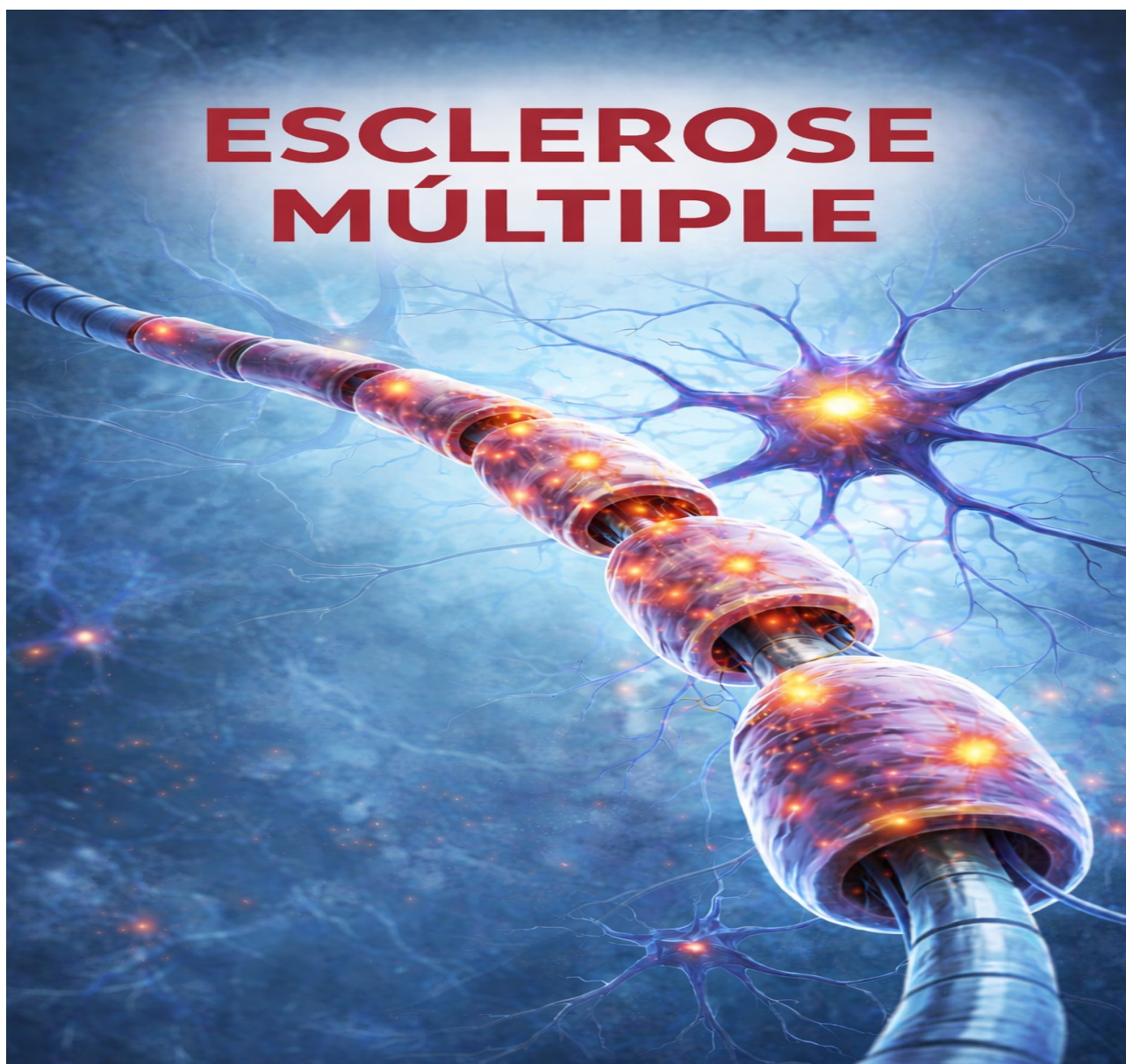


ANEXO I

PROTOCOLO DE TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLE



Editado por:

Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade. Servizo Galego de Saúde
Dirección Xeral de Asistencia Sanitaria. Subdirección Xeral de Farmacia

Lugar: Santiago de Compostela

Ano: 2026

Edición: 01

Foto portada: Imagen generada con IA (ChatGPT-5.3 de OpenAI)

Aprobado por:

Alfredo José Silva Tojo. Director xeral de Asistencia Sanitaria. Servizo Galego de Saúde

Coordinación:

María Sevilla Ortiz. Farmacéutica do Servizo de Uso Racional do Medicamento e Atención Farmacéutica. Subdirección Xeral de Farmacia. Dirección Xeral de Asistencia Sanitaria.

Autoría:

Marta Luisa Aguado Valcárcel. Facultativo especialista en Neuroloxía. Área Sanitaria de Vigo.

Eva Costa Arpín. Facultativo especialista en Neuroloxía. Área Sanitaria de Ferrol.

Lola Haro Martín. Facultativo especialista en Farmacia Hospitalaria. Área Sanitaria de Ourense, Verín e O Barco de Valdeorras.

