



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

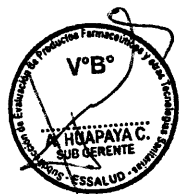
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – VERSIÓN CORTA
N.º 002-DETS-IETSI-2023**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE CLADTRIBINA PARA EL MANEJO DE
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE
REMITENTE RECURRENTE**



Documento elaborado según Manual de Evaluación de Tecnologías Sanitarias -
Versión Corta, aprobado mediante Resolución Ministerial N° 112-2022/MINSA.



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**



Junio, 2023



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

Dr. Juan Alberto Santillana Callirgos

Director

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

Dra. Estela Yajaira Malaver Meza

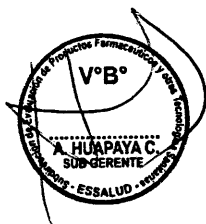
Gerente

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Dr. Alejandro Hector Huapaya Cabrera

Subgerente

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Evaluadores

Darwin del Castillo Fernández¹

Revisores:

Paola Andrea Rivera Ramirez¹

Rubén Arturo Aguirre Ipenza²

Estela Yajaira Malaver Meza²

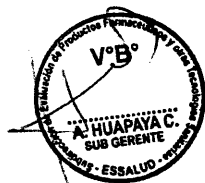
¹ Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

² Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de Seguro Social de Salud-EsSalud, Perú



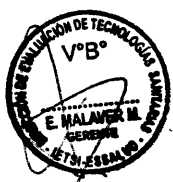
Cita recomendada:

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) – Seguro Social de Salud-EsSalud (Perú). Eficacia y seguridad de cladribina para el manejo de pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente. Elaborado por Darwin del Castillo Fernández, Paola Andrea Rivera Ramírez, Rubén Arturo Aguirre Ipenza, Estela Yajaira Malaver Meza. Lima: IETSI, junio de 2023. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - versión corta N° 002-DETS-IETSI-2023



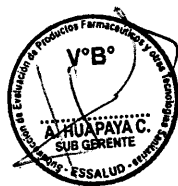
TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE.....	5
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN	16
II. OBJETIVO	19
III. METODOLOGÍA	20
IV. RESULTADOS	22
V. DISCUSIÓN	32
VI. CONCLUSIONES.....	37
VII. CONTRIBUCIÓN DE LOS EVALUADORES Y REVISORES.....	40
VIII. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES.....	41
IX. FINANCIAMIENTO	41
X. REFERENCIAS.....	42
XI. ANEXOS.....	46



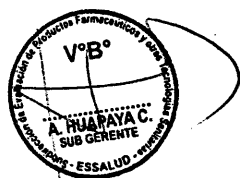
MENSAJES CLAVE

- La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria del sistema nervioso central con una prevalencia en crecimiento durante los últimos años, además de ser causa importante de discapacidad, multimorbilidad y años de vida perdidos. Un subtipo de EM es la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR), la cual se caracteriza por tener periodos de exacerbaciones seguidos de periodos de recuperación clínica.
- Existe variedad de tratamientos para la EMRR que reducen la aparición de síntomas en el corto y mediano plazo, disminuyendo así la discapacidad generada por estos síntomas. Entre los tratamientos propuestos para el manejo de la EMRR, se utilizan medicamentos conocidos como fármacos modificadores de enfermedad, entre estos destaca la cladribina como uno de los potenciales fármacos utilizados debido a su vía de administración oral.
- El objetivo del presente documento técnico es evaluar la mejor evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad de cladribina en el tratamiento de pacientes adultos con EMRR con falla terapéutica, intolerancia o contraindicación a interferón beta-1b, en comparación con la mejor terapia disponible, interferón beta-1a y fingolimod. Para el subgrupo de pacientes con falla terapéutica a interferón beta-1b (segunda línea de tratamiento; pregunta PICO 1), el comparador fue fingolimod; para el subgrupo con intolerancia a interferón beta-1b (segunda línea de tratamiento; pregunta PICO 2), el comparador fue interferón beta-1a; y para el subgrupo con contraindicación a interferón beta-1b (primera línea de tratamiento; pregunta PICO 3), el comparador fue la mejor terapia de soporte.
- Se identificó el ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA) CLARITY que comparó la eficacia y seguridad de cladribina vía oral 3.5 mg/kg frente a placebo. Se evidenció una mejoría en la tasa anualizada de recaídas (TAR) y un incremento del tiempo hasta la primera recaída en el grupo que recibió cladribina comparado con placebo. Además, hubo una reducción del riesgo de progresión sostenida por 3 meses de discapacidad medida a través del puntaje según la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés), en el grupo de tratamiento con cladribina comparado con placebo. Finalmente, el grupo de tratamiento con cladribina tuvo una reducción relativa en el número de lesiones en resonancia magnética (RM) en secuencia T1 realizadas con gadolinio y en el número de lesiones en RM en secuencia T2 comparado con placebo. En cuanto a la seguridad del medicamento, se evidenció una mayor proporción de eventos adversos totales en el grupo que recibió cladribina comparado con placebo, mas no se evidenció diferencia estadísticamente significativa en la proporción de eventos adversos serios o que llevaron a la discontinuación del tratamiento entre ambos grupos. Los



eventos adversos que fueron más frecuentes en los grupos de cladribina incluyeron linfocitopenia y herpes zoster.

- En el análisis de calidad de vida de CLARITY se encontró que los participantes que fueron tratados con cladribina 3.5 mg/kg tuvieron un mayor puntaje en el índice EQ-5D comparado con placebo. Sin embargo, la diferencia entre ambos grupos no alcanzó la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) de 0.08 puntos. Respecto a la probabilidad de lograr una DMCI en el índice EQ-5D, se reportó una mayor probabilidad en el grupo de cladribina. En las escalas EQ-5D-VAS y MSQOL-54, no se observó una diferencia significativa entre el grupo que recibió cladribina comparado con placebo.
- Tras la evaluación crítica, se consideró que la evidencia de CLARITY presentaba un riesgo de sesgo bajo para los desenlaces de eficacia y seguridad, y un riesgo de sesgo alto para los análisis de calidad de vida. Así, teniendo en cuenta los resultados de CLARITY y la calidad de esta evidencia, es probable que cladribina brinde un beneficio clínico en comparación con placebo, en términos de disminución de la progresión de la enfermedad, disminución de lesiones en RM y tasa de recidiva, con un perfil de seguridad aceptable, en pacientes con EMRR.
- Se seleccionaron dos guías de práctica clínica (GPC) para el presente análisis de evidencia, de las cuales solo una (la guía de la ECTRIMS/EAN) hace una recomendación explícita sobre el uso de cladribina como alternativa terapéutica en el manejo de EMRR. Al respecto, el panel de la guía de la ECTRIMS/EAN no describe explícitamente una preferencia entre un FARME u otro, incluyendo fingolimod e interferón beta-1a. Ambas guías describen que la decisión de elección del fármaco en un contexto de segunda línea dependería de varios factores, incluyendo la accesibilidad a los medicamentos.
- Se revisaron cuatro evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) realizadas por i) el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), ii) la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), iii) el Scottish Medicines Consortium (SMC), y iv) la Alta Autoridad de Salud de Francia (HAS). Todas, con excepción de la ETS de la HAS, recomiendan el uso de cladribina en tabletas en pacientes con EMRR como alternativa terapéutica a las opciones disponibles en un contexto de segunda línea, incluyendo fingolimod, en particular, haciendo énfasis en la población con EMRR altamente activa la que se define de forma general como i) pacientes con EMRR severa y rápidamente progresiva o ii) pacientes con una respuesta inadecuada a otros FARME. HAS recomienda cladribina en pacientes que no responden o no son elegibles para fingolimod. Esto basado en la ausencia de datos comparativos y debido al conocimiento aún limitado relacionado con la seguridad de cladribina. Con excepción de la HAS, la decisión de aprobación de uso de cladribina se basó en los análisis de costo-efectividad, específicos para cada sistema sanitario. Todas, menos la elaborada por el SMC,



concluyen que la evidencia es insuficiente para estimar si cladribina es superior en términos de eficacia y efectividad comparada con otros FARME. SMC concluye que cladribina no es superior a fingolimod.

- se identificó una revisión sistemática (RS) con un metaanálisis (MA) en red que evaluó la eficacia de seguridad de cladribina vía oral comparado con interferón beta-1a (IFN β -1a), interferón beta-1b (IFN β -1b), fingolimod y placebo, además de otros fármacos modificadores de enfermedad (FARME). Las tabletas de cladribina se asociaron a una reducción en la TAR comparadas con placebo y regímenes de IFN β -1a e IFN β -1b, pero no fingolimod. Se encontró una reducción del riesgo de progresión de enfermedad luego de 24 meses de seguimiento comparado con placebo, mas no con los regímenes de IFN β -1a, IFN β -1b y fingolimod. Finalmente, en cuanto al desenlace de seguridad, se evidenció que no hubo diferencia significativa en el riesgo de eventos adversos comparado con cualquier FARME o placebo. Sin embargo, las limitaciones asociadas con la comparación indirecta, sujeta a diversas fuentes de heterogeneidad, no permiten elaborar una conclusión definitiva con respecto a la eficacia comparativa y las ventajas de seguridad de la cladribina con respecto a otras opciones de FARME, incluyendo fingolimod e interferón beta-1a, para la EMRR.
- En síntesis, con respecto a la pregunta PICO 1 ¿Es cladribina mejor que fingolimod, en términos de eficacia y seguridad, en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente con falla terapéutica a interferón beta-1b? (segunda línea de tratamiento), la evidencia disponible del ECA CLARITY y de un MA en red no permite realizar una conclusión definitiva sobre el balance riesgo-beneficio de cladribina versus fingolimod. Con respecto a la pregunta PICO 2 ¿Es cladribina mejor que interferón beta-1a, en términos de eficacia y seguridad, en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente con intolerancia a interferón beta-1b? (segunda línea de tratamiento), la evidencia disponible del ECA CLARITY y de un MA en red no permite realizar una conclusión definitiva sobre el balance riesgo-beneficio de cladribina versus interferón beta-1a. Con respecto a la pregunta PICO 3 ¿Es cladribina mejor que la mejor terapia de soporte, en términos de eficacia y seguridad, en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente con contraindicación a interferón beta-1b? (primera línea de tratamiento), la evidencia disponible del ECA CLARITY sugiere un balance riesgo-beneficio favorable para cladribina versus placebo. Sin embargo, dado el alto costo del tratamiento con cladribina y las preocupaciones sobre la ocurrencia de linfocitopenia e infecciones por herpes zoster con cladribina, otras opciones terapéuticas podrían ser valoradas en este contexto de primera línea.



RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria – versión corta (ETS-C) se realiza a solicitud de la “Comisión Consultiva Institucional del Seguro Social de Salud (ESSALUD) encargada de evaluar el diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Raras y Huérfanas (ERH) de alto costo propuesto por la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) pública a cargo del paciente con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente.

a. Cuadro clínico

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria del sistema nervioso central con una prevalencia en incremento durante los últimos años. Se estima que, en 2016, habían 2.2 millones de casos a nivel mundial. Un estudio en 4 hospitales de Lima estimó una prevalencia 7.69 por 100 000 habitantes.

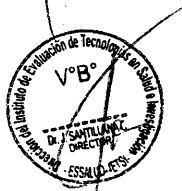
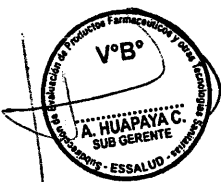
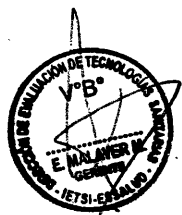
Algunas manifestaciones clínicas de la EM incluyen diplopía, neuritis óptica, pérdida de sensibilidad, debilidad de extremidades, anormalidades en la marcha, ataxia, pérdida de control vesical y déficit cognitivo. Este conjunto de síntomas convierte a la EM como una importante causa de discapacidad, multimorbilidad y años de vida perdidos.

La esclerosis múltiple se puede clasificar en dos subgrupos según su curso clínico, la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) y la esclerosis múltiple crónica progresiva. En particular, la EMRR se caracteriza por tener periodos de exacerbaciones seguidos de periodos de recuperación clínica.

Respecto al tratamiento de la EMRR, existe variedad de alternativas terapéuticas que reducen la aparición de síntomas en el corto y mediano plazo y, por consiguiente, disminuyen el potencial discapacitante agudo de la misma. Algunas de estas alternativas terapéuticas tienen diferentes vías de administración, siendo las más comunes la parenteral y la vía oral. Uno de los tratamientos por vía oral aprobados para el tratamiento de la EM son las tabletas de cladribina.

b. Tecnología sanitaria

La cladribina es un análogo de nucleósido de purina; es un profármaco que se activa por fosforilación y se convierte en el resto activo, Cd-ATP. Esta forma activa se incorpora al ADN para dar como resultado la ruptura de la cadena de ADN y el cierre de la síntesis y reparación del ADN. Esto también resulta en un agotamiento de la nicotinamida adenina



05

dinucleótido y trifosfato de adenosina (ATP). La cladribina no es específica del ciclo celular. Se desconoce el mecanismo de la cladribina en el tratamiento de la EM, pero puede implicar efectos citotóxicos en los linfocitos B y T que resultan de la interrupción de la síntesis de ADN, lo que lleva a un agotamiento de los linfocitos.

El esquema terapéutico aprobado para el tratamiento de EMRR es de 3.5 mg/kg de peso administrado oralmente y dividido en cursos de 2 años de tratamiento (1.75 mg/kg de peso por curso de tratamiento). Luego de la administración de cladribina por dos años, no se debe administrar el medicamento por los dos años posteriores a la finalización del ciclo, debido al riesgo de desarrolla malignidades.

En el Perú, cladribina cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de Mavenclad 10 mg. Cladribina no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos esenciales (PNUME) (MINSA 2018).



OBJETIVO

El objetivo del presente documento técnico es evaluar la mejor evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad de cladribina en el tratamiento de pacientes adultos con EMRR con falla terapéutica, intolerancia o contraindicación a interferón beta-1b, en comparación con la mejor terapia disponible, interferón beta-1a y fingolimod. Para el subgrupo de pacientes con falla terapéutica a interferón beta-1b (segunda línea de tratamiento; pregunta PICO 1), el comparador fue fingolimod; para el subgrupo con intolerancia a interferón beta-1b (segunda línea de tratamiento; pregunta PICO 2), el comparador fue interferón beta-1a; y para el subgrupo con contraindicación a interferón beta-1b (primera línea de tratamiento; pregunta PICO 3), el comparador fue la mejor terapia de soporte.



METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS, utilizando las estrategias descritas en el Anexo A. Complementó la búsqueda sistemática, la exploración de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA), guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS). Además, se buscaron evaluaciones económicas locales o de la región. La calidad de la evidencia identificada se valoró usando las herramientas



AGREE II para GPC, AMSTAR 2 para RS, Cochrane Risk of Bias (RoB) para ECA y Newcastle – Ottawa (NOS) para estudios observacionales.

Los procesos de la búsqueda, selección y extracción de datos fueron realizados por el equipo técnico metodológico de la Dirección de Evaluación de Tecnología Sanitaria del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, a fin de responder la pregunta PICO que motivó esta revisión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se incluyó el ECA CLARITY que evaluó la eficacia y seguridad de las tabletas de cladribina en comparación con placebo, así como un análisis secundario del mismo ECA el cual evalúa el efecto de las tabletas de cladribina en la calidad de vida de los pacientes. Se identificó una RS que evalúa la eficacia y seguridad del uso de cladribina en tabletas comparándola con otros fármacos modificadores de enfermedad (FARME). Se evalúa la eficacia en términos de tasa anualizada de recaídas (TAR), progresión de discapacidad según la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés), y actividad de la enfermedad a los 24 meses; además de evaluar la seguridad en términos de riesgo de presentar eventos adversos. Adicionalmente, se seleccionaron dos GPC que brindan recomendaciones sobre el uso de FARME en el tratamiento de esclerosis múltiple (EM), así como cuatro ETS, elaboradas por NICE, CADTH, HAS y SMC, que realizan recomendaciones sobre el uso de cladribina para el tratamiento de esclerosis múltiple.

