



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de cladribina (Mavenclad®) en esclerosis múltiple

IPT, 20/2018. V1

Fecha de publicación: 19 de junio de 2018<sup>1</sup>

Corrección de errores de 18 de julio de 2018 (ver al final)

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica e inflamatoria en la que se produce desmielinización focal del sistema nervioso central (SNC) (1). Su etiología no es bien conocida, aunque se piensa que existe una base autoinmune, con participación de la inmunidad celular y humoral, desencadenada por un estímulo desconocido en un sujeto genéticamente predisuesto.

Clásicamente, se han descrito cuatro tipos diferentes de EM (2) según la evolución de la enfermedad: esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR), esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP), esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) y progresiva recurrente (EMPR).

Sin embargo, desde un punto de vista terapéutico, en la actualidad tiende a hablarse de formas de EM que cursan con/sin actividad (episodios agudos de disfunción neurológica, y/o aparición de nuevas lesiones o captación de contraste y/o progresión). En este contexto, la esclerosis múltiple recurrente (EMR) englobaría formas EMRR y EMSP con brotes.

La EM es una enfermedad frecuente que afecta a más de 2,5 millones de personas a nivel mundial, y es la causa más frecuente de discapacidad no traumática en adultos jóvenes y de mediana edad y también una enfermedad capaz de reducir significativamente la esperanza de vida, junto con una afectación importante de la calidad de vida del paciente (3). Habitualmente, la EM aparece en la segunda o tercera década de la vida, siendo la edad media de aparición alrededor de los 30 años y apareciendo más frecuentemente en mujeres que en hombres. En España, la prevalencia se sitúa en los 100-125 casos por cada 100.000 habitantes (3,4).

El manejo terapéutico de la EM incluye tanto la búsqueda del control de su actividad, de sus brotes clínicos y la modificación del curso de la enfermedad, como el tratamiento sintomático de las complicaciones/secuelas.

En la actualidad, se encuentran autorizados en la Unión Europea varios fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), entre los que se encuentran agentes inmunomoduladores (beta-interferones [ $\beta$ -IFN], peg-interferón beta-1a [PegIFN- $\beta$ -1a] acetato de glatirámico) (5-9), anticuerpos monoclonales (antagonistas de la alfa-4-beta integrina[natalizumab] y anti-CD52 [alemtuzumab] (10, 11), agentes inmunosupresores y citotóxicos. Entre las terapias orales se encuentran fingolimod (análogo de esfingosina (12), teriflunomida (inhibidor de la síntesis “*de novo*” de pirimidinas) y dimetil fumarato (derivado del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2) (13,14).

En España, entre los diferentes tratamientos disponibles, el Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple (15) recomienda utilizar las siguientes opciones en el tratamiento inicial de la EMRR:  $\beta$ -INF y su forma pegilada, acetato de glatirámico, teriflunomida y dimetil fumarato. En aquellos casos de evolución rápida y agresiva, natalizumab, o fingolimod son considerados alternativas de tratamiento.

Para aquellos pacientes que no responden al tratamiento con inmunomoduladores, continúan presentando brotes y actividad lesional (evidenciada con técnicas de neuroimagen), están indicados natalizumab o fingolimod, según factores dependientes del paciente, como la gravedad clínica, las comorbilidades u otros o en aquellos pacientes con formas muy graves de inicio. Alemtuzumab se suele reservar para pacientes no candidatos a natalizumab o fingolimod.

En la actualidad, otros tratamientos usados en el pasado para tratar la EM, como mitoxantrona o azatioprina se encuentran en desuso.

A pesar del tratamiento correcto con las opciones disponibles, un número importante de pacientes continúa presentando brotes de la enfermedad y/o acumulando discapacidad.

Teniendo en cuenta el amplio abanico de opciones terapéuticas disponibles, es indispensable conocer en profundidad el perfil de eficacia y seguridad de cada uno de ellos y ponerlos en contexto frente a las alternativas disponibles, con el fin de decidir cuál es la opción más adecuada en cada caso.

## CLADRIBINA (MAVENCLAD®) (16,17)

Cladribina está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente muy activa, definida mediante características clínicas o de imagen.

La dosis acumulada recomendada es de 3,5 mg/kg de peso corporal a lo largo de dos años, administrados en forma de un curso de tratamiento de 1,75 mg/kg por año. Cada curso de tratamiento consiste en dos semanas de tratamiento, una al inicio del primer mes y otra al inicio del segundo mes del año de tratamiento respectivo. Cada semana de tratamiento consiste en cuatro o cinco días en los que el paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos) como dosis diaria única, dependiendo del peso corporal.