Carmen Lema Devesa. Facultativo especialista en Neuroloxía. Área Sanitaria da Coruña e Cee.

Francisco Javier López González. Facultativo especialista en Neuroloxía. Área Sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza.

Inmaculada López Rodríguez. Facultativo especialista en Farmacia Hospitalaria. Área Sanitaria de Lugo, A Mariña e Monforte de Lemos.

Agustín Martínez Pérez-Balsa. Facultativo especialista en Neuroloxía. Área Sanitaria de Lugo, A Mariña e Monforte de Lemos.

Jose María Prieto González. Facultativo especialista en Neuroloxía. Área Sanitaria de Santiago e Barbanza.

Ana Rodríguez Regal. Facultativo especialista en Neuroloxía. Área Sanitaria de Pontevedra e O Salnés.

María Rodríguez Rodríguez. Facultativo especialista en Neuroloxía. Área Sanitaria Lugo, A Mariña e Monforte de Lemos.

María Sevilla Ortiz. Farmacéutica do Servizo de Uso Racional do Medicamento e Atención Farmacéutica. Subdirección Xeral de Farmacia. Dirección Xeral de Asistencia Sanitaria.

Mónica Suárez Berea. Facultativo especialista en Farmacia Hospitalaria. Área Sanitaria de Santiago e Cee.

Jose Ramón Vizoso Hermida. Facultativo especialista en Farmacia Hospitalaria. Área Sanitaria da Coruña e Cee.

ÍNDICE

Introdución.....	4
Diagnóstico recente de esclerose múltiple.....	6
Definición.....	6
Factores de mal pronóstico.....	6
Tratamentos.....	7
Formas progresivas de esclerose múltiple.....	8
Confirmación.....	8
Tratamentos.....	8
Criterios para non administrar tratamentos modificadores da enfermidade.....	9
Criterios de retirada dun tratamento modificador da enfermidade.....	12
Criterios para cambiar o fármaco cando hai fallo de tratamento previo.....	14
Embarazo.....	15
Retratamentos.....	16
Recomendación de períodos de lavado.....	17
Bibliografía.....	18

INTRODUCCIÓN

Contexto terapéutico actual

Pasaron máis de 20 anos desde a aprobación do primeiro tratamento para a esclerose múltiple (EM) e, desde entón, apareceron novos medicamentos que modificaron o manexo e o tratamento da enfermidade.

Este aumento do arsenal terapéutico ofrece a posibilidade de individualizar os tratamentos e de que o paciente forme parte do proceso da súa elección, amosando as súas preferencias unha vez que o neurólogo, logo de analizar as alternativas que mellor se adaptan ás súas circunstancias, lle presente os riscos e os beneficios das opcións dispoñibles¹.

Esta realidade implica unha actualización dos protocolos dispoñibles no Servizo Galego de Saúde para adecualos ao contexto actual, segundo a evidencia xerada nos últimos anos, e intentar posicionar os tratamentos con base na súa eficiencia e na situación clínica do paciente.

Dentro da situación clínica do paciente haberá que considerar os gromos sufridos, a carga lesional, o grao de discapacidade, a presenza ou ausencia de factores de mal pronóstico que favorezan a aparición de novos gromos ou o desenvolvemento da discapacidade e comorbilidades.

Para determinar a eficiencia, haberá que ter en conta a súa eficacia. Esta, medida segundo a capacidade que teñen de reducir a taxa anual de gromos, cataloga os tratamentos modificadores da enfermidade (TME) en baixa, moderada e alta eficacia, de forma que o concepto de primeira e segunda liña pasa a un segundo plano².

Clasificación da esclerose múltiple

A EM é unha enfermidade do sistema nervioso central (SNC) de carácter inflamatorio, desmielinizante e neurodaxenerativo que se clasifica en³:

- EM recorrente-remitente (EMRR)
- EM secundaria progresiva (EMSP)
- EM primaria progresiva (EMPP)

A enfermidade cursa con períodos de presenza/ausencia de actividade, clínica e/ou radiolóxica, así como progresión da discapacidade.

Obxectivos da terapia



DIAGNÓSTICO RECENTE DE ESCLEROSE MÚLTIPLE

A decisión sobre que tratamento elixir ante un diagnóstico recente de EM debe basearse en se o inicio é ou non rápido e agresivo, así como en se hai presenza ou non de factores de mal pronóstico.

Definición

Aínda que non hai consenso sobre que se considera un inicio rápido e agresivo, este pode definirse como⁴:

1. Presenza de dous ou máis gromos discapacitantes (intensidade suficiente para precisar a administración de corticoides) nos últimos 12 meses.

2. Presenza dun gromo nos últimos 12 meses e un ou máis dos seguintes:

2.1. Gromo de intensidade severa ou moi discapacitante.

2.2. Gromo con remisión incompleta con repercusión funcional.

2.3. Incremento da escala expandida do estado de discapacidade (EDSS) secundaria a gromos ≥ 2 puntos con respecto ao do ano anterior.

3. Presenza dun gromo nos últimos 12 meses e dous ou máis dos seguintes:

3.1. ≥ 2 lesións realizadas con Gd.