Ensayos clínicos

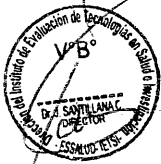
Se incluyó el ECA CLARITY publicado por Giovannoni en 2010 que evaluó la eficacia y seguridad de las tabletas de cladribina comparadas con placebo. Respecto a los resultados de eficacia, se observó una reducción del 57.6 % en la TAR con cladribina 3.5 mg/kg frente al placebo ($p < 0.001$). La proporción de participantes que se mantuvieron libre de recaídas fue mayor en el grupo de tratamiento con cladribina 3.5 mg/kg comparado con el grupo placebo (79.7 % vs 60.9 %, $p < 0.001$). Además, el tiempo hasta la primera recaída fue mayor con cladribina comparado con el grupo placebo ($HR = 0.44$; IC 95 %: 0.34 a 0.58). Hubo una reducción del 33 % del riesgo de progresión sostenida por 3 meses de discapacidad medida a través del puntaje EDSS con cladribina comparado con placebo ($HR = 0.67$; IC 95 %: 0.48 a 0.93). Asimismo, hubo un incremento del 55 % del riesgo de permanecer libre de progresión de discapacidad con cladribina comparado con placebo ($OR = 1.55$; IC 95 %: 1.09 a 2.22). Finalmente, el grupo que recibió cladribina tuvo una reducción relativa del 85.7 % en el número de lesiones en RM en secuencia T1 comparado con placebo (número promedio de lesiones: 0.12

24

vs 0.91, $p < 0.001$) y una reducción relativa del 73.4 % en el número de lesiones en RM en secuencia T2 comparado con placebo (número promedio de lesiones: 0.38 vs 1.43, $p < 0.001$).

En cuanto a los desenlaces de seguridad, no se encontraron diferencias significativas en la proporción de eventos adversos serios o que llevaron a la discontinuación del tratamiento entre ambos grupos. Los eventos adversos que fueron más frecuentes en los grupos de cladribina incluyeron linfocitopenia (21,6 % en el grupo de 3,5 mg y frente a 1,8 % en el grupo placebo, valor de p calculado por el IETSI < 0.0001) y herpes zoster (8 pacientes vs. ningún paciente, valor de p calculado por el IETSI = 0.0043).

Además, se incluyó el análisis secundario de los datos provenientes del estudio CLARITY realizado por Afolabi y colaboradores que evaluó los efectos de las tabletas de cladribina en comparación con placebo en términos de calidad de vida (2018). En este análisis se observó un mayor puntaje en el índice EQ-5D en los pacientes que recibieron cladribina comparado con placebo ($F(2, 945) = 5.639$, $p = 0.004$). Sin embargo, esta diferencia no alcanzó la DMCI. Tanto en las escalas EQ-5D-VAS y MSQOL-54 no se observó una diferencia significativa entre el grupo que recibió cladribina comparado con placebo.



Guías de Práctica Clínica

La GPC elaborada por la Academia Americana de Neurología de los EE. UU. (AAN) para el tratamiento de la EM recomienda que los clínicos deben evaluar el grado de actividad de la enfermedad, adherencia, perfiles de eventos adversos, y mecanismos de acción de los FARME cuando deciden cambiar de FARME en pacientes con EM con actividad persistente de la enfermedad durante el uso de FARME. No elabora una recomendación sobre el uso de cladribina en tabletas en pacientes con EMRR (autorizada para su uso en esta población), pero sí sobre el uso de cladribina solución inyectable (no autorizada para la EMRR) debido a que, en el momento de la elaboración de la guía, solo esta formulación se encontraba disponible. En ese sentido, recomienda el uso de cladribina en su formulación parenteral solo cuando no haya acceso a FARME autorizados para la EMRR (no se mencionan cuáles). Se cita el estudio CLARITY para sustentar el uso de cladribina en pacientes con EMRR.

Por otro lado, la GPC elaborada por la Academia Europea de Neurología (EAN) y El Comité Europeo para el Tratamiento y la Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) recomienda que la elección entre un amplio espectro de medicamento disponibles (entre los que se encuentran el interferón beta-1b, interferón beta-1a, cladribina y fingolimod), desde los modestamente efectivos hasta los altamente eficaces, dependerá de los siguientes factores, en discusión con el paciente: i) características del paciente y comorbilidades; ii) Actividad o severidad de la

enfermedad; iii) Perfil de seguridad del medicamento; y iv) Accesibilidad del medicamento. Se cita el estudio CLARITY para sustentar el uso de cladribina en pacientes con EMRR.

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Se seleccionaron cuatro ETS que evaluaron el uso de tabletas de cladribina para el tratamiento de EMRR: i) NICE recomienda el uso de cladribina como una opción terapéutica para tratar EMRR de evolución rápida o respuesta subóptima; ii) CADTH recomienda el uso de cladribina para el tratamiento de pacientes con EMRR en un contexto de respuesta subóptima o intolerancia, y bajo la condición de que se reduzca el precio del medicamento; iii) HAS recomienda el uso de cladribina en el tratamiento de EMRR altamente activa en pacientes que no son elegibles o con falla terapéutica a otras alternativas; iv) SMC recomienda, al igual que NICE, el uso de cladribina en pacientes con EMRR de evolución rápida o respuesta subóptima. En particular, todas, menos la ETS de la HAS, recomiendan el uso de cladribina en tabletas como una alternativa terapéutica a las opciones disponibles en un contexto de segunda línea, incluido fingolimod. HAS recomienda cladribina en pacientes que no responden o no son elegibles para fingolimod. Esto basado en la ausencia de datos comparativos y debido al conocimiento aún limitado relacionado con la seguridad de cladribina. Con excepción de la HAS, la decisión de aprobación de uso de cladribina se basó en los análisis de costo-efectividad, específicos para cada sistema sanitario. Todas las ETS sustentaron su decisión utilizando como evidencia los resultados del ECA CLARITY y/o un MA en red no publicado provisto por el solicitante farmacéutico.

Todas, con excepción de la ETS del SMC de Escocia, concluyen que la evidencia es insuficiente para demostrar la superioridad de cladribina con respecto a otros FARME, incluidos fingolimod. Esto porque el estudio CLARITY comparó cladribina con placebo, y no un comparador activo, y por las limitaciones metodológicas de los MA en red. La ETS de SMC concluye que cladribina no es superior a fingolimod.

Revisiones Sistemáticas

Se incluyó 1 RS que evaluó la eficacia y seguridad de tabletas de cladribina para el tratamiento de EMRR. La RS realizó un MA en red para comparar la eficacia y seguridad de tabletas de cladribina comparado con otros FARME para el manejo de EMRR. Las tabletas de cladribina se asociaron a una reducción en la TAR comparadas con placebo y regímenes de IFN β -1a e IFN β -1b, pero no fingolimod. Se encontró una reducción del riesgo de progresión de enfermedad luego de 24 meses de seguimiento comparado con placebo, mas no con los regímenes de IFN β -1a, IFN β -1b y fingolimod. En cuanto al desenlace de seguridad, no hubo diferencia significativa en el riesgo de eventos adversos totales comparado con cualquier FARME o placebo.

Evaluaciones Económicas

No se encontraron estudios de costo efectividad nacionales que comparen directamente cladribina con la mejor terapia disponible o placebo.

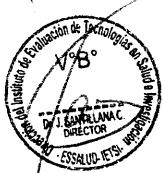
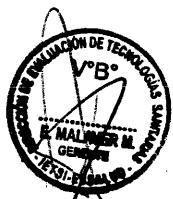
CONCLUSIONES

La evidencia científica clave acerca de la eficacia y seguridad de las tabletas de cladribina para el tratamiento de EMRR proviene del ECA de fase III doble ciego CLARITY (cladribina versus placebo). Así, todos los documentos incluidos, es decir, las GPC, las ETS y la RS con MA analizan los resultados de este estudio para elaborar recomendaciones y/o conclusiones. De manera adicional, la mayoría de ETS utilizan comparaciones indirectas procedentes de MA en red para analizar la eficacia y seguridad comparativa de cladribina versus fingolimod.

En el estudio CLARITY, cladribina fue superior al placebo para reducir significativamente las tasas de recaída anualizada, el riesgo de progresión de la discapacidad y las medidas de resonancia magnética de la actividad de la enfermedad. En CLARITY se utilizó una herramienta de evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad y genérica para explorar los beneficios de calidad de vida del fármaco del estudio. La significación estadística a favor de la cladribina en comparación con el placebo se logró solo para la diferencia entre grupos en la herramienta genérica de evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud. La validez de las evaluaciones de la calidad de vida relacionada con la salud específicas de la enfermedad estuvo limitada por la proporción relativamente pequeña de pacientes con datos evaluables para este desenlace. Por lo tanto, los efectos de la cladribina en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes son inciertos.

Con respecto a la seguridad, los resultados de CLARITY mostraron ausencia de diferencias estadísticas entre cladribina y el placebo en la tasa de EA serios y EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento. Además, se observó una mayor frecuencia de linfocitopenia y herpes zoster en el grupo de pacientes tratado con cladribina en comparación con placebo, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

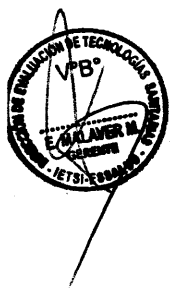
El estudio CLARITY tuvo algunas limitaciones. Así, hubo diferencias en algunas características iniciales de los pacientes en los grupos de 3,5 mg/kg de cladribina y placebo, como el tiempo desde el debut de la enfermedad, que fue menor en el grupo de cladribina, lo que podría sobreestimar el efecto del tratamiento. Además, el estudio fue patrocinado por la compañía farmacéutica que produce cladribina, lo que aumenta el riesgo de sesgo a favor de este medicamento. Tras la evaluación crítica, se consideró que la evidencia de CLARITY presentaba un riesgo de sesgo bajo para los desenlaces de eficacia y seguridad, y un riesgo de sesgo alto para



los análisis de calidad de vida. Con respecto a la calidad de la evidencia para los fines de la presente ETS-C, esta se consideró moderada para los desenlaces de eficacia y seguridad, y baja para la calidad de vida para responder a la pregunta PICO 3. Así, teniendo en cuenta los resultados de CLARITY y la calidad de esta evidencia, es probable que cladribina brinde un beneficio clínico en comparación con placebo, en la población de la pregunta PICO 3, en términos de disminución de la progresión de la enfermedad, disminución de lesiones en resonancia magnética y tasa de recidiva, con un perfil de seguridad aceptable.

Por otro lado, los resultados de una RS con MA en red sugieren que no habría diferencia en cuanto a eficacia y seguridad en el tratamiento con cladribina en comparación con las otras opciones terapéuticas disponibles en EsSalud, es decir, interferón beta-1a y fingolimod, en términos de progresión de la enfermedad sostenida por 6 meses y eventos adversos totales. Además, esta RS mostró una reducción significativa en la TAR con cladribina en comparación con interferón beta-1a, pero no versus fingolimod. Sin embargo, las limitaciones asociadas con la comparación indirecta, sujeta a diversas fuentes de heterogeneidad, no permiten elaborar una conclusión definitiva con respecto a la eficacia comparativa y las ventajas de seguridad de la cladribina con respecto a otras opciones de FARME para la EMRR. Con respecto a la calidad de la evidencia para los fines de la presente ETS-C, esta se consideró muy baja para todos los desenlaces para responder a las preguntas PICO 1 y 2. Así, teniendo en cuenta los resultados de este MA en red y la calidad de esta evidencia, no hay pruebas suficientes para determinar si la cladribina ofrece algún beneficio clínico significativo en comparación con fingolimod o interferón beta-1a en las poblaciones de las preguntas PICO 1 y 2.

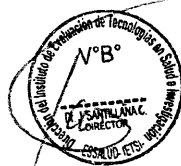
En síntesis, con respecto a la pregunta PICO 1 ¿Es cladribina mejor que fingolimod, en términos de eficacia y seguridad, en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente con falla terapéutica a interferón beta-1b? (segunda línea de tratamiento), la evidencia disponible del ECA CLARITY y de un MA en red no permite realizar una conclusión definitiva sobre el balance riesgo-beneficio de cladribina versus fingolimod. Con respecto a la pregunta PICO 2 ¿Es cladribina mejor que interferón beta-1a, en términos de eficacia y seguridad, en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente con intolerancia a interferón beta-1b? (segunda línea de tratamiento), la evidencia disponible del ECA CLARITY y de un MA en red no permite realizar una conclusión definitiva sobre el balance riesgo-beneficio de cladribina versus interferón beta-1a. Con respecto a la pregunta PICO 3 ¿Es cladribina mejor que la mejor terapia de soporte, en términos de eficacia y seguridad, en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente con contraindicación a interferón beta-1b? (primera línea de tratamiento), la evidencia disponible del ECA CLARITY sugiere un balance riesgo-beneficio favorable para cladribina versus placebo. Sin embargo, dado el alto costo del



tratamiento con cladribina y las preocupaciones sobre la ocurrencia de linfocitopenia e infecciones por herpes zoster con cladribina, otras opciones terapéuticas podrían ser valoradas en este contexto de primera línea.

PALABRAS CLAVE

Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente, Cladribina, Evaluación de Tecnologías de Salud, Perú.



I. INTRODUCCIÓN

El IETSI, en el marco de las funciones establecidas en la Resolución Ministerial N° 190-2020/MINSA que aprueba la conformación de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA), de la cual el IETSI forma parte, expone la evaluación de tecnología sanitaria versión corta (ETS-C) que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de cladribina en su presentación farmacológica de tabletas para el manejo de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). Esta evaluación, se realizó a solicitud de la “Comisión Consultiva Institucional del Seguro Social de Salud (ESSALUD) encargada de evaluar el diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Raras y Huérfanas (ERH) de alto costo propuesto por la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) pública a cargo del paciente con diagnóstico de EMRR (Nota N° 2126-GRAAR-ESSALUD-2022).

a. Cuadro clínico

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria del sistema nervioso central con una prevalencia en crecimiento durante los últimos años. Se estima que, en 2016, habían 2.2 millones de casos a nivel mundial, lo cual representó un incremento del 10.4 % de casos desde 1990 (GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators, 2019). La EM afecta de forma diferente según el sexo del paciente, donde se observa que las mujeres son las más afectadas en una razón de 2:1 (GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators, 2019; Koch-Henriksen & Sørensen, 2010). Adicionalmente, se observa una gradiente en la prevalencia de casos, donde se observa una mayor cantidad de casos en los países del hemisferio norte comparados con los del hemisferio sur (GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators, 2019; Kurtzke, 2013; Simpson et al., 2019). En un estudio realizado en 4 hospitales peruanos en 2009 (Vizcarra Escobar et al., 2012), se estimó que la prevalencia de EM en Lima fue de 7.69 por 100 000 habitantes.

Se propone que la etiología de la EM se origina en la confluencia de factores ambientales (Belbasis et al., 2015) y genéticos (Baranzini & Oksenberg, 2017). Dentro de los factores ambientales se proponen algunos factores de riesgo como exposición a agentes ambientales tóxicos (Belbasis et al., 2015; Handel et al., 2011), como el hábito de fumar, solventes orgánicos, amalgamas dentales; infecciones por diversos patógenos o vacunaciones (Handel et al., 2010), como virus de Epstein-Barr, Chlamydia pneumoniae, vacunación contra la difteria, tétanos, hepatitis B, influenza; eventos traumáticos, como cirugías o accidentes; y comorbilidades, como alergias, asma e insuficiencia venosa crónica cerebroespinal. Por otro lado, se proponen 200 locis asociados a la aparición de la EM, lo cual se constituye en una

gran diversidad genotípica (Baranzini & Oksenberg, 2017). Sin embargo, no se encuentra una asociación concluyente entre cualquiera de estos factores etiológicos.