Tras la finalización de los dos cursos de tratamiento, no es necesario el re-tratamiento con cladribina en los años 3 y 4. No se ha estudiado el reinicio de la terapia después del año 4.

### Farmacología (16, 17)

La cladribina es un profármaco, análogo nucleósido de la desoxiadenosina. El principal mecanismo de acción es la inducción de la apoptosis del Cd-ATP, ejerciendo acciones directas e indirectas sobre la síntesis de DNA y la función mitocondrial. El mecanismo mediante el que la cladribina ejerce sus efectos terapéuticos en la EM no está completamente esclarecido, pero se cree que su efecto predominante sobre los linfocitos B y T interrumpe la cascada de eventos inmunitarios centrales en la EM.

Con respecto a interacciones con potencial relevancia clínica, la principal fuente de interacción en la absorción de cladribina sería la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP o ABCG2), cuya inhibición en el tubo digestivo puede aumentar su biodisponibilidad oral y la exposición sistémica de la cladribina. Se desconoce si cladribina puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica, por lo que las usuarias de estos medicamentos deben añadir un método de barrera durante el tratamiento con cladribina y al menos hasta 4 semanas después de la última dosis de cada año de tratamiento.

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 20 de marzo de 2018.

Con respecto a las poblaciones especiales, el uso de cladribina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave. Asimismo, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave (Child-Pugh >6). (17).

En las mujeres en edad fértil, debe descartarse un embarazo antes del inicio de cladribina en el año 1 y en el año 2. Tanto mujeres como varones en tratamiento con cladribina deben tomar las precauciones necesarias para evitar de forma efectiva el embarazo, al menos hasta seis meses después de la última dosis. (17).

### Eficacia (16, 17)

La eficacia de cladribina en EMR se basa principalmente en los datos del estudio CLARITY, un estudio pivotal, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (18). La variable principal fue la tasa anualizada de brotes (TAB) a las 96 semanas. Las variables secundarias fueron: la proporción de pacientes libres de brotes, tiempo hasta la progresión en la escala EDSS (3 meses) y la reducción de las lesiones activas en la resonancia magnética, todos a la semana 96.

Los criterios de inclusión exigían que los pacientes hubieran presentado al menos un brote en los 12 meses anteriores.

Los pacientes incluidos (n=1326) fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) a: cladribina de 3,5 mg/kg (n=433) o 5,25 mg/kg (n=456) o placebo (n=437).

Los pacientes asignados a la dosis de 3,5 mg/kg recibieron un primer curso de tratamiento en las semanas 1 y 5 del primer año y un segundo curso de tratamiento en las semanas 1 y 5 del segundo año. Los pacientes asignados a la dosis de 5,25 mg/kg recibieron tratamiento adicional en las semanas 9 y 13 del primer año.

La población incluida tenía una mediana de edad de 39 años (rango de 18 a 65 años), y la relación entre mujeres y hombres fue de aproximadamente 2:1. La duración media de la EM antes de la inclusión en el estudio fue de 8,7 años y la mediana de la discapacidad neurológica inicial según la escala EDSS (*Kurtzke Expanded Disability Status Scale*, escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke) en todos los grupos de tratamiento fue de 3,0 (rango de 0 a 6,0). Más de dos tercios de los pacientes del estudio no habían recibido nunca fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) para la EM. Los demás pacientes habían recibido tratamiento previo con IFN beta-1a, IFN beta-1b, acetato de glatiramer o natalizumab.

En comparación con los pacientes del grupo placebo, los pacientes que recibieron 3,5 mg/kg de cladribina mostraron mejoras estadísticamente significativas en la TAB, la proporción de pacientes sin brotes (a 96 semanas), la proporción de pacientes sin discapacidad sostenida (a 96 semanas) y el tiempo hasta la progresión confirmada en la escala EDSS a los 3 meses (ver la Tabla 1).

El tiempo hasta la progresión a discapacidad mantenida (6 meses) se evaluó mediante un análisis *a posteriori*. En dicho análisis, el tratamiento con la dosis de 3,5 mg/kg, demostró una reducción del 47% en el riesgo de progresión a discapacidad frente a placebo (HR = 0,53; 95% CI [0,36 - 0,79] p=0,0016).