3.2. Lesións con topografía infratentorial ou medular.

3.3. >9 lesións en T2.

3.4. Aparición de novas lesións en T2 (≥ 3 lesións) ou realizadas con contraste (≥ 2 lesións) nunha RM de seguimento no último ano.

Factores de mal pronóstico

En canto aos factores de mal pronóstico, poden dividirse en^{4,5,6}:

a) Demográficos:

- Idade > 40 anos
- Sexo masculino
- Etnia afroamericana

b) Clínicos relativos a EM:

- Inicio multifocal
- Afectación sistema eferente (motor/cerebelosa)

- Alta taxa de gromos nos primeiros dous anos
- Intervalo de tempo curto entre o primeiro e o segundo gromo
- Recuperación escasa ou nula tras unha recaída
- Elevada puntuación EDSS ao inicio
- Acadar un EDSS = 4 nos cinco primeiros anos
- Gromo medular, cerebeloso ou troncoencefálico
- Deterioración cognitiva
- Formas progresivas

c) Radiolóxicos:

- Atrofia cerebral
- Alta carga lesional en T2
- Lesións realzadas con gadolinio (Gd)
- Lesións medulares e infratentoriais

d) Bioquímicos:

- Valores persistentemente elevados de neurofilamentos (NfL) e/ou proteína ácida fibrilar glial (GFAP)

É necesario especificar os valores de dúas determinacións previas para ver a evolución, así como os puntos de corte do test utilizado. No caso dos NfL, sería recomendable achegar o valor de z-score.

Tratamentos

Tratamentos recomendados en función de fenotipo da enfermidade e das características do paciente^{5,7,8,9}:

EMRR de inicio non agresivo		EMRR de inicio rápido e agresivo
Sen factores de mal pronóstico	Con factores de mal pronóstico	
Interferóns beta	Dimetilfumarato	Fingolimod
Acetato de glatirámero	Ozanimod	Natalizumab
Teriflunomida	Ponesimod	Alemtuzumab**
Dimetilfumarato	Fingolimod	Ocrelizumab
Fumarato de diroximel*	Cladribina	Ofatumumab
Ozanimod	Anti-CD20	Ublituximab
Ponesimod	Natalizumab	Cladribina

*Se existe intolerancia dixestiva ao dimetilfumarato e tras polo menos 5 semanas de tratamento.

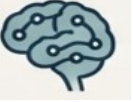
**Se non son adecuadas outras alternativas.

Na selección dun fármaco debe terse en conta a estratexia global do tratamento: se o inicio é ou non rápido e agresivo, factores de mal pronóstico, perfil individual do paciente, así como a **eficiencia** das diversas alternativas dispoñibles.

Para mellorar a eficiencia e contribuír á sostibilidade do sistema, **deberá priorizarse o uso de biosimilares e xenéricos.**

FORMAS PROGRESIVAS DE ESCLEROSE MÚLTIPLE

Confirmación

	Empeoramento en medidas de discapacidade (EDSS) e/ou
	Exploración funcional das extremidades inferiores (T25FW; un empeoramento dun 20 % sería suficiente para diagnosticar progresión) e/ou
	Exploración conxunta das extremidades inferiores e superiores (T25FW e 9HPT) mais cognición (SDMT ou outros).

Enténdese como empeoramento da EDSS:

- Aumento desde o inicio na puntuación EDSS de 1,0 ou máis puntos (se a puntuación inicial era de $\leq 5,0$).
- Aumento desde o inicio na puntuación EDSS de 0,5 ou máis puntos (se a puntuación inicial era de $> 5,0$).

Tratamentos

Para o tratamento das formas progresivas só se dispón de tres opcións: ocrelizumab, INF beta 1b e siponimod.