Algunas manifestaciones clínicas de la EM incluyen diplopía, neuritis óptica, pérdida de sensibilidad, debilidad de extremidades, anormalidades en la marcha, ataxia, pérdida de control vesical y déficit cognitivo (Reich et al., 2018). Este conjunto de síntomas convierte a la EM como una importante causa de discapacidad, multimorbilidad y años de vida perdidos (GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators, 2019).

La esclerosis múltiple se puede clasificar en dos subgrupos según su curso clínico, la esclerosis múltiple remitente-r-currente (EMRR) y la esclerosis múltiple crónica progresiva (F. D. Lublin & Reingold, 1996; McDonald et al., 2001). Esta clasificación se actualizó en 2014 con la inclusión de dos categorías precursoras de la enfermedad conocidas como síndrome clínicamente aislado y síndrome radiológicamente aislado (Fred D. Lublin et al., 2014). En particular, la EMRR se caracteriza por tener periodos de exacerbaciones seguidos de periodos de recuperación clínica.

Respecto al tratamiento de la EMRR, existe variedad de alternativas terapéuticas que reducen la aparición de síntomas en el corto y mediano plazo y, por consiguiente, disminuyen el potencial discapacitante agudo de la misma (Callegari et al., 2021). Sin embargo, la evidencia es escasa respecto a los efectos a largo plazo en la reducción de progresión de discapacidad neurológica. Algunos de estas alternativas terapéuticas tienen diferentes vías de administración, siendo las más comunes la parenteral y la vía oral. Uno de los tratamientos por vía oral aprobados para el tratamiento de la EM son las tabletas de cladribina.

b. Tecnología sanitaria

La cladribina es una prodroga considerada un medicamento modificador de la enfermedad (FARME). La FDA ha aprobado originalmente su uso para la leucemia de células velludas o tricoleucemia (Maitre et al., 2019). Sin embargo, cladribina ha demostrado en los últimos años tener utilidad clínica para el tratamiento de la EMRR, en particular para formas agresivas de la enfermedad, así como la altamente activa (John S. Romine et al., 1999). Para ser considerado un FARME con potencial terapéutico en el tratamiento de la EM, estos deben atravesar la barrera hematoencefálica. En este sentido, la cladribina es diferente a otros fármacos, en tanto puede penetrar la barrera hematoencefálica en dosis terapéuticas relevantes (Hermann et al., 2019), por lo que puede cumplir sus funciones en los linfocitos dentro del cerebro en contextos autoinmunes, como los que se observan en la EM.



El mecanismo de acción de la cladribina consiste en la depleción semi-selectiva de linfocitos, los cuales son productores de citoquinas en respuesta a agentes proinflamatorios o en contextos de agresión autoinmune (Lindner et al., 2018). La producción de citoquinas es una vía metabólica dependiente de la producción de purinas y pirimidinas, las cuales son los bloques de construcción elementales en la producción de ácidos nucleicos y proteínas. Para estos procesos, la adenosina desaminasa (ADA) es una enzima crítica en el metabolismo de las purinas encargada de romper la adenosina y la deoxicitidina quinasa (DCK), la cual es una enzima limitante en la producción de purinas. La ADA es una enzima abundante y necesaria para el metabolismo de los linfocitos B y T (Ceronie et al., 2018). La cladribina es un análogo de deoxiadenosina relativamente resistente a la degradación por ADA, lo cual permite su acumulación dentro del citosol de los linfocitos. Luego de ingresar al citosol, inicia su activación por la fosforilación por DCK convirtiéndose en cladribina trifosfato. La cladribina trifosfato es citotóxica para los linfocitos, promoviendo la muerte celular de estos y su consiguiente depleción selectiva (Leist & Weissert, 2011).

En la ficha técnica de cladribina aprobada por la FDA en 2019, se consigna que está indicado el tratamiento de EMRR en adultos; sin embargo, debido a su perfil de seguridad, se recomienda su uso como medicamento de segunda línea en pacientes que hayan tenido una respuesta inadecuada o que son incapaces de tolerar algún otro esquema terapéutico disponible. El esquema terapéutico aprobado para el tratamiento de EMRR es de 3.5 mg/kg de peso administrado oralmente y dividido en cursos de 2 años de tratamiento (1.75 mg/kg de peso por curso de tratamiento). Luego de la administración de cladribina por dos años, no se debe administrar el medicamento por los dos años posteriores a la finalización del ciclo, debido al riesgo de desarrollar malignidades.

En el Perú, cladribina cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de Mavenclad 10 mg descrito en la Tabla 2.

Cladribina no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos esenciales (PNUME) (MINSA 2018). Pertenece al Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2021) como un medicamento aprobado para el tratamiento y manejo de leucemia de células velludas o tricoleucemia. El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con interferón beta-1b (IFN β -1b) como terapia de primera línea para el manejo de la EMRR, y como alternativa, por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud, el uso de interferón beta-1a (IFN β -1a) para pacientes que presentaron eventos adversos con IFN β -1b, aprobado en el año 2017 por el IETSI, mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 023-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Además, también se cuenta con fingolimod para pacientes con falla al tratamiento con IFN

β-1b, aprobado en el año 2021 por el IETSI, mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-DETS-IETSI-2021.

Tabla 1. Registros sanitarios y costos de tratamiento de Mavenclad (cladribina), Lebrina (fingolimod) y Anonex (interferón beta-1a) en el Perú

Nombre	Registro sanitario (RS)	Titular del registro	Costo Unitario*	Costo Anual
Mavenclad 10 mg	EE06907	MERCK PERUANA S.A.	S/ 12 578.00*	S/ 125 780.00**
Lebrina 0.5 mg	EE07004	TECNOFARMA S.A.	S/ 109.33***	S/ 39 905.45****
Avonex 30 mcg	BE00190	ABBOTT LABORATORIOS S.A.	S/ 1 037.21***	S/ 53 934.92*****

*Fuente: Consulta del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos, DIGEMID realizada el 15 de mayo de 2023. Disponible en <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>.

**Asumiendo tratamiento para un paciente de 60 kg y una dosis anual de 1.75 mg/kg de peso administrada en dos ciclos de tratamiento, en el que cada ciclo dura 5 días de tratamiento y cada ciclo se encuentra espaciado por 28 días entre ciclo (10 tabletas al año).

***Fuente: Consulta Código SAP EsSalud

****Dosis: 0.5 mg una vez al día

*****Dosis: 30 mcg una vez por semana

II. OBJETIVO

Evaluar la mejor evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad de cladribina en el tratamiento de pacientes adultos con EMRR con falla terapéutica, intolerancia o contraindicación a interferón beta-1b, en comparación con la mejor terapia disponible, interferón beta-1a y fingolimod. Para el subgrupo de pacientes con falla terapéutica a interferón beta-1b (segunda línea de tratamiento; pregunta PICO 1), el comparador fue fingolimod; para el subgrupo con intolerancia a interferón beta-1b (segunda línea de tratamiento; pregunta PICO 2), el comparador fue interferón beta-1a; y para el subgrupo con contraindicación a interferón beta-1b (primera línea de tratamiento; pregunta PICO 3), el comparador fue la mejor terapia de soporte.

III. METODOLOGÍA

a) Formulación de la pregunta PICO

Tabla 2. Pregunta PICO

P	Paciente adulto con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente con falla terapéutica, intolerancia o contraindicación a interferón beta-1b
I	Cladribina 10mg vía oral
C	Mejor terapia de soporte disponible Interferón beta-1a Fingolimod
O	• Estabilización de la progresión de la enfermedad medida por EDSS (escala de discapacidad) • Disminución de la carga y actividad de la enfermedad en imágenes por resonancia magnética. • Mejorar calidad de vida • Eventos adversos • Tasa de recidiva

De esta pregunta PICO general se desglosan las siguientes preguntas:

1. ¿Es cladribina mejor que fingolimod, en términos de eficacia y seguridad, en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente con falla terapéutica a interferón beta-1b?
2. ¿Es cladribina mejor que interferón beta-1a, en términos de eficacia y seguridad, en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente con intolerancia a interferón beta-1b?
3. ¿Es cladribina mejor que la mejor terapia de soporte, en términos de eficacia y seguridad, en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente con contraindicación a interferón beta-1b?

b) Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica exhaustiva se llevó a cabo con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de cladribina para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos nacionales e internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica de: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Reino Unido, The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) – México, la Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ) - USA, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) – Escocia, The Guidelines

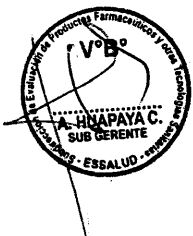
19

International Network (GIN), National Health and Medical Research Council (NHMRC) - Australia, Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) - Brasil, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) - Colombia, Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS) é um Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) - Brasil, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) - Argentina, Scottish Medicines Consortium (SMC) - Escocia, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá, Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y Haute Autorité de Santé (HAS) – Francia, el repositorio institucional de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) – Peru, y el Instituto Nacional de Salud (INS), Peru. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.



La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III.

Se elaboraron estrategias de búsqueda sensibles en bases de datos bibliográficas y sitios web para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO.



Las estrategias de búsqueda incluyeron términos relacionados con la intervención y población de interés. Se emplearon términos MeSH, así como términos de lenguaje libre, junto con operadores booleanos para cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsqueda en PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS, junto con los resultados obtenidos, se presentan en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material suplementario.



Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de los estudios se realizó en una primera fase por dos evaluadores del equipo técnico del IETSI de manera independiente (búsqueda par); evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO y seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase por un único evaluador. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen será descrita en el flujograma de selección bibliográfica incluido en el anexo B. La calidad de la evidencia será evaluada a través de las herramientas AGREE-II para GPC,

AMSTAR-2 para RS, RoB 1.0 para ECA y la escala Newcastle Ottawa para estudios observacionales.

IV. RESULTADOS

a) Selección de estudios

Se incluyeron dos publicaciones de un ECA. El estudio CLARITY (Giovannoni et al., 2010) que evaluó la eficacia y seguridad de cladribina por vía oral comparándola con placebo, así como también se incluyó análisis post-hoc del ECA CLARITY (Afolabi et al., 2018) el cual evalúa el efecto de las tabletas de cladribina en la calidad de vida de los pacientes. Adicionalmente, se seleccionó dos GPC, una elaborada por la Academia Americana de Neurología (AAN) y la otra elaborada por la Academia Europea de Neurología (EAN) en conjunto con el Comité Europeo para el Tratamiento y la Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) que brindan recomendaciones sobre el uso de FARME en el tratamiento de esclerosis múltiple (Montalban et al., 2018; Rae-Grant et al., 2018), así como cuatro ETS, elaboradas por NICE (National Institute for Health And Care Excellence, 2019), la CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018), la HAS (Haute Autorité de Santé, 2020), y el SMC (Scottish Medical Consortium, 2018), que hacen recomendaciones sobre el uso de cladribina en tabletas para el tratamiento de esclerosis múltiple. Finalmente, se identificó una RS con MA en red (Siddiqui et al., 2018) que compara el efecto de cladribina comparado con otros FARME en desenlaces de tasa anualizada de recaídas (TAR), progresión de discapacidad según la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés), no evidencia de actividad de enfermedad a los 24 meses y desenlaces de seguridad. Estas RS sintetizan información del ECA CLARITY (Giovannoni et al., 2010), así como de otros ECA que comparan el uso de cladribina en tabletas con otros FARME. El flujograma de selección de estudios se presenta en el Anexo B.

Guías de práctica clínica

La AAN de los EE. UU. publicó en 2018 una GPC con recomendaciones para pacientes con EM. La GPC conto con un panel de 12 miembros, que incluyó expertos clínicos, expertos metodológicos, representantes de pacientes y representantes del Consorcio de Centros de Esclerosis Múltiple (CMSC por sus siglas en inglés), quienes mediante un método Delphi modificado, formularon las recomendaciones clasificadas dentro de cuatro niveles de obligación (A, B, C, U). Las recomendaciones y conclusiones de la GPC se realizaron siguiendo una forma modificada de la metodología GRADE. La información para realizar las recomendaciones de la GPC provino de una revisión bibliográfica sistemática.

Respecto al uso de cladribina, esta GPC realiza la siguiente recomendación:

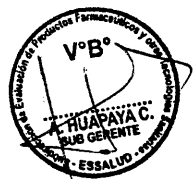
Recomendación 15b (primera línea o inicio de tratamiento): Los tratantes pueden recomendar azatioprina y cladribina (solución inyectable) a personas con formas remitentes de EM que no tengan acceso a FARME aprobados para la EMRR (no se especifican cuáles) (fuerza de recomendación: nivel C).

Esta recomendación se sustenta en dos ECA que evaluaron la eficacia de cladribina comparada con placebo en 1376 participantes con EMRR, siendo uno de ellos el estudio CLARITY (Giovannoni et al., 2010; J. S. Romine et al., 1999). Según lo descrito por los autores, cladribina presenta evidencia de beneficio tanto en su formulación oral como parenteral; sin embargo, al momento de la publicación de la GPC, solamente se contaba con disponibilidad de la formulación parenteral (no autorizada para la indicación de interés). Dado que en la formulación oral (evaluada en esta ETS-C), cladribina si presenta autorización de uso para la EMRR, esta recomendación no responde a la pregunta PICO general de la presente evaluación, sin embargo, permite identificar y valorar la evidencia de beneficio disponible para cladribina.

Adicionalmente, la GPC hace la siguiente recomendación referente al cambio de FARME:

Recomendación 2 (segunda línea o cambio de tratamiento): Los clínicos deben evaluar el grado de actividad de la enfermedad, adherencia, perfiles de eventos adversos, y mecanismos de acción de los FARME cuando deciden cambiar de FARME en pacientes con EM con actividad persistente de la enfermedad durante el uso de FARME (fuerza de recomendación: nivel B).

Esta recomendación se sustenta en que ninguno de los FARME utilizados para el tratamiento de la EM es completamente efectivo en términos de reducción de recaídas o actividad en RM. Según los autores, cuando un paciente muestra actividad persistente de la enfermedad, intentar un fármaco con un mecanismo de acción diferente o perfil de eficacia diferente puede ser de beneficio. Además, se describe que, la evidencia actual respalda una mayor eficacia de alemtuzumab, natalizumab, fingolimod y ocrelizumab en comparación con los FARME autoinyectables aprobados anteriormente (refiriéndose a interferon beta-1b, interferon beta-1a, y glatiramer acetate). La tolerabilidad y la probabilidad de adherencia son otros factores que son importantes en las decisiones acerca del cambio de FARME en pacientes con EM. Finalmente, son críticos en el proceso de cambio de medicación tanto el juicio del clínico como las preferencias del paciente. Así, esta recomendación no responde a la pregunta PICO 1 o 2 de la presente ETS-C, en un contexto de segunda línea, ya que no elabora una recomendación específica sobre opciones terapéuticas para el manejo del EMRR. Por otro lado, el panel sugiere, aunque sin citar la evidencia, que fingolimod sería más eficaz que interferon beta-1b, pero no se pronuncia con respecto a cladribina. De importancia, según lo descrito, la decisión de elección



del fármaco en un contexto de segunda línea dependería de varios factores, incluyendo el juicio del especialista y las preferencias del paciente.

La Academia Europea de Neurología (EAN) y el Comité Europeo para el Tratamiento y la Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) publicaron en conjunto una GPC en 2018 con recomendaciones para el tratamiento de EM. Se formularon 10 preguntas clasificadas en preguntas relacionadas a decisiones terapéuticas y a decisiones de manejo clínico. Las preguntas relacionadas a decisiones terapéuticas se formularon siguiendo la metodología PICO y las relacionadas a manejo clínico se formularon considerando la población, aspecto del manejo clínico y desenlace. Se presentó una lista explícita de desenlaces por cada pregunta formulada y el grupo de trabajo fue invitado a calificar la importancia relativa en un ejercicio de consenso en dos rondas usando una escala Likert de 9 puntos y agrupadas en 3 categorías: desenlace de baja importancia, desenlace importante pero no crítico para la toma de decisión y desenlace crítico para la toma de decisiones. La guía fue realizada según las recomendaciones de la metodología GRADE y a través de una búsqueda sistemática de información en las bases de datos Cochrane CENTRAL, Embase, MEDLINE y PsycINFO. La presente GPC emitió 21 recomendaciones sobre decisiones terapéuticas y de manejo en pacientes con EM.