**Tabla 1: Resumen de resultados del estudio CLARITY**

Parámetro	Placebo (n = 437)	Dosis acumulada de cladribina	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Tasa anualizada de brotes (IC 95%)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Reducción relativa (cladribina frente a placebo)		57,6%	54,5%
Proporción de pacientes sin brotes durante 96 semanas	60,9%	79,7%	78,9%
Tiempo hasta la progresión en la escala EDSS a los 3 meses, percentil 10 (meses)	10,8	13,6	13,6
Hazard ratio (IC 95%)		0,67* (0,48; 0,93)	0,69* (0,49; 0,96)

\* p < 0,001 en comparación con placebo

Con respecto al efecto sobre las lesiones en RMN, el grupo de tratamiento con 3,5 mg/kg de cladribina, en comparación con placebo, presentó una reducción relativa del 86% del número medio de lesiones Gd+ en T1, una reducción relativa del 73% del número medio de lesiones activas en T2 y una reducción relativa del 74% del número medio de lesiones únicas combinadas, por paciente y por exploración (p<0,001 en los tres).

Se realizó un análisis *a posteriori* de la eficacia en el subgrupo de los pacientes con actividad alta de la enfermedad (definidos como pacientes con un brote en el año anterior y al menos una lesión Gd+ en T1 o nueve o más lesiones en T2, estando en tratamiento con otros FAME; o pacientes con dos o más brotes en el año anterior, estuviesen o no en tratamiento con FAME). Se observó un efecto terapéutico uniforme sobre los brotes con una tasa anualizada de brotes de 0,16 a 0,18 en los grupos tratados con cladribina y de 0,47 a 0,50 en el grupo tratado con placebo (p<0,0001). En comparación con la población global, se observó un efecto mayor sobre el tiempo hasta la discapacidad sostenida a los seis meses, con una reducción del riesgo de progresión a discapacidad del 82% con cladribina (HR = 0,18; IC 95% [0,07 - 0,47]).

Los pacientes que completaron el estudio pivotal, podían entrar en su estudio de extensión (CLARITY-EXT), cuyo objetivo principal era la seguridad, mientras que los criterios de valoración de la eficacia eran exploratorios. Los resultados disponibles sugieren que los efectos sobre la frecuencia de los brotes y la progresión a discapacidad se mantienen en los años 3 y 4, mientras que no sugieren beneficio añadido con el tratamiento en el tercer y cuarto año.

El estudio ONWARD fue un estudio fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se comparó cladribina en combinación con IFN beta-1 s.c. frente a placebo+IFN beta-1 s.c. En este estudio se incluyeron 26 con EMSP con brotes y 171 con EMRR.

**Tabla 2: Resumen de resultados del estudio ONWARD (16)**

Statistic	SPMS Patients (N=26)		RRMS Patients N=171	
	Placebo + IFN-β (N=9)	Cladribine 3,5 mg/kg + IFN-β (N=17)	Placebo + IFN-β (N=48)	Cladribine 3,5 mg/kg + IFN-β (N=123)
Annualized relapse rate (adjusted)	0,30	0,03	0,31	0,15
95% CI	(0,13 ; 0,73)	(0,00 ; 0,24)	(0,21 ; 0,45)	(0,11 ; 0,22)
Risk ratio	-	0,11	-	0,50
95% CI	-	(0,01 ; 0,94)	-	(0,30 ; 0,84)

IC = intervalo de confianza; EMSP: esclerosis múltiple secundariamente progresiva; TAB: tasa anualizada de brotes.

El tratamiento con cladribina produjo una reducción estadísticamente significativa en la tasa anualizada de brotes.

No se observaron diferencias en la TAB entre los pacientes con EMRR y los pacientes con EMSP con brotes. No pudo demostrarse un efecto sobre la progresión a discapacidad en ninguno de los subgrupos.

### Seguridad (16, 17)

La evaluación de la seguridad derivó principalmente de los datos de 4 ensayos clínicos fase II/III, en los que se incluyó un total de 1.785 pacientes tratados con al menos una dosis de cladribina (16). Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con la dosis acumulada recomendada de 3,5 mg/kg en dos años fueron linfopenia y herpes zóster. La incidencia de herpes zóster fue mayor en pacientes con linfopenia de grado 3/4 (<500 a 200 células/mm<sup>3</sup> o <200 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente).