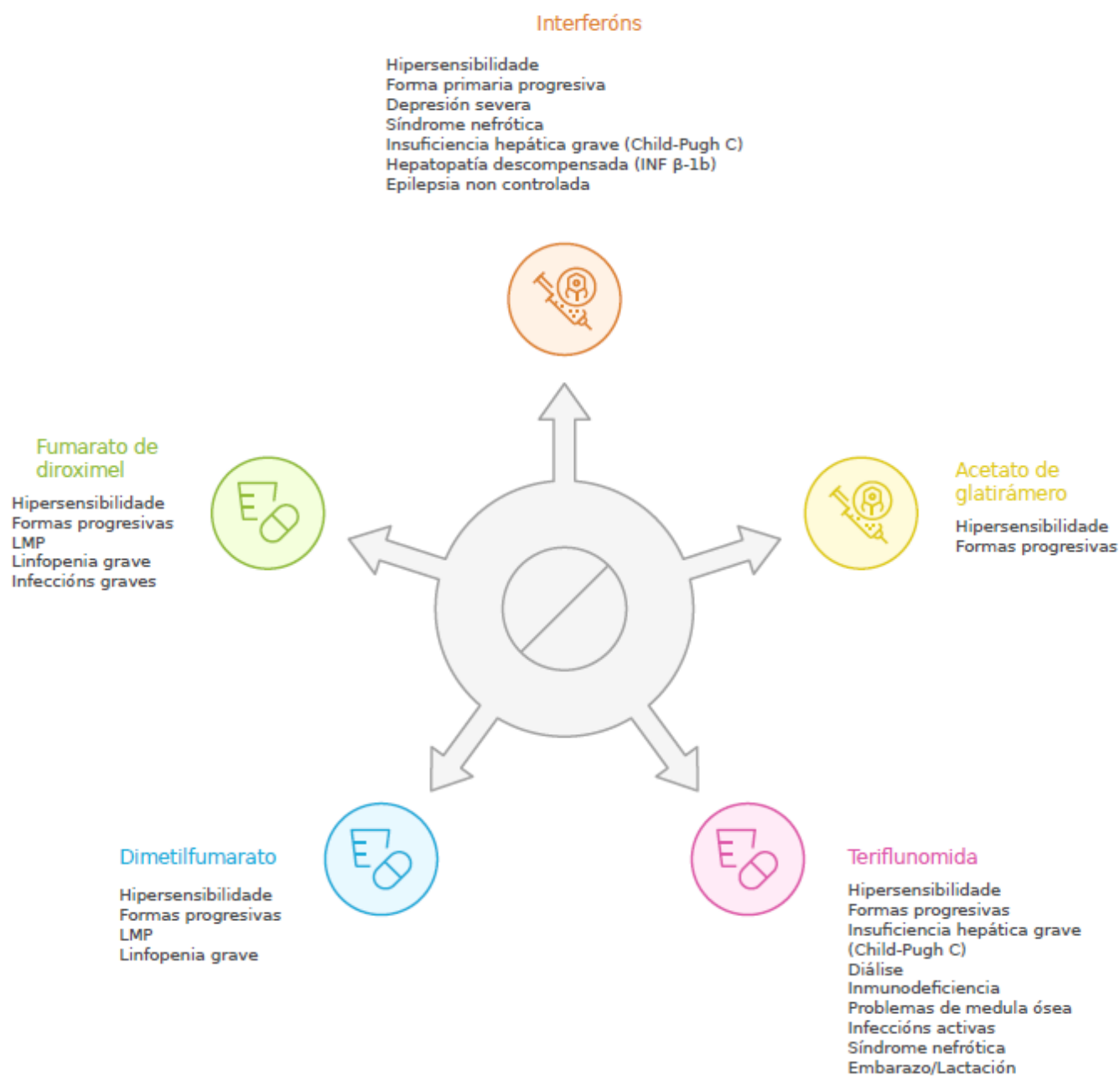


Criterios de tratamento das formas progresivas:

EMPP	EMSP
 Ocrelizumab: ✓ Presenza de actividade inflamatoria definida por criterios clínicos, radiolóxicos ou de laboratorio. ✓ Idade ≤ 55 anos ✓ EDSS entre 3 y 6,5 ✓ Duración da enfermidade: a) < 10 anos se a EDSS ≤ 5. b) < 15 anos se a EDSS $\leq 5,5$.	 Interferón beta 1b: ✓ Enfermidade activa definida por gromos.  Siponimod: ✓ EDSS ≥ 4 con evidencia de progresión nos 2 anos previos: • Incremento ≥ 1 punto se a EDSS $\leq 5,5$. • Incremento $\geq 0,5$ puntos se a EDSS ≥ 6. ✓ Enfermidade activa demostrada por presentar polo menos 1 gromo nos 2 anos previos e/ou actividade inflamatoria en RM.  ✓ Determinación de xenotipo CYP2C9. 

CRITERIOS PARA NON ADMINISTRAR TRATAMENTOS MODIFICADORES DA ENFERMIDADE

1.- Interferóns, acetato de glatirámero, teriflunomida e fumaratos:



LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva

2.- Moduladores dos receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P):

Ozanimod, ponesimod, fingolimod e siponimod		
Hipersensibilidade ao principio activo ou a algún dos excipientes		
Estado de inmunodeficiencia		
Pacientes que nos últimos 6 meses presentaron infarto agudo de miocardio (IAM), anxina inestable, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada que require hospitalización ou insuficiencia cardíaca de clase III/IV segundo a NYHA		
Pacientes con antecedentes ou presenza de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grao tipo II, bloqueo AV de terceiro grao ou síndrome de disfunción sinusal (agás se teñen marcapasos operativos)		
Infeccións activas graves ou crónicas (hepatite, tuberculose)		
Neoplasias malignas activas		
Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)		
Pacientes que reciban fototerapia ou fotoquimioterapia		
Embarazo		
Fracaso a outro S1P		
Especificacións		
Fingolimod	Siponimod	Ponesimod
- Risco elevado de infeccións oportunistas (incluídos inmunocomprometidos por tratamentos actuais ou previos) - Arritmias graves que requiran antiarrítmicos clase Ia ou III - Intervalo QTc basal ≥ 500 mseg - Uveíte ou maculopatías	- Homocigoto para o xenotipo CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (metabolizador pobre) - Antecedente de bradicardia sintomática ou síncope recorrente - Hipertensión non controlada - Apnea do sono grave non tratada - Uso de antiarrítmicos clase Ia ou III ou fármacos que reduzan a frecuencia cardíaca (digoxina, ivabradina)	Insuficiencia hepática Child-Pugh B