Una de las recomendaciones emitidas respecto al uso de FARME en pacientes con EMRR fue la siguiente:

Recomendación 4: Para EMRR activa, escoger entre un amplio espectro de medicamento disponibles (interferón beta-1b, interferón beta-1a, peginterferón beta-1a, glatiramer acetato, teriflunomida, dimetil fumarato, cladribina, fingolimod, daclizumab, natalizumab, ocrelizumab y alemtuzumab), desde los modestamente efectivos hasta los altamente eficaces, dependerá de los siguientes factores, en discusión con el paciente (fuerza de recomendación: declaración de consenso).

- i) Características del paciente y comorbilidades;
- ii) Actividad o severidad de la enfermedad;
- iii) Perfil de seguridad del medicamento;
- iv) Accesibilidad del medicamento.

Con respecto a cladribina, se cita la evidencia del ensayo clínico CLARITY (Giovannoni et al., 2010).

Así, el panel elaborador de la guía no describe explícitamente una preferencia entre un FARME u otro, y enfatiza que la decisión de selección dependerá de diversos factores, incluyendo las características del paciente. Por otro lado, se describe que fingolimod sería más eficaz que cladribina, aunque basado en un consenso, por lo que con respecto a la pregunta PICO 1 ¿Es

cladribina mejor que fingolimod, en términos de eficacia y seguridad, en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente con falla terapéutica a interferón beta-1b?, la opinión de esta guía sería aparentemente a favor de fingolimod.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

La NICE del Reino Unido publicó en 2018 una ETS sobre el uso de cladribina en tabletas, la misma que fue actualizada en 2019. La ETS recomienda el uso de cladribina en tabletas como una opción terapéutica para tratar EM en adultos, solo si la persona tiene: i) EMRR severa y rápidamente progresiva, la cual se define como 2 recaídas en el último año y 1 lesión hiperintensa en RM de secuencia T1 realizadas de gadolinio o un incremento significativo en cantidad de lesiones en RM de secuencia T2 comparada con una RM previa; o ii) EMRR que haya respondido inadecuadamente al tratamiento con FARME, definido como 1 o más recaídas en el último año o evidencia de actividad de la enfermedad en RM. Esta recomendación se basa en que cladribina en tabletas mostró evidencia de reducir las recaídas y enlentecer la progresión de la enfermedad en los ECA analizados por el panel revisor. Sin embargo, la efectividad de cladribina para tratar EMRR rápidamente progresiva o con respuesta inadecuada no se encuentra demostrada, pero es probablemente más efectiva que placebo. De acuerdo con el análisis de la ETS de NICE, cladribina es un tratamiento costo-efectivo comparado con otros FARME alternativos de tratamiento y necesita una menor frecuencia de dosificación y monitoreo, por lo que puede ser recomendado como tratamiento de EMRR de evolución rápidamente progresiva o con respuesta inadecuada. El comité NICE consideró que la elección de comparador de cladribina depende del subgrupo de actividad de la enfermedad, por lo que considero como comparadores i) Alemtuzumab y natalizumab para pacientes con EMRR rápidamente progresiva y ii) Alemtuzumab y fingolimod para pacientes con EMRR con respuesta inadecuada. Estas recomendaciones se basaron principalmente en los hallazgos del ECA CLARITY, así como en la evidencia indirecta de un MA en red realizado por la compañía farmacéutica que comparó cladribina con otros tratamientos, entre los que se encontraban los comparadores propuestos por el comité evaluador, así como otros FARME como interferón beta. En este MA en red se concluye que existe evidencia insuficiente para mostrar que la cladribina tuvo una eficacia sustancialmente diferente comparada con alemtuzumab, natalizumab y fingolimod. La evaluación realizada por el comité elaborador de la ETS NICE no emite recomendación alguna basada en comparaciones directas o indirectas de la eficacia de cladribina comparada con IFN β -1a o IFN β -1b. De importancia para la pregunta PICO 1 de esta ETS-C, NICE no identifica evidencia sólida que permita establecer una superioridad de cladribina sobre fingolimod en un contexto de segunda línea de la EMRR.



La Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH por sus siglas en inglés) publicó en 2018 una ETS sustentada en una RS de la evidencia disponible hasta el momento. Esta ETS recomienda el uso de cladribina como monoterapia para el tratamiento de pacientes con EMRR para reducir la frecuencia de exacerbaciones clínicas y retrasar la progresión de la enfermedad, solo si las siguientes condiciones se cumplen: i) Para el uso de pacientes que hayan tenido una respuesta inadecuada o, son incapaces de tolerar, un tratamiento previo de EMRR, y que hayan tenido al menos una recaída en el último año, ii) El paciente este bajo el cuidado de un especialista en el diagnóstico y manejo de la EMRR y iii) haya una reducción en el precio. Sin embargo, la ETS señala que existe evidencia insuficiente para determinar si la cladribina en tabletas ofrece mejores beneficios clínicos comparado con otros FARME, como IFN β -1a, IFN β -1b, teriflunomida, glatiramer acetato y peginterferón beta-1a. Esta recomendación se basa principalmente en la evidencia provista por el ECA CLARITY, así como en la evidencia indirecta procedente de un MA en red provisto por la empresa farmacéutica. Finalmente, la empresa farmacéutica presentó un precio de \$3 082.70 por tableta de 10mg; por lo que la CADTH, al realizar un reanálisis de la información de costo-utilidad proporcionado por la empresa, indicó que era poco probable que la cladribina sea un tratamiento costo-efectivo en comparación con fingolimod para pacientes con EMRR, ya sea en la población en general o en las subpoblaciones específicas consideradas en el análisis de eficacia. Con respecto a las preguntas PICO 1 y 2 de esta ETS-C, CADTH no identifica evidencia sólida que permita concluir con respecto a eficacia comparativa de cladribina respecto a otros FARME, incluyendo fingolimod e interferón beta-1a.

La Alta Autoridad de Salud de Francia (HAS, por sus siglas en francés) publicó una ETS en 2020 sustentada en datos clínicos provistos por el fabricante (Merck). La ETS concluye con una opinión favorable sobre el reembolso de cladribina en el tratamiento de EMRR altamente activa definida por imágenes o por clínica. La ETS añade que, si bien se realiza el diagnóstico de EMRR, se debe iniciar rápidamente con el tratamiento a largo plazo con el objetivo de reducir la progresión a discapacidad y reducir la frecuencia de recaídas en el corto plazo. Existen varias alternativas terapéuticas de primera línea, como los IFN β , glatiramer acetato, teriflunomida, dimetil fumarato u ocrelizumab. El documento señala que la elección de tratamiento debe realizarse teniendo en cuenta el perfil de seguridad de cada medicamento, los métodos de administración, así como las preferencias del paciente. Respecto a medicamentos de segunda línea, se disponen de alternativas terapéuticas como fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab. En casos raros, donde la progresión de la enfermedad sea rápida y la EMRR sea severa desde su inicio, se puede considerar el uso de natalizumab como terapia de primera línea. Por estas, razones la ETS considera como medicamentos comparables con cladribina a fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab y natalizumab. Finalmente, se concluye que cladribina es una opción terapéutica eficaz en pacientes con EMRR altamente activa; sin embargo, su eficacia solo ha sido demostrada superior

comparada con placebo (estudio CLARITY), en pacientes con variantes no tan activas de EMRR, en términos de TAR y criterios imagenológicos. En ausencia de datos comparativos con otras terapias para EMRR altamente activa, se recomienda el uso de cladribina en pacientes que no sean elegibles o que demuestren falla terapéutica a estas otras alternativas. De relevancia para la pregunta PICO 1 de esta ETS-C, HAS no encuentra evidencia sobre la eficacia y seguridad comparativa de cladribina versus fingolimod razón por la cual opta por recomendar cladribina solo después de la falla terapéutica a fingolimod.

El Consorcio de Medicinas de Escocia (SMC, por sus siglas en inglés) publicó una ETS en 2018. La sugerencia realizada por el SMC es autorizar con restricciones el uso de cladribina para pacientes con EMRR altamente activa dentro del Sistema Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés) de Escocia. La evidencia que sustenta dicha decisión se basa en la información clínica procedente del estudio CLARITY (Giovannoni et al., 2010), así como de una RS con MA en red con métodos Bayesianos no publicada y proporcionada por la farmacéutica. En dicho MA en red se comparó la eficacia de cladribina comparada con alemtuzumab, natalizumab, daclizumab y fingolimod. Las restricciones en el uso en este medicamento son pacientes con EMRR severa y rápidamente progresiva, además de pacientes con EMRR con respuesta inadecuada al tratamiento. Esta decisión se basa en que cladribina mostró superioridad comparado con placebo en términos de TAR en pacientes con EMRR altamente activa en un ECA fase III. Sin embargo, la evidencia indirecta proporcionada en el MA en red indica que cladribina no es superior a cualquiera de los comparadores en dicho análisis. Finalmente, el SMC realizó un análisis de costo efectividad analizando la información procedente de un análisis de costo-utilidad proporcionado por la empresa farmacéutica y el MA en red utilizado en el análisis de eficacia. Se concluyó que cladribina es una opción costo-efectiva; a pesar de las limitaciones de no contar con evidencia de comparación directa con otras alternativas terapéuticas y de las limitaciones metodológicas del análisis de costo-utilidad proporcionado por la empresa farmacéutica. En cuanto a la información de relevancia para responder a la PICO 1 de esta ETS-C, SMC describe que la evidencia disponible no muestra que cladribina sea superior a fingolimod. Así, la recomendación de aprobación de uso se basó en los resultados de los análisis de costo-efectividad, específicos para el contexto de Escocia, y no extrapolables al contexto local.

Revisiones sistemáticas

Siddiqui y colaboradores (Siddiqui et al., 2018) desarrollaron una RS con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad comparativa de tabletas de cladribina comparadas con otros fármacos modificadores de enfermedad (FARME) en pacientes con EMRR. Se buscó evidencia en las bases de datos MEDLINE, Cochrane CENTRAL, Embase y MEDLINE-en proceso de publicación. La búsqueda de evidencia abarcó el periodo comprendido desde la creación de cada base de datos



hasta enero de 2017. En el presente estudio se incluyeron ECA con FARME aprobados por agencias regulatorias de Estados Unidos y Europa para pacientes adultos con EMRR, o con una población de pacientes con al menos 80 % de pacientes con EMRR. El riesgo de sesgo de los estudios se evaluó usando las herramientas del NICE, Instituto Alemán para la Calidad y Eficiencia de la Atención en Salud (IQWiG) y de la HAS.

Se incluyeron 49 estudios a la RS, de los cuales 44 estudios que evaluaron un total de 12 FARME se incluyeron en el MA en red. Para cladribina, el único ECA incluido fue CLARITY. Los 44 estudios fueron publicados entre 1987 y 2017, además de mostrar gran variabilidad en criterios diagnósticos, fase de estudio, cegamiento, tamaño de muestra, año de publicación, y la definición de recaída y progresión de discapacidad. La mayoría de los estudios incluidos definió recaída como la aparición de un nuevo síntoma o agravamiento de un síntoma ya existente que dure al menos 24 horas y ocurra en la ausencia de fiebre o infección. La progresión de discapacidad se definió comúnmente entre los estudios como un incremento en la escala EDSS de ≥ 1 punto o ≥ 0.5 puntos desde la medición basal desde una medición basal de ≥ 5.5 confirmado durante dos evaluaciones neurológicas subsecuentes separadas por un intervalo de al menos 3-6 meses libres de recaídas. La mayoría de los estudios incluidos enrolaron adultos con un puntaje EDSS ≤ 6 puntos y había experimentado al menos una recaída en el año precedente o dos recaídas en los últimos 2 años. El riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios incluidos fue bajo según las listas de chequeo de NICE, IQWiG y HAS. En el presente análisis de la evidencia, solo se reportarán resultados comparativos para placebo, IFN β -1a, IFN β -1b y fingolimod.

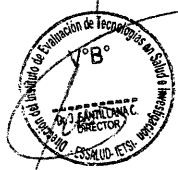
Para el desenlace de tasa anualizada de recaídas, 41 estudios contribuyeron al MA en red, en el que se utilizó un modelo de efectos aleatorios. Cladribina en dosis 3.5 mg/kg se asoció a una reducción en la TAR de 58 % comparado con placebo (RR = 0.42; ICr 95 %: 0.32 a 0.54), y entre el 37 y 48 % comparado con los regímenes de IFN β -1a 22 mcg tiw (RR = 0.58; ICr 95 %: 0.42 a 0.81), IFN β -1a 30 mcg q1w (RR = 0.52; ICr 95 %: 0.39 a 0.68), IFN β -1a 44 mcg tiw (RR = 0.63; ICr 95 %: 0.47 a 0.84), IFN β -1b 250 mcg eod (RR = 0.62; ICr 95 %: 0.47 a 0.83). No se observaron diferencias significativas en la reducción de TAR comparado con fingolimod (RR = 0.91; ICr 95 %: 0.67 a 1.22). Para el desenlace de progresión de la enfermedad confirmada sostenida por 6 meses luego de 24 meses de seguimiento, 20 estudios contribuyeron al MA en red, en el que se utilizó un modelo de efectos fijos. Para este desenlace, se encontró una reducción de 46 % del riesgo de progresión de enfermedad luego de 24 meses de seguimiento comparado con placebo (HR = 0.54; ICr 95 %: 0.29 a 0.99). No se evidenciaron diferencias significativas en la progresión de la enfermedad confirmada sostenida por 6 meses luego de 24 meses de seguimiento comparado con los regímenes de IFN β -1a 30 mcg q1w (HR = 0.79; ICr 95 %: 0.37 a 1.64), IFN β -1a 44 mcg tiw (HR = 0.76; ICr 95 %: 0.35 a 1.61), IFN β -1b

250 mcg eod (HR = 1.79; ICr 95 %: 0.65 a 4.73) y fingolimod (HR = 0.79; ICr 95 %: 0.37 a 1.64). Respecto al desenlace de no evidencia de enfermedad activa a los 24 meses de seguimiento, 5 estudios contribuyeron al MA en red, en el que se empleó un modelo de efectos fijos. Las tabletas de cladribina se asociaron a una mayor probabilidad de presentar ausencia de enfermedad activa luego de 24 meses de seguimiento comparado con placebo (OR = 4.69; ICr 95 %: 3.35 a 6.65). No hubo datos para esta comparación respecto a IFN β -1a, IFN β -1b y fingolimod.

Finalmente, para el desenlace de seguridad de las tabletas de cladribina, 25 estudios contribuyeron con el MA en red, en el que se utilizó un modelo de efectos aleatorios. Se evaluó la aparición de cualquier efecto adverso como desenlace de interés. La definición de cualquier evento adverso fue variada entre los estudios incluidos con diferencias en los puntos de corte establecidos (por ejemplo, el 10 % de la población estudiada), y la inclusión de recaída debido a esclerosis múltiple como evento adverso. Los resultados del metaanálisis en red indicaron que no hubo diferencia significativa en el riesgo de eventos adversos totales que produce cladribina comparado con IFN β -1a 30mcg q1w (OR = 1.13; ICr 95 %: 0.49 a 2.81), IFN β -1a 44 mcg tiw (OR = 0.67; ICr 95 %: 0.13 a 3.03), IFN β -1b 250mcg eod (OR = 0.81; ICr 95 %: 0.04 a 15.52) y fingolimod (OR = 1.31; ICr 95 %: 0.52 a 3.06). El NNH comparado con placebo para cladribina fue de 19, para fingolimod 0.5 mg qd fue 29, para IFN β -1a 30 mcg q1w fue 25, para IFN β -1a 44 mcg tiw fue 12 y para IFN β -1b 250 mcg eod fue 9.