3.- Anticorpos monoclonais:

Alemtuzumab, natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab e ublituximab
Hipersensibilidade ao principio activo ou a algún dos excipientes
Formas progresivas (agás ocrelizumab para EMPP)
Infección activa polo virus da hepatitis B (VHB)

Infeccións activas graves	
Neoplasias malignas activas	
Situación de inmunodepresión grave	
Seroloxía positiva ou portador de VHB sen tratamento adecuado	
Especificacións	
Alemtuzumab	Natalizumab
- Hipertensión arterial non controlada - Antecedentes de disección arterial, cervicocefálica, ictus, anxina de peito ou IAM - Coagulopatía con tratamento antiagregante/anticoagulante - Enfermidades autoinmunes concomitantes	- Combinación con outros TME

4.- Cladribina:

Hipersensibilidade ao principio activo ou a algún dos excipientes
Formas progresivas
Infección crónica activa (VHB, VHC, tuberculose)
Infeccións activas graves
Neoplasias malignas activas
Inmunocomprometidos por tratamentos actuais ou previos
Insuficiencia renal moderada/grave
Embarazo

CRITERIOS DE RETIRADA DUN TRATAMENTO MODIFICADOR DA ENFERMIDADE

Os motivos xerais para o cesamento do tratamento inclúen reaccións anafilácticas, efectos adversos limitantes e resposta subóptima ou fallo terapéutico.

Os criterios específicos detállanse a continuación:

1.- Interferóns, acetato de glatirámico, teriflunomida e fumaratos:

Medicamento	Epilepsia non controlada	Dano hepático significativo	↑ Encimas hepáticas > 3 x LSN	↑ Bilirrubina ≥ 2 x LSN	Embarazo	Sinais de LMP	Linfopenia grave prolongada*	Infeccións graves
Interferóns	×							
Acetato de glatirámico		×						
Teriflunomida			×		×			
Dimetilfumarato			×	×		×	×	
Fumarato de diroximel			×	×		×	×	×

LSN: límite superior da normalidade

*Linfopenia grave prolongada (recontos < $0,5 \times 10^9/l$) durante máis de 6 meses.

2.- Moduladores dos receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P):

	Ozasimod	Ponesimod	Fingolimob	Siponimod
Neoplasias malignas	×	×	×	×
Dano hepático significativo*		×		
↑ Encimas hepáticas > 5 x LSN	×	×	×	×
Embarazo	×	×	×	×
Sinais de LMP	×	×	×	×
Sospeita de reaccións oportunistas	×	×	×	×
Infeccións graves	×	×	×	×
Reconto absoluto de linfocitos < $0,2 \times 10^9/l$	×	×	×	×
Edema macular	×	×	×	×
Sospeita de síndrome de encefalopatía posterior reversible		×	×	
Diagnóstico de meninxite criptocócica ou sospeita de linfoma			×	

*↑ Encimas hepáticas > 3 x LSN e/ou ↑ bilirrubina ≥ 2 x LSN

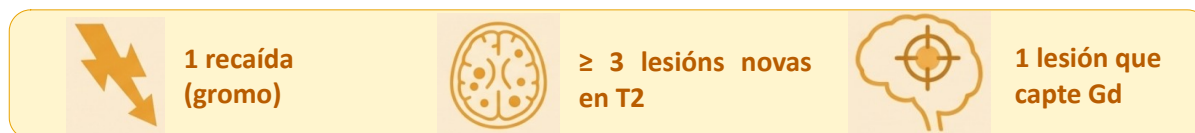
3.- Anticorpos monoclonais e cladribina:

Medicamento	Reaccións relacionadas coa administración potencialmente mortais ou incapacitantes	Lactación	Embarazo	Sinais de LMP	Transformación a formas progresivas
Alemtuzumab	×	×		×	×
Natalizumab	×	×		×	×
Ocrelizumab	×	×		×	×
Ofatumumab	×	×		×	×
Ublituximab	×	×		×	×
Cladribina	×		×		×

CRITERIOS PARA CAMBIAR DE FÁRMACO CANDO HAI FALLO DE TRATAMIENTO PREVIO

Que define o fallo de tratamento previo?

Considérase que o tratamento previo fallou se no último ano se produce algunha das seguintes circunstancias:



a) Anti-CD20, natalizumab, fingolimod e cladribina:

Pacientes que non responden, polo menos, a un tratamento modificador da enfermidade.

b) Interferóns, acetato de glatirámero, dimetilfumarato, fumarato de diroximel, teriflunomida, ozanimod e ponesimod:

Pacientes con EMR que non responden ao tratamento previo e onde non se considere empregar un fármaco de maior eficacia.

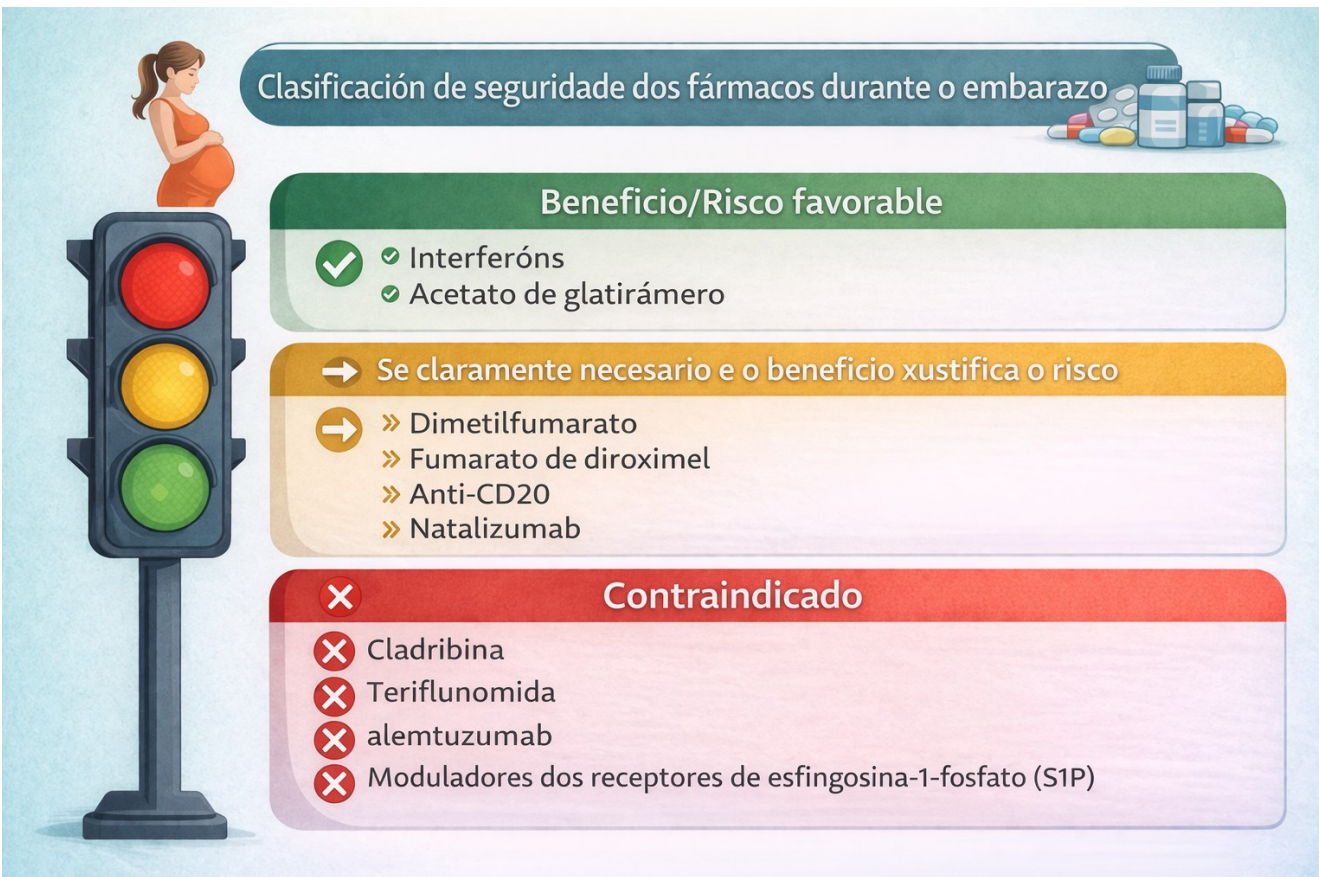
c) Alemtuzumab:

Pacientes que non responden a un curso completo e axeitado con inmunomoduladores con, polo menos:

- Unha recidiva durante o ano anterior mentres recibían tratamento e
- Nove lesións en T2 ou unha lesión que capte Gd en RM.

EMBARAZO

A clasificación de seguridade dos fármacos do tratamento da EM durante o embarazo é a seguinte^{10,11,12,13}:



Clasificación de seguridade dos fármacos durante o embarazo

Beneficio/Risco favorable

- ✓ Interferóns
- ✓ Acetato de glatirámero

→ Se claramente necesario e o beneficio xustifica o risco

- » Dimetilfumarato
- » Fumarato de diroximel
- » Anti-CD20
- » Natalizumab

Contraindicado

- ✗ Cladribina
- ✗ Teriflunomida
- ✗ alemtuzumab
- ✗ Moduladores dos receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P)