Ensayos clínicos aleatorizados

El estudio CLARITY (Giovannoni et al., 2010) fue un ECA de 96 semanas, fase 3, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de las tabletas de cladribina en el tratamiento de la EMRR. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de EMRR según los criterios de McDonald, que hayan tenido lesiones consistentes con EM en RM, hayan tenido al menos una recaída en los últimos 12 meses antes del ingreso al estudio y hayan tenido un puntaje de no más de 5.5 puntos en la escala EDSS. Se excluyeron a pacientes con falla terapéutica previa a 2 o más FARME, tratamiento previo con terapia inmunosupresora, o tratamiento previo con citoquinas, inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis 3 meses antes del ingreso al estudio. Se estimó un tamaño de muestra inicial de 1290 pacientes con aproximadamente 430 pacientes por cada grupo de tratamiento. Se enrolaron finalmente un total de 1326 participantes con EMRR, de los cuales 1184 (89.3 %) completaron las 96 semanas de seguimiento, fueron aleatorizados en 3 brazos en una proporción 1:1:1, de las cuales 1184 culminaron el estudio a las 96 semanas de seguimiento. Cada uno de los tres brazos recibió placebo (n = 437, n = 380 completaron el estudio), una dosis acumulada de 3.5 mg/kg de cladribina, administrada en la semana 0 y 5 y semanas 48 y 52 de seguimiento (n = 493; n = 398 completaron el estudio), o una dosis de 5.25 mg/kg de cladribina, quienes recibieron una dosis



adicional en la semana 9 y 13 de seguimiento ($n = 456$; $n = 406$ completaron el estudio). En el presente análisis de evidencia, solo se incluirán los resultados de los brazos de tratamiento con placebo y cladribina 3.5 mg/kg. El desenlace primario fue la tasa de recaídas a las 96 semanas. Otros desenlaces secundarios de importancia fueron la proporción de pacientes que se mantuvieron libres de recaídas, el tiempo hasta la progresión sostenida de la discapacidad, tiempo hasta la primera recaída, la proporción de pacientes que recibieron terapia de rescate con IFN β -1a. Los desenlaces en RM fueron el número medio de lesiones en RM en secuencia T1 realizadas con gadolinio, lesiones activas con secuencia T2, y el desenlace compuesto de conteo de ambos tipos de lesiones. Los desenlaces de seguridad incluyen una evaluación de la incidencia de eventos adversos relacionados a la administración de tratamiento, así como el reporte de alteraciones de laboratorio. Se realizó, para los desenlaces de eficacia, un análisis por intención a tratar en el que se consideró a la población como el total de participantes que fueron aleatorizados. Para el desenlace de seguridad se consideró al total de la población como todos aquellos que al menos recibieron una dosis de cladribina. El estudio fue financiado por Merck Serono.

Luego de realizarse el proceso de aleatorización, se observó que las características se encontraron relativamente bien balanceadas entre ambos grupos de tratamiento objetivo del presente análisis de evidencia. Sin embargo; los pacientes que recibieron cladribina 3.5 mg/kg tuvieron una duración ligeramente más corta de la enfermedad desde el debut de la enfermedad con una media de duración de 7.9 ± 7.2 años para el grupo de cladribina 3.5 mg/kg comparado con una media de duración de 8.9 ± 7.4 para el grupo placebo. El equipo evaluador de IETSI calculó un p valor de 0.042 entre ambos grupos. Por otro lado, la proporción de pacientes que recibió un FARME previo al ingreso al estudio fue de 26.1 % en el grupo cladribina 3.5 mg/kg comparado con 32.5 % en el grupo placebo. El equipo evaluador de IETSI estimó un p valor de 0.135 para la diferencia de proporciones.

En cuanto a los resultados de eficacia, se observó una reducción significativa en la TAR en el grupo de tratamiento con cladribina 3.5 mg/kg (0.14; IC 95 % 0.12 a 0.17) comparado con placebo (0.33; IC 95 % 0.29 a 0.38), lo cual representó una reducción del 57.6 % en la TAR del grupo cladribina 3.5 mg/kg ($p < 0.001$). La proporción de participantes que se mantuvieron libre de recaídas fue mayor en el grupo de tratamiento con cladribina 3.5 mg/kg comparado con el grupo placebo (79.7 % vs 60.9 %, OR de 2.53 (IC 95 %: 1.87 a 3.43), $p < 0.001$). Además, el tiempo hasta la primera recaída fue mayor en el grupo con cladribina 3.5 mg/kg comparado con el grupo placebo (HR = 0.44; IC 95 %: 0.34 a 0.58). Hubo una reducción del 33 % del riesgo de progresión sostenida por 3 meses de discapacidad medida a través del puntaje EDSS en el grupo de tratamiento con cladribina 3.5 mg/kg comparado con placebo (HR = 0.67; IC 95 %: 0.48 a 0.93). Así mismo, hubo un incremento del 55 % del riesgo de permanecer libre de progresión

sostenida por 3 meses de discapacidad en el grupo de tratamiento con cladribina 3.5 mg/kg comparado con placebo (OR = 1.55; IC 95 %: 1.09 a 2.22). Finalmente, el grupo de tratamiento con cladribina tuvo una reducción relativa del 85.7 % en el número de lesiones en RM en secuencia T1 realizadas con gadolinio comparado con placebo (número promedio de lesiones: 0.12 vs 0.91, $p < 0.001$) y una reducción relativa del 73.4 % en el número de lesiones en RM en secuencia T2 comparado con placebo (número promedio de lesiones: 0.38 vs 1.43, $p < 0.001$).

En cuanto a los desenlaces de seguridad, se observó una mayor proporción de eventos adversos totales en el grupo de cladribina 3.5 mg/kg comparado con el grupo placebo (80.7 % vs 73.3 %). El equipo evaluador de IETSI calculó que esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.009$). Se observó una mayor proporción de eventos adversos serios en el grupo de cladribina 3.5 mg/kg comparado con el grupo placebo (8.4 % vs 6.4 %); sin embargo, el equipo evaluador de IETSI encontró que esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.261$). En el grupo de tratamiento con cladribina 3.5 mg/kg se reportó una mayor frecuencia de linfocitopenia (21.6 % vs 1.8 %, valor de p calculado por el IETSI < 0.0001) e infecciones por herpes zoster (8 vs 0, valor de p calculado por el IETSI = 0.0043). Además, se reportó una mayor proporción de infecciones en el grupo de tratamiento con cladribina 3.5 mg/kg comparado con placebo (47.7 % vs 42.5 %). El equipo evaluador de IETSI encontró que esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.124$). La proporción de participantes que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos fue mayor en el grupo de cladribina 3.5 mg/kg comparado con placebo (3.5 % vs 2.1 %). El equipo evaluador de IETSI encontró que esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.212$).

Para evaluar el impacto de las tabletas de cladribina en la calidad de vida de los pacientes con EMRR, se realizó un análisis secundario de la base de datos del estudio CLARITY (Afolabi et al., 2018). En el presente análisis se incluyó la información de 1184 participantes (89.3 %) que completaron las 96 semanas de seguimiento. El desenlace de calidad de vida se evaluó a través de 2 cuestionarios, el cuestionario EuroQol de 5 dimensiones y 3 niveles (EQ-D5-3L) y el cuestionario Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54). Las respuestas del cuestionario EQ-5D-3LE se convirtieron en un índice a través del algoritmo para puntaje conocido como el índice EQ-5D donde 1 representa la mejor QoL. No se excluyeron los valores de EQ-5D por debajo de 0. También se recolectaron valores de la encuesta autoadministrada EQ-5D-VAS, la cual puntúa desde 0 a 100, donde 0 representa la peor calidad de vida. Finalmente, el cuestionario MSQOL-54 comprende 12 dominios, los cuales se emplean para calcular dos subescalas, la escala de salud física y la escala de salud mental. En el presente análisis de evidencia, se describirán los resultados para los brazos de tratamiento con placebo y cladribina en dosis de 3.5 mg/kg.

En la medición basal, se observó que no hubo desbalances en la población al inicio y al término del estudio debido a la pérdida de seguimiento según las variables sexo y edad. Respecto a los efectos de la cladribina sobre el índice EQ-5D, al final de las 96 semanas de seguimiento, los participantes que fueron tratados con cladribina 3.5 mg/kg tuvieron un mayor puntaje en el índice EQ-5D comparado con placebo ($M_{\text{cladribina}} = 0.73 \pm 0.22$ vs $M_{\text{placebo}} = 0.66 \pm 0.26$) y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($F(2, 945) = 5.639$, $p = 0.001$). Respecto al impacto de cladribina sobre el puntaje EQ-5D-VAS, no se evidenciaron diferencias entre los 3 brazos de tratamiento al culminar el tiempo de seguimiento. Por otro lado, al realizar un análisis ANCOVA univariado a las 96 semanas de seguimiento ajustando por el puntaje MSQOL-54 en la medición basal, sexo, edad, centro del estudio y etnicidad, no se encontraron diferencias significativas con el uso de cladribina comparado con placebo tanto en la escala de salud física como en la de salud mental del cuestionario MSQOL-54. Finalmente, respecto al impacto de cladribina en la probabilidad de reportar una diferencia mínima clínicamente importante en el índice EQ-5D, se reportó una probabilidad 26 % mayor en el grupo de tratamiento con cladribina 3.5 mg/kg ($OR = 1.26$, $p = 0.019$). Los autores no reportaron intervalos de confianza para dicho OR. Para este desenlace se consideró como una diferencia mínima clínicamente significativa un cambio de al menos 0.08 puntos en el índice EQ-5D.

Evaluaciones económicas

No se encontraron estudios de costo efectividad nacionales o latinoamericanos que comparen directamente cladribina en tabletas con otros FARME.

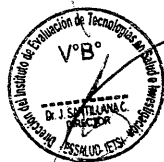
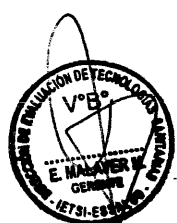
V. DISCUSIÓN

El presente documento de ETS-C tiene como finalidad evaluar la evidencia disponible hasta la actualidad en términos de eficacia y seguridad del uso de cladribina en su presentación farmacológica de tabletas, comparado con la mejor terapia disponible, IFN β -1a, y fingolimod, para el manejo de EMRR en adultos. Se incluyeron 2 publicaciones de un ECA, 2 GPC, 4 ETS y 1 RS con MA en red, que responden a la pregunta PICO del presente documento.

El principal ECA encontrado fue el estudio CLARITY, el cuál fue un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorio y controlado con placebo, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de cladribina por vía oral en pacientes con EMRR. Al menos un tercio de los participantes, incluyendo los 3 brazos del ECA, habían recibido un FARME previo al inicio del estudio. En cuanto a los desenlaces de eficacia de interés para el presente documento ETS-C, el estudio CLARITY mostró una reducción significativa en la TAR del 57.6 % en grupo que recibió cladribina con respecto al placebo ($p < 0.001$). La proporción de participantes que se mantuvieron

libre de recaídas fue mayor en el grupo de tratamiento con cladribina comparado con el grupo placebo (79.7 % vs 60.9 %, $p < 0.001$). El tiempo hasta la primera recaída fue mayor en el grupo tratado con cladribina comparado con placebo (HR = 0.44; IC 95 %: 0.34 a 0.58). Hubo una reducción del 33 % del riesgo de progresión sostenida por 3 meses de discapacidad medida a través del puntaje EDSS en el grupo de tratamiento con cladribina comparado con placebo (HR = 0.67; IC 95 %: 0.48 a 0.93). Así mismo, hubo un incremento del 55 % del riesgo de permanecer libre de progresión de discapacidad con cladribina comparado con placebo (OR = 1.55; IC 95 %: 1.09 a 2.22). Finalmente, el grupo de tratamiento con cladribina tuvo una reducción relativa del 85.7 % en el número de lesiones en RM en secuencia T1 comparado con placebo (número promedio de lesiones: 0.12 vs 0.91, $p < 0.001$) y una reducción relativa del 73.4 % en el número de lesiones en RM en secuencia T2 comparado con placebo (número promedio de lesiones: 0.38 vs 1.43, $p < 0.001$). Respecto a los desenlaces de seguridad, se observó una mayor proporción de eventos adversos totales en el grupo de cladribina comparado con el grupo placebo (80.7 % vs 73.3 %, $p = 0.009$). Además, no se observó diferencias en la proporción de eventos adversos serios en el grupo que recibió cladribina comparado con el grupo placebo (8.4 % vs 6.4 %, $p = 0.261$) ni en la proporción de participantes que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos comparado con placebo (3.5 % vs 2.1 %, $p = 0.212$). De manera adicional, se observó una mayor proporción de linfocitopenia (21.6 % vs 1.8 %) e infecciones por herpes zoster (8 vs 0) con cladribina versus placebo, diferencias que fueron estadísticamente significativas.

En el análisis crítico del presente ECA, en cuanto al procedimiento de aleatorización, si bien se observó que las variables sociodemográficas después de la aleatorización fueron lo más similares posible, se observó una diferencia significativa en el grupo de cladribina 3.5 mg/kg comparado con el grupo de tratamiento con placebo respecto a la duración de la enfermedad desde el primer episodio. Específicamente, los pacientes en el grupo de cladribina presentaban una mayor duración de la enfermedad que los pacientes en el grupo placebo. Existe evidencia de que el tratamiento temprano de la esclerosis múltiple es un factor asociado a la progresión de la enfermedad (Okuda et al., 2023), por lo que los pacientes con un menor tiempo de duración de enfermedad pueden tener mejores resultados terapéuticos. Es probable que la asociación entre el uso de cladribina en tabletas y los desenlaces de eficacia haya resultado afectada por el proceso de aleatorización, pero este efecto haya sido mínimo y probablemente no varíe la dirección de la asociación. Las tasas de pérdida de seguimiento fueron del 0.9 % para grupo placebo y 1.8 % para el grupo cladribina 3.5 mg/kg, así, la probabilidad de sesgo de desgaste es mínima. Además, existe un potencial sesgo de industria debido a que el estudio fue financiado por Merck Sirono y 10 de los 11 autores del manuscrito mencionan haber recibido compensación económica por parte de esta misma empresa farmacéutica. Finalmente, para los fines de la presente ETS-C, la evidencia



de CLARITY fue considerada indirecta ya que la mayoría de los pacientes inscritos en CLARITY no habían recibido tratamiento previo (población de la pregunta PICO 1 y 2), o no tenían contraindicación a interferón beta-1b (población de la pregunta PICO 3). De manera adicional, el estudio CLARITY comparó cladribina frente a placebo, y no frente a un comparador activo, como fingolimod (comparador de la pregunta PICO 1) o interferón beta-1a (comparador de la pregunta PICO 2).

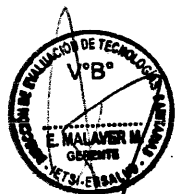
La evidencia sobre el desenlace calidad de vida provino del análisis secundario del estudio CLARITY realizado por Afolabi y colaboradores. En cuanto a los efectos de la cladribina sobre el índice EQ-5D, al final de las 96 semanas de seguimiento, los participantes que fueron tratados con cladribina tuvieron un mayor puntaje en el índice EQ-5D comparado con placebo ($M_{cladribina} = 0.73 \pm 0.22$ vs $M_{placebo} = 0.66 \pm 0.26$) y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($F(2, 945) = 5.639$), $p = 0.001$). Respecto al impacto de cladribina sobre el puntaje EQ-5D-VAS, no se evidenciaron diferencias entre los 3 brazos de tratamiento al culminar el tiempo de seguimiento. Luego, no se encontraron diferencias significativas con el uso de cladribina comparado con placebo tanto en la escala de salud física como en la de salud mental del cuestionario MSQOL-54 luego de ajustar por covariables. Finalmente, respecto al impacto de cladribina en la probabilidad de reportar una diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) en el índice EQ-5D, esta diferencia se consideró como un cambio en el índice EQ-5D de 0.08; sin embargo, la diferencia entre las medias entre los grupos fue de 0.07 (cálculo manual no reportado en el estudio), es decir, no se alcanzó el valor de DMCI. Por otro lado, se reportó una mayor probabilidad de DMCI en el grupo de tratamiento con cladribina 3.5 mg/kg ($OR = 1.26$). El presente estudio, al utilizar los datos procedentes del estudio CLARITY, posee las mismas características respecto al potencial sesgo de selección y del proceso de aleatorización. Sin embargo, no se reportó el valor absoluto de la diferencia en el puntaje de EQ-5D para ser contrarrestado con el DMCI y solo se informó la probabilidad de DMCI, por lo que podría estar cometiendo un potencial sesgo de reporte. Adicionalmente, hubo un potencial sesgo de desgaste debido a que el tamaño de muestra para los análisis del cuestionario MSQOL-54 fue de 51 para cladribina 3,5 mg/kg y 50 participantes en el grupo placebo; y en los análisis del índice EQ5D fue de 349 para el grupo placebo y 353 para el grupo de cladribina 3.5 mg/kg.