RETRATAMENTOS

Alemtuzumab^{14,15,16}

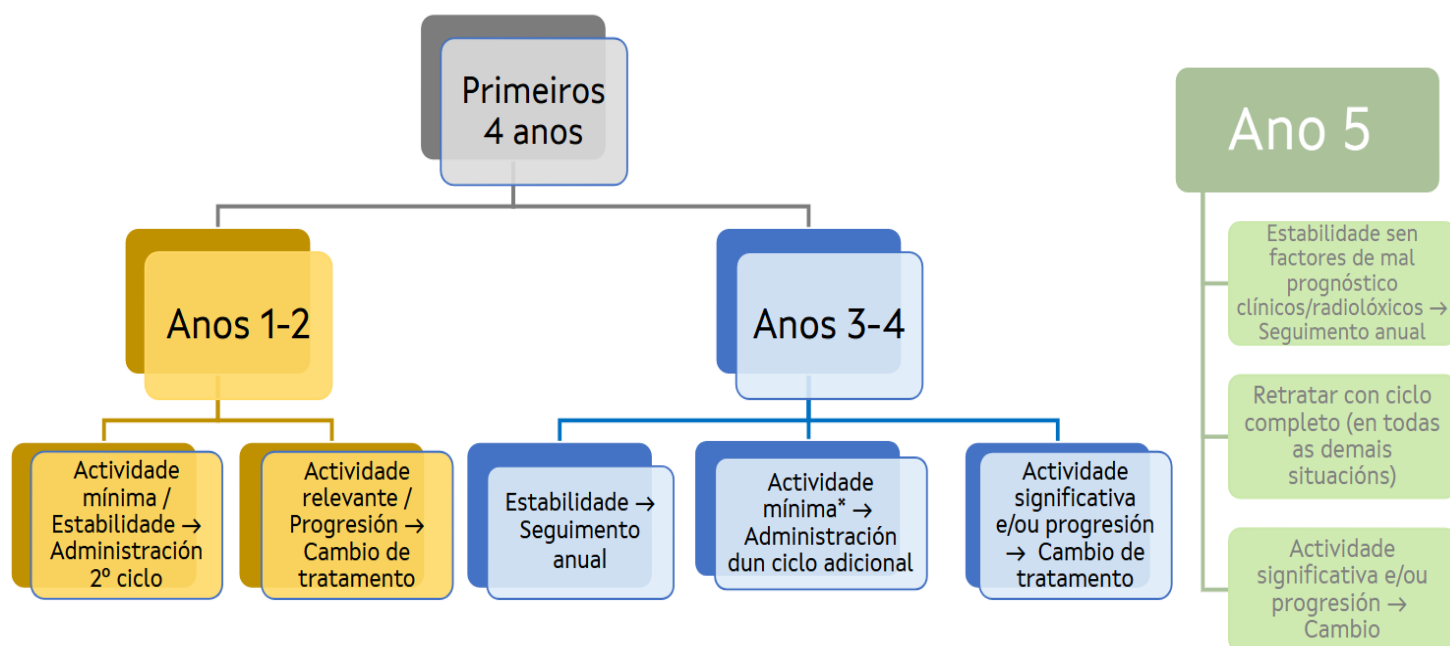
Nova administración tras 12 meses ou máis desde a última dose.

Candidatos: Pacientes con actividade clínica e/ou radiolóxica

Pauta: Administración dun único ciclo adicional

Cladribina^{17,18,19,20}

A continuación móstrase o algoritmo de retratamento para a cladribina:



1. Actividade mínima: sen gromos, pero < 3 lesións novas.

* Considerarase o factor de evolución da enfermidade se hai elevación significativa e persistente dos valores de Nfl en 6 meses.

2. Actividade relevante: gromo sen recuperación ou aparición ≥ 3 lesións novas e/ou ≥ 1 captante de Gd e/ou $\uparrow$ de lesións.

3. Actividade significativa: ≥ 1 gromo e/ou ≥ 3 lesións novas e/ou ≥ 1 captante de Gd.

4. Progresión:

EDSS = 0 $\rightarrow \uparrow$ 1,5 puntos

EDSS $\leq 5 \rightarrow \uparrow$ 1 punto

EDSS > 5 $\rightarrow \uparrow$ 0,5 puntos

RECOMENDACIÓN DE PERÍODOS DE LAVADO^{13,21}



 Fármaco	 Tempo desde a suspensión	 Condición
Ocrelizumab	6-12 meses	Niveis de linfocitos ≥ 800 células/mm³ antes de iniciar o novo fármaco
Teriflunomida*	Mínimo de 3,5 meses	
Cladribina	3-6 meses	
Alemtuzumab**	4 meses	
Fingolimod***	6 semanas	
Natalizumab***	12 semanas	



Teriflunomida*: posibilidade de realizar unha eliminación acelerada para acadar niveis < 0,02 mg/l mediante colestiramina (8 g/3 veces ao día durante 11 días ou 4 g/3 veces ao día se hai mala tolerancia) ou carbón activado (50 g cada 12 horas durante 11 días).



Alemtuzumab**: non se recomenda iniciar outro tratamento inmunosupresor.