Se debe tener en cuenta sobre la interpretación de los resultados de los ECA analizados, que las guías para la investigación de medicamentos para EM recomiendan incluir calidad de vida como un desenlace en el diseño de los ECA (European Medical Agency, 2015; Gehr et al., 2019; van Munster & Uitdehaag, 2017) y también se considera parte de los desenlaces más importantes para los pacientes, por lo que se ha incluido dentro de una lista de desenlaces esenciales para el desarrollo de ensayos clínicos en EM (Daniels et al., 2023). Sin embargo, se considera que los

desenlaces en los que se deberían hacer énfasis son los síntomas físicos autopercebidos por los pacientes dado que estos tienen un mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes (Heesen et al., 2008; Rothwell et al., 1997). Por otro lado, se plantea desde hace varios años que el aumento de lesiones en RM son un desenlace subrogado en la progresión de la EM. Sin embargo, existiría una disociación entre la aparición de lesiones en RM con el estado clínico y la progresión de la discapacidad en pacientes con EM, existiendo una “paradoja clínico-radiológica” (Barkhof, 2002; Mollison et al., 2017; Whitaker et al., 1995). Esto pone la utilidad de la interpretación de los resultados de los ECA en los desenlaces de RM en discusión.

Se incluyeron 2 GPC en el presente análisis de evidencia, de las cuales solo una (la guía de la ECTRIMS/EAN) hace una recomendación explícita sobre el uso de cladribina como alternativa terapéutica en el manejo de EMRR. Al respecto, el panel de la guía de la ECTRIMS/EAN no describe explícitamente una preferencia entre un FARME u otro. Por otro lado, esta guía describe que fingolimod sería más eficaz que cladribina, aunque basado en un consenso, por lo que con respecto a la pregunta PICO 1 ¿Es cladribina mejor que fingolimod, en términos de eficacia y seguridad, en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente con falla terapéutica a interferón beta-1b?, la opinión de esta guía sería aparentemente a favor de fingolimod. Por otro lado, el panel de la GPC de la AAN sugiere, aunque sin citar la evidencia, que fingolimod sería más eficaz que interferón beta-1b, pero no se pronuncia con respecto a cladribina. Lo anterior, podría sugerir también un mayor soporte para fingolimod en comparación con cladribina en un contexto de segunda línea. De importancia, según lo descrito en ambas guías, la decisión de elección del fármaco en un contexto de segunda línea dependería de varios factores, incluyendo la accesibilidad a los medicamentos. Ambas GPC fueron sometida a una revisión por pares externos al panel que elaboró el presente documento, también siguieron métodos rigurosos en la búsqueda bibliográfica de evidencia reportados en los documentos publicados, se describen las falencias y limitaciones del conjunto de evidencia, y se consideran los riesgos y beneficios en salud, así como los efectos secundarios. Estos elementos hacen que las 2 GPC cumplan con los criterios de rigor metodológico considerados en el dominio 3 de la herramienta AGREE II.

Se incluyeron 4 ETS en el presente documento ETS-C, que evaluaron el uso de tabletas de cladribina para el tratamiento de EMRR. En todos los documentos, menos en la ETS de la HAS, se recomienda el uso de cladribina en tabletas como una alternativa terapéutica a las opciones disponibles en un contexto de segunda línea, incluido fingolimod. HAS recomienda cladribina en pacientes que no responden o no son elegibles para fingolimod. Esto basado en la ausencia de datos comparativos y debido al conocimiento aún limitado relacionado con su seguridad. Con excepción de la HAS, la decisión de aprobación de uso de cladribina se basó en los análisis de costo-efectividad, específicos para cada sistema sanitario. Todas las ETS sustentaron su decisión



utilizando como evidencia los resultados del ECA CLARITY y/o un MA en red no publicado provisto por el solicitante farmacéutico. Así: i) NICE recomienda el uso de cladribina como una opción terapéutica para tratar EMRR de evolución rápida o respuesta subóptima; ii) CADTH recomienda el uso de cladribina para el tratamiento de pacientes con EMRR en un contexto de respuesta subóptima o intolerancia, y bajo la condición de que se reduzca el precio del medicamento; iii) HAS recomienda el uso de cladribina en el tratamiento de EMRR altamente activa en pacientes que no son elegibles o con falla terapéutica a otras alternativas; iv) SMC recomienda, al igual que NICE, el uso de cladribina en pacientes con EMRR de evolución rápida o respuesta subóptima. Todas las ETS evaluadas comparan, con evidencia indirecta, la eficacia y seguridad de cladribina versus fingolimod. Todas, menos una (SMC), concluyen que la evidencia es insuficiente para estimar la superioridad de cladribina con respecto a fingolimod. SMC concluyó que cladribina no era superior a fingolimod. Finalmente, todas las ETS evaluadas realizan recomendaciones en una población similar a la especificada en la pregunta PICO general del presente documento ETS-C, que son aquellos que presenten respuesta inadecuada, intolerancia a otras terapias y/o no sean elegibles a otras terapias.



Además, se incluyó 1 RS en el análisis de evidencia del presente documento ETS-C. Sidiqui y colaboradores desarrollaron una RS con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad comparativa de tabletas de cladribina comparadas con otros fármacos modificadores de enfermedad (FARME) en pacientes con EMRR. No se especifica la línea de tratamiento. La búsqueda de evidencia abarcó el periodo comprendido desde la creación de cada base de datos hasta enero de 2017 e incluyó las bases de datos MEDLINE, Cochrane CENTRAL, Embase y MEDLINE-en proceso de publicación. En el presente estudio se incluyeron ECA con FARME aprobados por agencias regulatorias de Estados Unidos y Europa para pacientes adultos con EMRR, o con una población de pacientes con al menos 80 % de pacientes con EMRR.



Se incluyeron 49 estudios a la RS, de los cuales 44 estudios que evaluaron un total de 12 FARME se incluyeron en el MA en red. Para cladribina, el único ECA incluido fue CLARITY. Los 44 estudios fueron publicados entre 1987 y 2017 y mostraron gran variabilidad en criterios diagnósticos, fase de estudio, cegamiento, tamaño de muestra, año de publicación, y la definición de recaída y progresión de discapacidad, lo cual reduce la calidad de la evidencia. En cuanto a los análisis de eficacia, las tabletas de cladribina se asociaron a una reducción estadísticamente significativa en la TAR comparado con placebo, IFN β -1a 22 mcg tiw, IFN β -1a 30 mcg q1w, IFN β -1a 44 mcg tiw, IFN β -1b 250 mcg eod. No se observaron diferencias significativas en la reducción de TAR comparado con fingolimod. Se observó una reducción en el riesgo de progresión de enfermedad luego de 24 meses de seguimiento comparado con placebo. No se evidenciaron diferencias significativas en este desenlace comparado con IFN β -1a 30 mcg q1w,

IFN β -1a 44 mcg tiw, IFN β -1b 250 mcg eod y fingolimod. Luego, se evidenció que las tabletas de cladribina se asociaron a una mayor probabilidad de presentar ausencia de enfermedad activa luego de 24 meses de seguimiento comparado con placebo. No se reportaron datos para esta comparación respecto a IFN β -1a, IFN β -1b y fingolimod. Finalmente, para el desenlace de seguridad se evaluó la aparición de cualquier efecto adverso como desenlace de interés. La definición de cualquier evento adverso fue variada entre los estudios incluidos con diferencias en los puntos de corte establecidos (por ejemplo, el 10 % de la población estudiada), y la inclusión de recaída debido a esclerosis múltiple como evento adverso. Los resultados del metaanálisis en red indicaron que no hubo diferencia significativa en el riesgo de eventos adversos totales comparado con cualquier FARME o placebo.

Luego de evaluar los dominios correspondientes a la herramienta AMSTAR-2, se considera que el presente estudio es de baja calidad, puesto que los autores no consignan que se haya evaluado el riesgo de sesgo de publicación dentro del manuscrito principal o del material suplementario provisto por los autores, lo cual corresponde al incumplimiento de un dominio crítico (dominio 15). Otras limitaciones identificadas se relacionan con la comparación indirecta (MA en red), sujeta a diversas fuentes de heterogeneidad, lo que impide sacar conclusiones definitivas con respecto a la eficacia comparativa de la cladribina.

VI. CONCLUSIONES

El objetivo de la presente ETS-C fue evaluar la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de cladribina como tratamiento de la EMRR en pacientes adultos. Para el subgrupo de pacientes con falla terapéutica a interferón beta-1b (segunda línea de tratamiento; pregunta PICO 1), el comparador fue fingolimod; para el subgrupo con intolerancia a interferón beta-1b (segunda línea de tratamiento; pregunta PICO 2), el comparador fue interferón beta-1a; y para el subgrupo con contraindicación a interferón beta-1b (primera línea de tratamiento; pregunta PICO 3), el comparador fue la mejor terapia de soporte.

La evidencia científica clave acerca de la eficacia y seguridad de las tabletas de cladribina para el tratamiento de EMRR proviene del ECA de fase III doble ciego CLARITY (cladribina versus placebo). Así, todos los documentos incluidos, es decir, las GPC, las ETS y la RS con MA analizan los resultados de este estudio para elaborar recomendaciones y/o conclusiones. De manera adicional, la mayoría de ETS utilizan comparaciones indirectas procedentes de MA en red para analizar la eficacia y seguridad comparativa de cladribina versus fingolimod.

En el estudio CLARITY, cladribina fue superior al placebo para reducir significativamente las tasas de recaída anualizada, el riesgo de progresión de la discapacidad y las medidas de resonancia



magnética de la actividad de la enfermedad. En CLARITY se utilizó una herramienta de evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad y genérica para explorar los beneficios de calidad de vida del fármaco del estudio. La significación estadística a favor de la cladribina en comparación con el placebo se logró solo para la diferencia entre grupos en la herramienta genérica de evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud. La validez de las evaluaciones de la calidad de vida relacionada con la salud específicas de la enfermedad estuvo limitada por la proporción relativamente pequeña de pacientes con datos evaluables para este desenlace. Por lo tanto, los efectos de la cladribina en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes son inciertos.

Con respecto a la seguridad, los resultados de CLARITY mostraron ausencia de diferencias estadísticas entre cladribina y el placebo en la tasa de EA serios y EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento. Además, se observó una mayor frecuencia de linfocitopenia y herpes zoster en el grupo de pacientes tratado con cladribina en comparación con placebo, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

El estudio CLARITY tuvo algunas limitaciones. Así, hubo diferencias en algunas características iniciales de los pacientes en los grupos de 3,5 mg/kg de cladribina y placebo, como el tiempo desde el debut de la enfermedad, que fue menor en el grupo de cladribina, lo que podría sobreestimar el efecto del tratamiento. Además, el estudio fue patrocinado por la compañía farmacéutica que produce cladribina, lo que aumenta el riesgo de sesgo a favor de este medicamento. Tras la evaluación crítica, se consideró que la evidencia de CLARITY presentaba un riesgo de sesgo bajo para los desenlaces de eficacia y seguridad, y un riesgo de sesgo alto para los análisis de calidad de vida. Con respecto a la calidad de la evidencia para los fines de la presente ETS-C, esta se consideró moderada para los desenlaces de eficacia y seguridad, y baja para la calidad de vida para responder a la pregunta PICO 3, y baja para los desenlaces de eficacia y seguridad, y muy baja para la calidad de vida para responder a las preguntas PICO 1 y 2. La calidad de la evidencia disminuyó para las preguntas PICO 1 y 2 principalmente por corresponder a evidencia indirecta (la mayoría de pacientes no había sido previamente tratado, ni el comparador fue fingolimod o interferón beta-1a).

Así, teniendo en cuenta los resultados de CLARITY y la calidad de esta evidencia, es probable que cladribina brinde un beneficio clínico en comparación con placebo, en la población de la pregunta PICO 3, en términos de disminución de la progresión de la enfermedad, disminución de lesiones en resonancia magnética y tasa de recidiva, con un perfil de seguridad aceptable. Con respecto al beneficio clínico en comparación con fingolimod o interferón beta-1a, en las

poblaciones de las preguntas PICO 1 y 2, no se puede sacar una conclusión basado en el estudio CLARITY.

Por otro lado, los resultados de una RS con MA en red sugieren que no habría diferencia en cuanto a eficacia y seguridad en el tratamiento con cladribina en comparación con las otras opciones terapéuticas disponibles en EsSalud, es decir, interferón beta-1a y fingolimod, en términos de progresión de la enfermedad sostenida por 6 meses y eventos adversos totales. Además, esta RS mostró una reducción significativa en la TAR con cladribina en comparación con interferón beta-1a, pero no versus fingolimod. Sin embargo, las limitaciones asociadas con la comparación indirecta, sujeta a diversas fuentes de heterogeneidad, no permiten elaborar una conclusión definitiva con respecto a la eficacia comparativa y las ventajas de seguridad de la cladribina con respecto a otras opciones de FARME para la EMRR. Con respecto a la calidad de la evidencia para los fines de la presente ETS-C, esta se consideró muy baja para todos los desenlaces para responder a las preguntas PICO 1 y 2. Así, teniendo en cuenta los resultados de este MA en red y la calidad de esta evidencia, no hay pruebas suficientes para determinar si la cladribina ofrece algún beneficio clínico significativo en comparación con fingolimod o interferón beta-1a en las poblaciones de las preguntas PICO 1 y 2.



En cuanto a las GPC incluidas, una de dos (la guía de la ECTRIMS/EAN) hace una recomendación sobre el uso de cladribina en tabletas como alternativa terapéutica en el manejo de EMRR (segunda línea de tratamiento), basado en el estudio CLARITY. Al respecto, el panel de la guía de la ECTRIMS/EAN no describe explícitamente una preferencia entre un FARME u otro y enfatiza que la selección del FARME dependerá de otros factores, incluyendo las características de los pacientes, la severidad de la enfermedad, el perfil de seguridad del medicamento, y la accesibilidad del medicamento. Los FARME considerados como alternativa en esta guía fueron interferón beta-1b, interferón beta-1a, peginterferón beta-1a, glatiramer acetato, teriflunomida, dimetil fumarato, fingolimod, daclizumab, natalizumab, ocrelizumab y alemtuzumab. De manera adicional, aunque basado en un consenso, se describe que fingolimod tendría mejor eficacia que cladribina, y que cladribina tendría mejor eficacia que interferón beta-1a. No obstante, como se describe anteriormente, esto no ha sido demostrado con base en evidencia sólida.



Con respecto a las ETS incluidas, todas, con excepción de la ETS del SMC de Escocia, concluyen que la evidencia es insuficiente para demostrar la superioridad de cladribina con respecto a otros FARME, incluidos fingolimod, basado en el estudio CLARITY y/o en evidencia de RS con MA en red. Esto porque el estudio CLARITY comparó cladribina con placebo, y no un comparador activo, y por las limitaciones metodológicas de los MA en red. La ETS de SMC concluye que

cladribina no es superior a fingolimod, basado en el MA en red. Aun así, todas las ETS, menos la de HAS, recomiendan el uso de cladribina como alternativa terapéutica a las opciones disponibles en un contexto de segunda línea, incluyendo fingolimod, basado en sus análisis de costo-efectividad. HAS, que no realiza una evaluación económica, recomienda cladribina en pacientes que no responden o no son elegibles para fingolimod. Esto basado en la ausencia de datos comparativos y debido al conocimiento aún limitado relacionado con su seguridad. Es importante tener en cuenta que estas recomendaciones no son extrapolables al contexto de EsSalud, por tratarse de contextos sanitarios, regulatorios y económicos diferentes.

En síntesis, con respecto a la pregunta PICO 1 ¿Es cladribina mejor que fingolimod, en términos de eficacia y seguridad, en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente con falla terapéutica a interferón beta-1b? (segunda línea de tratamiento), la evidencia disponible del ECA CLARITY y de un MA en red no permite realizar una conclusión definitiva sobre el balance riesgo-beneficio de cladribina versus fingolimod. Con respecto a la pregunta PICO 2 ¿Es cladribina mejor que interferón beta-1a, en términos de eficacia y seguridad, en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente con intolerancia a interferón beta-1b? (segunda línea de tratamiento), la evidencia disponible del ECA CLARITY y de un MA en red no permite realizar una conclusión definitiva sobre el balance riesgo-beneficio de cladribina versus interferón beta-1a. Con respecto a la pregunta PICO 3 ¿Es cladribina mejor que la mejor terapia de soporte, en términos de eficacia y seguridad, en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente con contraindicación a interferón beta-1b? (primera línea de tratamiento), la evidencia disponible del ECA CLARITY sugiere un balance riesgo-beneficio favorable para cladribina versus placebo. Sin embargo, dado el alto costo del tratamiento con cladribina y las preocupaciones sobre la ocurrencia de linfocitopenia e infecciones por herpes zoster con cladribina, otras opciones terapéuticas podrían ser valoradas en este contexto de primera línea.

VII. CONTRIBUCIÓN DE LOS EVALUADORES Y REVISORES

DDF desarrolló/validó las estrategias de búsqueda para las diferentes bases de datos y fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del informe de ETS-C. PRR y RAI supervisaron las diferentes etapas de elaboración y revisaron la versión preliminar del informe de ETS-C. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del informe de ETS-C.

VIII. DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD Y CONFLICTO DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente ETS-C declaran no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este informe.

IX. FINANCIAMIENTO

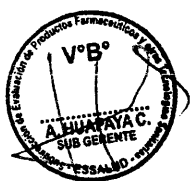
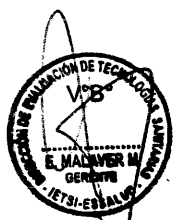
La presente ETC-C fue financiada por el Seguro Social de Salud -EsSalud.



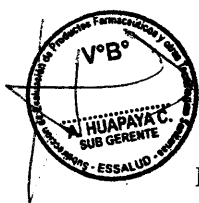
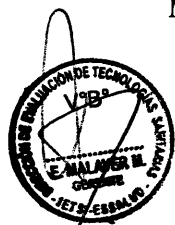
X. REFERENCIAS

- Afolabi, D., Albor, C., Zalewski, L., Altmann, D. R., Baker, D., & Schmierer, K. (2018). Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(11), 1461–1468.
- Baranzini, S. E., & Oksenberg, J. R. (2017). The genetics of multiple sclerosis: From 0 to 200 in 50 years. *Trends in Genetics: TIG*, 33(12), 960–970.
- Barkhof, F. (2002). The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Current Opinion in Neurology*, 15(3), 239–245.
- Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J. P. A., & Tzoulaki, I. (2015). Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurology*, 14(3), 263–273.
- Callegari, I., Derfuss, T., & Galli, E. (2021). Update on treatment in multiple sclerosis. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 50(2), 104068.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2018). *Clinical Review Report: Cladribine (Mavenclad)*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
- Ceronie, B., Jacobs, B. M., Baker, D., Dubuisson, N., Mao, Z., Ammoscato, F., Lock, H., Longhurst, H. J., Giovannoni, G., & Schmierer, K. (2018). Cladribine treatment of multiple sclerosis is associated with depletion of memory B cells. *Journal of Neurology*, 265(5), 1199–1209.
- Daniels, K., Frequin, S. T. F. M., van de Garde, E. M. W., Biesma, D. H., van der Wees, P. J., van der Nat, P. B., & (S.O.S.MS Consensus Group). (2023). Development of an international, multidisciplinary, patient-centered Standard Outcome Set for Multiple Sclerosis: The S.O.S.MS project. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 69(104461), 104461.
- European Medical Agency. (2015). *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis*. European Medical Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis-revision-2_en.pdf
- GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. (2019). Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology*, 18(3), 269–285.
- Gehr, S., Kaiser, T., Kreutz, R., Ludwig, W.-D., & Paul, F. (2019). Suggestions for improving the design of clinical trials in multiple sclerosis-results of a systematic analysis of completed phase III trials. *The EPMA Journal*, 10(4), 425–436.

- Giovannoni, G., Comi, G., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., Soelberg Sørensen, P., Vermersch, P., Chang, P., Hamlett, A., Musch, B., Greenberg, S. J., & CLARITY Study Group. (2010). A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 362(5), 416–426.
- Handel, A. E., Williamson, A. J., Disanto, G., Dobson, R., Giovannoni, G., & Ramagopalan, S. V. (2011). Smoking and multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *PloS One*, 6(1), e16149.
- Handel, A. E., Williamson, A. J., Disanto, G., Handunnetthi, L., Giovannoni, G., & Ramagopalan, S. V. (2010). An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PloS One*, 5(9), e12496.
- Haute Autorité de Santé. (2020). *Cladribine MAVENCLAD 10 mg tablets reassessment*. HAS.
- Heesen, C., Böhm, J., Reich, C., Kasper, J., Goebel, M., & Gold, S. M. (2008). Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(7), 988–991.
- Hermann, R., Karlsson, M. O., Novakovic, A. M., Terranova, N., Fluck, M., & Munafo, A. (2019). The clinical pharmacology of Cladribine Tablets for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Clinical Pharmacokinetics*, 58(3), 283–297.
- Koch-Henriksen, N., & Sørensen, P. S. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurology*, 9(5), 520–532.
- Kurtzke, J. F. (2013). Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain: A Journal of Neurology*, 136(Pt 9), 2904–2917.
- Leist, T. P., & Weissert, R. (2011). Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clinical Neuropharmacology*, 34(1), 28–35.
- Lindner, M., Klotz, L., & Wiendl, H. (2018). Mechanisms underlying lesion development and lesion distribution in CNS autoimmunity. *Journal of Neurochemistry*, 146(2), 122–132.
- Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46(4), 907–911.
- Lublin, Fred D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Jr, Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos,



- L., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278–286.
- Maitre, E., Cornet, E., & Troussard, X. (2019). Hairy cell leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American Journal of Hematology*, 94(12), 1413–1422.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B. Y., & Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1), 121–127.
- Mollison, D., Sellar, R., Bastin, M., Mollison, D., Chandran, S., Wardlaw, J., & Connick, P. (2017). The clinico-radiological paradox of cognitive function and MRI burden of white matter lesions in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 12(5), e0177727.
- Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J., Otero-Romero, S., Amato, M. P., Chandraratna, D., Clanet, M., Comi, G., Derfuss, T., Fazekas, F., Hartung, H. P., Havrdova, E., Hemmer, B., Kappos, L., Liblau, R., Lubetzki, C., Marcus, E., Miller, D. H., Olsson, T., ... Zipp, F. (2018).ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(2), 96–120.
- National Institute for Health And Care Excellence. (2019). *Cladribine for treating relapsing-remitting multiple sclerosis* (No. TA616). NICE.
- Okuda, D. T., Kantarci, O., Lebrun-Fréney, C., Sormani, M. P., Azevedo, C. J., Bovis, F., Hua, L. H., Amezcua, L., Mowry, E. M., Hotermans, C., Mendoza, J., Walsh, J. S., von Hehn, C., Vargas, W. S., Donlon, S., Naismith, R. T., Okai, A., Pardo, G., Repovic, P., ... Pelletier, D. (2023). Dimethyl fumarate delays multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome. *Annals of Neurology*, 93(3), 604–614.
- Rae-Grant, A., Day, G. S., Marrie, R. A., Rabinstein, A., Cree, B. A. C., Gronseth, G. S., Haboubi, M., Halper, J., Hosey, J. P., Jones, D. E., Lisak, R., Pelletier, D., Potrebic, S., Sitcov, C., Sommers, R., Stachowiak, J., Getchius, T. S. D., Merillat, S. A., & Pringsheim, T. (2018). Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*, 90(17), 777–788.
- Reich, D. S., Lucchinetti, C. F., & Calabresi, P. A. (2018). Multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 378(2), 169–180.



Romine, J. S., Sipe, J. C., Koziol, J. A., Zyroff, J., & Beutler, E. (1999). A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Proceedings of the Association of American Physicians*, 111(1), 35–44.

Romine, John S., Sipe, J. C., Koziol, J. A., Zyroff, J., & Beutler, E. (1999). A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Proceedings of the Association of American Physicians*, 111(1), 35–44.

Rothwell, P. M., McDowell, Z., Wong, C. K., & Dorman, P. J. (1997). Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 314(7094), 1580–1583.

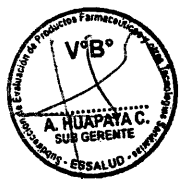
Scottish Medical Consortium. (2018). *Cladribine 10mg tablet (Mavenclad®)* (No. 1300/18). SMC.



Siddiqui, M. K., Khurana, I. S., Budhia, S., Hettle, R., Harty, G., & Wong, S. L. (2018). Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion*, 34(8), 1361–1371.

Simpson, S., Jr, Wang, W., Otahal, P., Blizzard, L., van der Mei, I. A. F., & Taylor, B. V. (2019). Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 90(11), 1193–1200.

van Munster, C. E. P., & Uitdehaag, B. M. J. (2017). Outcome measures in clinical trials for multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 31(3), 217–236.



Vizcarra Escobar, D., Kawano Castillo, J., Castañeda Barba, C., Chereque Gutierrez, A., Tipismana Barbarán, M., Bernabé Ortiz, A., & Juárez Belaúnde, A. (2012). Prevalencia de Esclerosis Múltiple en Lima – Perú. *Revista Medica Herediana : Organo Oficial de La Facultad de Medicina "Alberto Hurtado", Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru*, 20(3), 146.



Whitaker, J. N., McFarland, H. F., Rudge, P., & Reingold, S. C. (1995). Outcomes assessment in multiple sclerosis clinical trials: a critical analysis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 1(1), 37–47.

XI. ANEXOS

ANEXO A. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed MEDLINE

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 15 mayo 2023		Resultado
Estrategia	#1	(Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting[mh] OR Multiple Sclerosis[mh] OR Multiple Sclerosi*[tiab] OR Disseminated Sclerosis[tiab] OR MS[tiab] OR insular sclerosis[tiab] OR sclerosis multiplex[tiab] OR RR-multiple sclerosis[tiab] OR remittent-relapsing MS[tiab]) AND (Cladribine[mh] OR "biodribin"[tiab] OR "cladribine novaplast"[tiab] OR "intocel"[tiab] OR "leustat"[tiab] OR "leustatin"[tiab] OR "leustatine"[tiab] OR "litak"[tiab] OR "litax"[tiab] OR "mavenclad"[tiab] OR "movenectro"[tiab] OR "mylinax"[tiab])	344

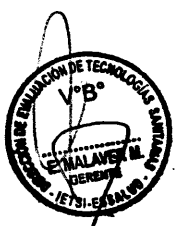
Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 15 mayo 2023		Resultado
Estrategia	#1	[mh "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"]	1114
	#2	(Acute NEAR/1 Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis):ti,ab,kw	1
	#3	(Relapsing NEAR/1 Remitting NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis):ti,ab,kw	2071
	#4	(Remitting NEAR/1 Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis):ti,ab,kw	2071
	#5	(Remitting-Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis):ti,ab,kw	13
	#6	(Relapsing NEAR/1 Remittent NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis):ti,ab,kw	2
	#7	(Remittent NEAR/1 Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis):ti,ab,kw	2
	#8	(Remittent-Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis):ti,ab,kw	0
	#9	[mh "Multiple Sclerosis"]	5859
	#10	(Disseminated NEAR/1 Sclerosis):ti,ab,kw	7
	#11	(MS):ti,ab,kw	22274
	#12	(RR-multiple sclerosis):ti,ab,kw	23
	#13	(relapsing NEAR/1 remittent NEAR/1 MS):ti,ab,kw	3
	#14	(relapsing-remittent NEAR/1 MS):ti,ab,kw	3
	#15	(relapsing NEAR/1 remitting NEAR/1 MS):ti,ab,kw	963
	#16	(relapsing-remittent NEAR/1 MS):ti,ab,kw	958
	#17	(insular NEAR/1 sclerosis):ti,ab,kw	0
	#18	(sclerosis NEAR/1 multiplex):ti,ab,kw	12

#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	24483
#20	[mh "Cladribine"]	126
#21	(biodribin):ti,ab,kw	0
#22	(cladribine novaplus):ti,ab,kw	0
#23	(intocel):ti,ab,kw	0
#24	(leustat):ti,ab,kw	0
#25	(leustatin):ti,ab,kw	2
#26	(leustatine):ti,ab,kw	0
#27	(litak):ti,ab,kw	4
#28	(litax):ti,ab,kw	0
#29	(mavenclad):ti,ab,kw	8
#30	(movectro):ti,ab,kw	2
#31	(mylinax):ti,ab,kw	0
#32	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	136
#33	#19 AND #32	65

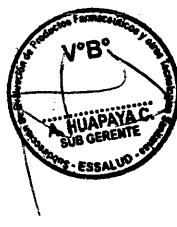
Tabla 3. Búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science	Resultado
	Fecha de búsqueda: 15 mayo 2023	
Estrategia	#1 (TS=(Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting) OR TI=(Acute NEAR/1 Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis) OR AB=(Acute NEAR/1 Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis) OR TI=(Relapsing NEAR/1 Remitting NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis) OR AB=(Relapsing NEAR/1 Remitting NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis) OR TI=(Remitting NEAR/1 Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis) OR AB=(Remitting NEAR/1 Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis) OR TI=(Remitting-Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis) OR AB=(Remitting-Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis) OR TS=(Multiple Sclerosis) OR TI=(Disseminated NEAR/1 Sclerosis) OR AB=(Disseminated NEAR/1 Sclerosis) OR TI=MS OR AB=MS OR TI=(RR-multiple NEAR/1 sclerosis) OR AB=(RR-multiple NEAR/1 sclerosis) OR TI=(relapsing NEAR/1 remittent NEAR/1 MS) OR AB=(relapsing NEAR/1 remittent NEAR/1 MS) OR TI=(remittent NEAR/1 relapsing NEAR/1 MS) OR AB=(remittent NEAR/1 relapsing NEAR/1 MS) OR TI=(relapsing NEAR/1 remitting NEAR/1 MS) OR AB=(relapsing NEAR/1 remitting NEAR/1 MS) OR TI=(remitting NEAR/1 relapsing NEAR/1 MS) OR AB=(remitting NEAR/1 relapsing NEAR/1 MS) OR TI=(insular NEAR/1 sclerosis) OR AB=(insular	165



	NEAR/1 sclerosis) OR TI=(sclerosis NEAR/1 multiplex) OR AB=(sclerosis NEAR/1 multiplex)) AND (TS=Cladribine OR TI=biodribin OR AB=biodribin OR TI=(cladribine NEAR/1 novaplast) OR AB=(cladribine NEAR/1 novaplast) OR TI=intocel OR AB=intocel OR TI=leustat OR AB=leustat OR TI=leustatin OR AB=leustatin OR TI=leustatine OR AB=leustatine OR TI=litak OR AB=litak OR TI=litax OR AB=litax OR TI=mavenclad OR AB=mavenclad OR TI=movectro OR AB=movectro OR TI=mylinax OR AB=mylinax) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	
--	---	--