Risco de rebote***: en pacientes con fingolimod ou natalizumab, para previr o risco de rebote, o período de lavado podería acurtarse a 4-8 semanas sen necesidade de acadar o recuento linfocitario obxectivo, agás se existe linfopenia persistente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montalban X., Gold R., Thompson A.J. et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2018; 25: 215-237. <https://doi.org/10.1111/ene.13536>
2. Barboza A., Correale J., Alonso R. et al. Estrategia de manejo de terapias de alta eficacia para esclerosis múltiple en la práctica clínica. *Neurol Arg* 2023; 15(2): 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2023.03.001>
3. Meca Lallana J.E, Martínez Yélamos S, Eichau S et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el tratamiento de la esclerosis múltiple y manejo holístico del paciente 2023. *Neurología* 2024; 39: 196-208. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.06.001>
4. Guía para el manejo de pacientes con esclerosis múltiple. Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan y Hospital General de Tomelloso. 2019 Disponible en [fhttps://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/images/stories/recursos/recursos/protocolo_neurologia/gua_esclerosis_mltiple_farmacia_neuro_completa.pdf](https://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/images/stories/recursos/recursos/protocolo_neurologia/gua_esclerosis_mltiple_farmacia_neuro_completa.pdf)
5. Correa Díaz E.P., Jácome Sánchez E., Torres Herran G. et al. Factores pronóstico de la esclerosis múltiple. *Rev Ecuat. Neurol.* 2018; 27(1). Disponible en <http://scielo.senescyt.gob.ec/pdf/rneuro/v27n1/2631-2581-rneuro-27-01-00062.pdf>
6. Monreal E., Fernández-Velasco J. I., Álvarez-Lafuente R., Sainz de la Maza S., García-Sánchez M. I., Llufríu S., et al. Serum biomarkers at disease onset for personalized therapy in multiple sclerosis. *Brain* 2024; 147 (12): 4084–4093. <https://doi.org/10.1093/brain/awae260>
7. Servizo Galego de Saúde (SERGAS). Comisión Autonómica Central de Farmacia y Terapéutica [Internet]. Santiago de Compostela: SERGAS; [citado 2026 abr 1]. Disponible en <https://www.sergas.gal/Asistencia-sanitaria/SISTEMA-NERVIOSO-CENTRAL>
8. Darwin R., Cruz A., Rojas E. et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de esclerosis múltiple en adultos. *Rev Neuropsiquiatr.* 2019; 82(4):242-257. <https://doi.org/10.20453/rnp.v82i4.3646>
9. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2023. Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2023 [consultado 2024 dic 04]. Disponible en [GuiaEsclerosis_2023web.pdf](#)
10. Graham EL, Bove R, Costello K, Crayton H, Jacobs DA, Shah S, et al. Practical Considerations for Managing Pregnancy in Patients With Multiple Sclerosis: Dispelling the Myths. *Neurol Clin Pract.* 2024; 14(2):e200253. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200253
11. Wang Y., Wang J., Feng J. Multiple sclerosis and pregnancy: Pathogenesis, influencing factors, and treatment options. *Autoimmun Rev.* 2023 Nov;22(11):103449. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103449
12. Varytė G, Zakarevičienė J, Ramašauskaitė D et al. Pregnancy and Multiple Sclerosis: An Update on the Disease Modifying Treatment Strategy and a Review of Pregnancy's Impact on Disease Activity. *Medicina* 2020; 56(2):49. doi: 10.3390/medicina56020049
13. Payero García M., Díaz Ruíz P., López González A. et al. Atención farmacéutica en esclerosis múltiple (MAPEX). [Internet]. Madrid: SEFH; 2019. Disponible en <https://www.sefh.es/mapex/documentos/pacientes-esclerosis-multiple.pdf>
14. Ziemssen T., Bass A.D., Berkovich R., et al. Efficacy and Safety of Alemtuzumab Through 9 Years of Follow-up in Patients with Highly Active Disease: Post Hoc Analysis of CARE-MS I and II Patients in the TOPAZ Extension Study. *CNS Drugs* 2020; 34: 973–988 <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00749-x>

15. Meca Lallana J.E., Fernández Prada M., García Vázquez E. *et al.* Consenso de expertos sobre el uso de alemtuzumab en la práctica clínica diaria en España. *Neurología* 2022; 37: 615-630. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.11.003>
16. Coles A. J., Cohen J.A., Fox E.J. *et al.* Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up. Efficacy and safety findings. *Neurology* 2017; 89 (11): 1117-1126. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004354>
17. Meca Lallana V., García Domínguez J.M., López Ruíz R. *et al.* Expert-Agreed Practical Recommendations on the Use of Cladribine. *Neurol Ther* 2022; 11: 1475-1488. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00394-0>
18. Allen Philbey K., De Trane S., MacDougall A. *et al.* Disease activity 4,5 years after starting cladribine: experience in 264 patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2023; 16: 1-2. [doi:10.1177/17562864231200627](https://doi.org/10.1177/17562864231200627)
19. Kowarik M.C., Ernst M., Woitschach L. *et al.* Real-world therapy management of patients with multiple sclerosis receiving cladribine tablets beyond year 4 – Results from a German cladribine cohort. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2024; 88: 105704. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105704>
20. Habek M., Drulovic J., Jacob G.B. *et al.* Treatment with Cladribine Tablets Beyond Year 4: A Position Statement by Southeast European Multiple Sclerosis Centers. *Neurol Ther* 2023; 12:25–37 <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00422-z>
21. Plascencia Álvarez N.I. Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2023; 51(2): 62-66. <https://dx.doi.org/10.35366/113409>