Tabla 4. Búsqueda en LILACS



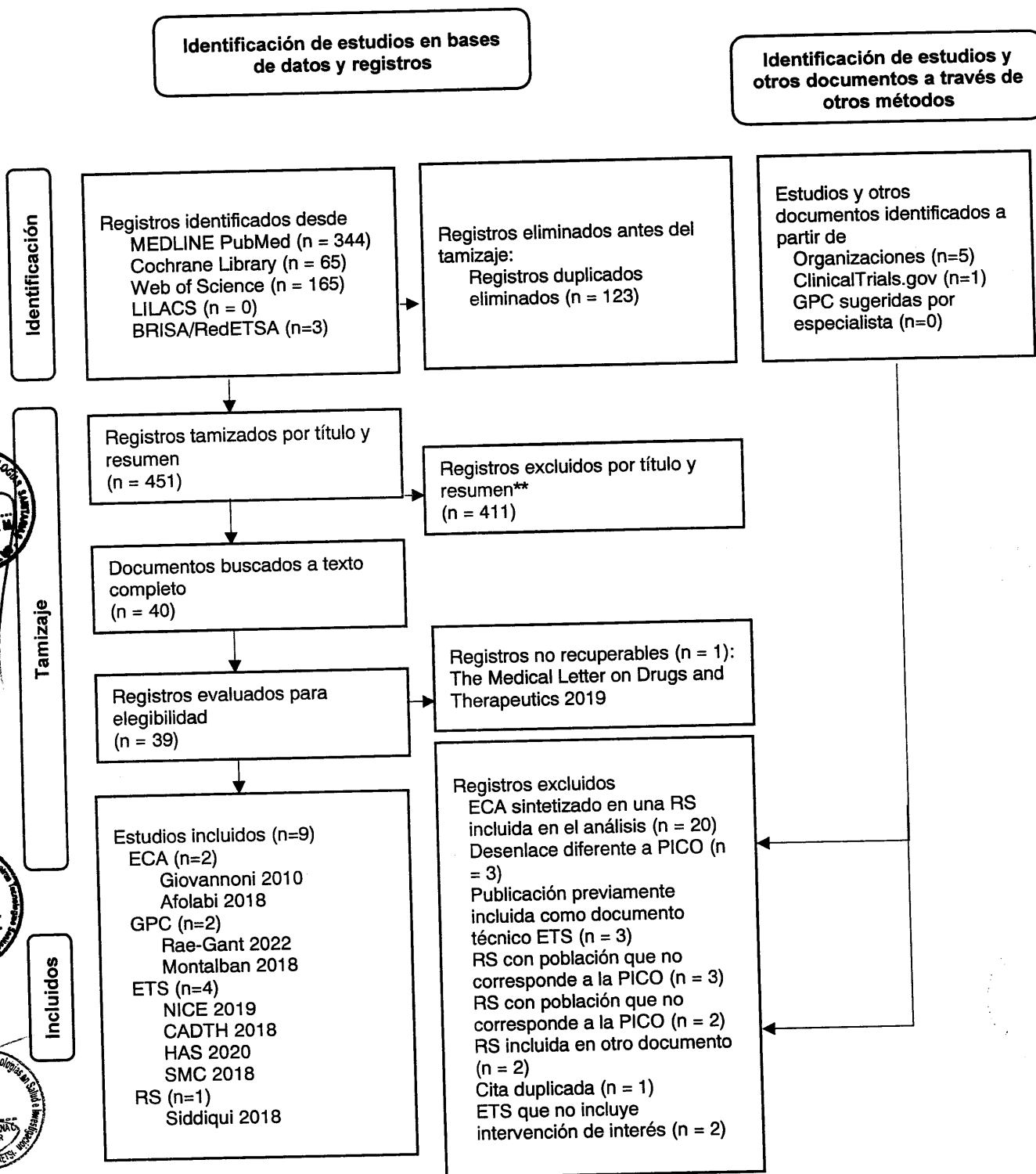
Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 15 mayo 2023		Resultado
Estrategia	#1	((esclerosis multiple) OR (esclerosis multiple recurrente-remitente)) AND (((mh:(cladribine)) OR (leustatin) OR (litak) OR (intocel) OR (mavenclad) OR (movectro) OR (mylinax)))	0

Tabla 5. Búsqueda en BRISA-RedETSA



Base de datos	BRISA-RedETSA Fecha de búsqueda: 15 mayo 2023		Resultado
Estrategia	#1	((esclerosis multiple) OR (esclerosis multiple recurrente-remitente)) AND (((mh:(cladribine)) OR (leustatin) OR (litak) OR (intocel) OR (mavenclad) OR (movectro) OR (mylinax)))	3

Anexo B. Flujograma de selección de la evidencia



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, SMC: Scottish Medical Consortium, HAS: Haute Autorité de Santé. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Anexo C. Estudios excluidos a texto completo

Autor/Año	Título	Razón de exclusión
CADTH, 2018	CADTH Common Drug Reviews: Pharmacoeconomic Review Report: Cladribine (Mavenclad)	Síntesis de estudios incluida en otro documento ya incluido
CADTH, 2018	CADTH Common Drug Reviews: Clinical Review Report: Cladribine (Mavenclad)	Síntesis de estudios incluida en otro documento ya incluido
DTBulletin, 2018	Cladribine for multiple sclerosis	Resumen de documento tecnico ETS incluido en el análisis
The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2019	Cladribine (Mavenclad) for multiple sclerosis	Registro no recuperable
Clegg, 2000	Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: a rapid and systematic review	Antigüedad de la publicación mucho mayor a la fecha de aprobación del medicamento objeto de intervención de la pregunta PICO
Gaber, 2018	Cladribine tablets and multiple sclerosis: NICE technology appraisal	Resumen de documento tecnico ETS incluido en el análisis
Lambe, 2019	Cladribine Tablets for the First-Line Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal	Resumen de documento tecnico ETS incluido en el análisis
Greenberg, 2005	A Safety and Efficacy Study of Oral Cladribine in Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (CLARITY) (NCT00213135)	Registro de ECA en ClinicalTrials.gov incluido como publicación completa (estudio CLARITY)
Comi, 2009	Magnetic resonance imaging (MRI) outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with cladribine tablets: results from the CLARITY study, a 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled trial.	Análisis post-hoc del estudio CLARITY
Comi, 2013	MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study	Análisis post-hoc del estudio CLARITY
Cook, 2007	Combined analysis of the safety and tolerability of cladribine from four randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trials in patients with multiple sclerosis	Análisis post-hoc del estudio CLARITY
Cook, 2009	Safety of cladribine tablets in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): results from the CLARITY study, a 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled trial	Fase II del ECA CLARITY
Cook, 2011	Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIBine Tablets treating multiple sclerosis orally) study	Análisis post-hoc del estudio CLARITY

Autor/Año	Título	Razón de exclusión
Cook, 1999	Safety and tolerability of cladribine in the treatment of patients with multiple sclerosis (MS) in double-blind, placebo-controlled clinical trials	Fase I del ECA CLARITY
de Stefano, 2022	Early Reduction of MRI Activity During 6 Months of Treatment With Cladribine Tablets for Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis: MAGNIFY-MS	Población del ECA no cumple con población objetivo de la PICO
de Stefano, 2022	Analysis of frequency and severity of relapses in multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets or placebo: The CLARITY and CLARITY Extension studies	Análisis agregado de ECA CLARITY y CLARITY Extension. Población del ECA no cumple con población objetivo de la PICO.
Giovannoni, 2016	Clinical Efficacy of Cladribine Tablets in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Final Results from the 120-Week Phase IIIb Extension Trial to the CLARITY Study	Análisis post-hoc del estudio CLARITY
Giovannoni, 2009	Results from the CLARITY Study: a Phase III, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral Cladribine in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	Análisis post-hoc del estudio CLARITY
Giovannoni, 2018	Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study	Análisis post-hoc del estudio CLARITY
Hermann, 2019	Effects of cladribine tablets on heart rate, atrio-ventricular conduction and cardiac repolarization in patients with relapsing multiple sclerosis	Desenlaces no incluidos en la PICO
Kalincik, 2018	Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon β for multiple sclerosis	Estudio observacional que compara la eficacia y seguridad de cladribina vía oral comparado con fingolimod, natalizumab e interferón beta.
Leist, 2020	Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis	Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis
Rice, 1998	Effect of cladribine on magnetic resonance imaging findings in progressive multiple sclerosis: Final results of a placebo-controlled trial	Resultados de un ECA de fase II por vía endovenosa
Romine, 1999	A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis	Resultados de un ECA de fase I de cladribina administrado por vía endovenosa
Signori, 2022	Prevalence of disability improvement in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets	Estudio observacional que evalúa eficacia en términos de mejora de EDSS en pacientes tratados con tabletas de cladribina.



Autor/Año	Título	Razón de exclusión
Sipe, 2008	The efficacy of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis: Clinical data from a randomized, double-blind, placebo-controlled, 18-month, phase II trial	Resumen de ECA publicado por Romine 1999 utilizando como intervención cladribina endovenosa.
Vermersch, 2009	Rapid and sustained efficacy with cladribine tablet treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): results from the CLARITY study, a 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled trial	Análisis post-hoc del estudio CLARITY
Berardi, 2019	Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches	Desenlaces evaluados no corresponden a PICO de interés
Lopez-Ruiz 2021	Role of disease-modifying oral drugs in multiple sclerosis: A systematic review with meta-analysis	Desenlaces evaluados no corresponden a PICO de interés
Nabizadeh, 2023	Safety and efficacy of cladribine in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis	Incluye población que no corresponde a la PICO de interés
Piasecka-Stryczyńska, 2022	Systematic review and network meta-analysis (NMA) for cladribine tablets in achieving sustained disability improvement (SDI) in multiple sclerosis	Desenlaces evaluados no corresponden a PICO de interés
Piasecka-Stryczyńska, 2020	Cladribine tablets versus other dmt in achieving disability improvement in relapsing remitting multiple sclerosis patients - network meta-analysis	Cita duplicada
Rae-Grant, 2018	Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis	Síntesis incluida en otro document GPC incluido en el análisis de evidencia
Śladowska, 2022	Comparative safety of high-efficacy disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis	Desenlaces evaluados no corresponden a PICO de interés
Valizadeh, 2022	Disease-modifying therapies and T1 hypointense lesions in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis	Incluye población que no corresponde a la PICO de interés
CONITEC, 2022	Cladribina oral no tratamiento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa	ETS que analiza cladribina como una opción terapéutica de primera línea, lo cual no se ajusta a la población de la PICO de interés para la presente ETS-C

Anexo D. Resultados de las herramientas utilizadas para valoración de la calidad de la evidencia
Evaluación de la guía de práctica clínica incluida con la herramienta AGREE II

Título: Disease modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology (ANN)

Dominio	Items	Valoración
Dominio 1. Alcance y objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	7
	El(los) aspectos de salud cubierto(s) por la guía están(n) específicamente descritos(s)	6
	La población (pacientes, público etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	94.4%
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	7
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	90.4%
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	6
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritos	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	7
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	89.2%
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85.7%
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	6
	La guía proporciona consejos y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	7
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	6
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	89.2%

Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	92.8%
Valoración global de la GPC		6
Promedio global (%)		87.2%

Evaluación de la guía de práctica clínica incluida con la herramienta AGREE II

Título: ECTRIM/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis

Dominio	Items	Valoración
Dominio 1. Alcance y objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	7
	El(los) aspectos de salud cubierto(s) por la guía están(n) específicamente descritos(s)	7
	La población (pacientes, público etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	100.0%
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	7
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	6
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	95.2%
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritos	3
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	6
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	85.7%
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	7
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	5
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	90.4%
Dominio 5.	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	5

Aplicabilidad	La guía proporciona consejos y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	6
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	5
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	72.7%
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	7
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	100.0%
Valoración global de la GPC		6
Promedio global (%)		87.2%

Evaluación del riesgo de sesgo del estudio CLARITY según la herramienta Cochrane risk of bias (RoB) tool

Título: A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis.

ECA	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Independencia en fuente de financiamiento
CLARITY 2010	●	●	●	●	●	?	●

Título: Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis.

ECA	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Independencia en fuente de financiamiento
Afolabi et al. 2018	●	●	●	●	●	●	●

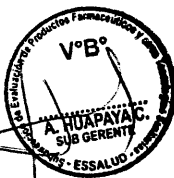
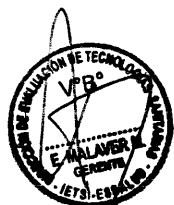


Evaluación de riesgo de sesgo de la RS incluida con la herramienta AMSTAR – 2

Título: Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis.

Pregunta	RS de intervención	Respuesta	Comentarios
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	☒ Población ☒ Intervención ☒ Comparador ☒ Outcomes	☒ Sí ☐ No	
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	☒ Tiene protocolo publicado ☒ El protocolo tiene el mismo objetivo que el estudio publicado ☒ El protocolo tiene los mismos criterios de inclusión que el artículo publicado ☐ De haber alguna desviación del protocolo, se ha justificado	☒ Sí ☐ No	El estudio no reporta código de publicación de protocolo en PROSPERO ni en ningún otro repositorio; sin embargo, se adjunta resumen del protocolo como material suplementario del manuscrito.
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	☒ Incluyen Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) ☐ En caso incluyan otros tipos de estudio (no ECA: ECNA u observacionales), justifican su inclusión	☒ Sí ☐ No	
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	☒ Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación) ☒ Proporcionaron la estrategia de búsqueda para cada base de datos ☐ Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma, fecha de publicación, etc.) ☐ Buscaron en las listas de referencias de los estudios incluidos	☐ Sí ☒ No	No justifican por qué se restringe búsqueda a artículos en inglés. Tampoco se especifica si se buscaron listas de referencias.
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	☒ Al menos dos revisores evaluaron de forma independiente la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir	☒ Sí ☐ No	
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	☒ Al menos dos revisores extrajeron los datos de forma independiente	☒ Sí ☐ No	
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	☐ Proporcionan una lista de todos los estudios, leídos a texto completo que fueron excluidos, y su justificación	☐ Sí ☒ No	

Pregunta	RS de intervención	Respuesta	Comentarios
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	☒ Población, describiendo características relevantes para la pregunta ☒ Intervención a detalle (incluido esquema de administración si fuese pertinente) ☒ Comparador a detalle (incluido esquema de administración si fuese pertinente) ☒ Diseños de investigación ☒ Tiempo de seguimiento (de ser necesario) ☒ Otras características pertinentes para la pregunta (ámbito de realización del estudio, entre otros).	☒ Sí ☐ No	
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	☐ Reporta los resultados de la evaluación de riesgo de sesgo usando alguna de las siguientes herramientas: - Si incluyeron ECA: Herramienta RoB 1.0 o 2.0 de Cochrane - Si incluyeron ECNA: Herramienta MINORS, NOS (cohorte), o ROBINS-I - Si incluyeron Observacionales: Herramienta NOS, ROBINS-I - Si incluyeron no ECA y no utilizaron las herramientas antes mencionadas: Evaluaron sesgo de confusión, sesgo de selección, métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	☐ Sí ☒ No	La evaluación de riesgo de sesgo se realizó con las herramientas de NICE, IQWiG y HAS
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	☐ Reportan las fuentes de financiamiento de cada uno de los estudios individuales incluidos en la revisión	☐ Sí ☒ No	No reportan las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	☒ Para todos los MA: Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios considerando la heterogeneidad (modelo de efectos fijos o aleatorios según corresponda)	☒ Sí ☐ No ☐ No MA	



Pregunta	RS de intervención	Respuesta	Comentarios
	☐ Si se incluyó no ECA (ECNA u observacionales): combinaron estadísticamente los datos ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles ☐ Si se incluyó ECA y no ECA: reportaron estimaciones de resumen separadas para cada tipo de estudio		
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	☒ En los MA sólo se incluyeron estudios de bajo riesgo de sesgo, o de incluir estudios con alto riesgo de sesgo se consideró improbable que estos afecten el resultado (por ejemplo, cuando representan un porcentaje pequeño del peso del MA) o se realizaron análisis de sensibilidad por riesgo de sesgo.	☒ Sí ☐ No ☐ No MA	
13. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	☒ Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para evaluar el sesgo de publicación ☐ Discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación (opcional)	☐ Sí ☒ No ☐ No MA, o <10 estudios	No reportan evaluación de potencial sesgo de publicación
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	☐ Los autores informaron no tener potenciales conflictos de intereses ☒ De presentarse potenciales conflictos de interés: los autores describieron sus fuentes de financiamiento y cómo fueron gestionados dichos potenciales conflictos.	☒ Sí ☐ No	