### Reacciones adversas de interés

#### Linfopenia

El mecanismo de acción de cladribina está ligado a una disminución del recuento de linfocitos, con relación dosis-dependiente. El 20% a 25% de los pacientes tratados con cladribina 3,5 mg/kg presentaron linfopenia transitoria de grado 3 o 4. La linfopenia de grado 4 se observó en menos del 1% de los pacientes. La mayor proporción de pacientes con linfopenia de grado 3/4 se observó dos meses después de la primera dosis de cladribina de cada año (4,0% de los pacientes con linfopenia de grado 3 en el año 1 y 11,3% en el año 2, 0% de los pacientes con linfopenia de grado 4 en el año 1 y 0,4% en el año 2). Se prevé que en la mayoría de los pacientes se produzca la recuperación a recuentos de linfocitos normales o a linfopenia de grado 1 en un plazo de nueve meses (17).

Para reducir el riesgo de linfopenia grave, es necesario determinar el recuento de linfocitos antes del inicio del tratamiento, antes del inicio del ciclo en el segundo año y a los 2 y 6 meses después del inicio del tratamiento en ambos años de tratamiento.

#### Infecciones

La cladribina puede reducir las defensas inmunitarias del organismo y podría aumentar la probabilidad de las infecciones. Por ello, debe descartar una infección por el VIH, tuberculosis y hepatitis antes del inicio del tratamiento.

La incidencia de infecciones fue similar entre los grupos con cladribina y placebo, a excepción de herpes zoster (incluyendo las formas severas).

En cuanto a la incidencia de herpes zóster, ésta fue mayor en los pacientes en tratamiento con cladribina que en placebo. En pacientes con recuentos de linfocitos <200 células/mm<sup>3</sup>, debe considerarse la instauración de profilaxis contra el herpes, según práctica clínica, durante el tiempo que dure la linfopenia de grado 4.

Se recomienda la vacunación de los pacientes con anticuerpos negativos frente al virus de la varicela zóster (VVZ) antes del inicio de tratamiento con cladribina.

#### Neoplasias malignas

Las tasas de malignidad fueron más altas entre los pacientes tratados con cladribina (10 eventos en 3.414 años-pacientes [0,29 eventos por 100 años-pacientes]) que en los que recibieron placebo (3 eventos en 2.022 años-pacientes [0,15 eventos por 100 años-pacientes]). No obstante, la incidencia de neoplasias durante el tratamiento con Cladribina fue similar cuando se comparó con una población general tomada como referencia (base de datos GLOBOCAM), ajustada por edad, sexo y nacionalidad (16).

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

En diciembre de 2017, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una Nota de Seguridad

referida al riesgo de LMP en indicaciones oncohematológicas (diferente dosis y vía de administración) (19). Los casos notificados aparecieron entre los 6 meses hasta varios años tras finalizar el tratamiento con cladribina. En la base de datos de ensayos clínicos en esclerosis múltiple (n=1.976 pacientes, exposición de 8.650 años-paciente), hasta la fecha no se ha notificado ningún caso de LMP. No obstante, este riesgo no puede descartarse por completo para pacientes con EM y debe realizarse una resonancia magnética basal antes de iniciar el tratamiento con cladribina (17).

## DISCUSIÓN

Cladribina es un fármaco oral autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con EMR muy activa, definida mediante características clínicas o de imagen.

La demostración de eficacia de cladribina se basa en la comparación frente a placebo, principalmente derivada del estudio pivotal CLARITY.

Los pacientes estudiados representan a una población con afectación de leve- moderada (mediana de puntuación EDSS: 2,5-3,0), incluyendo desde pacientes no tratados con baja actividad a pacientes con alta actividad. Aproximadamente dos tercios de los pacientes no habían recibido tratamiento previo, el tercio restante había sido tratado con IFN beta-1a, IFN beta-1b, acetato de glatirámico o natalizumab. La proporción de pacientes incluidos en el estudio CLARITY que no habían sido previamente tratados parece inusual, teniendo en cuenta que la media de tiempo desde el diagnóstico de EM era de 8,7 años y la mediana de discapacidad en la escala EDSS era de 3,0. En nuestro entorno es probable que ese perfil de pacientes hubiera recibido tratamiento.

El estudio CLARITY muestra un beneficio mayor en los pacientes que define como de “alta actividad” de la enfermedad, definidos por criterios clínicos y/o radiológicos. Estos criterios serían equivalentes a los vigentes de diagnóstico de enfermedad activa. (21)

En el estudio CLARITY, la dosis acumulada de 3,5mg/kg (en dos años), demostró superioridad frente a placebo, con una reducción relativa en la TAB del 57,6% y una reducción estadísticamente significativa del 33% del riesgo de progresión de la discapacidad a los 3 meses. Con respecto al efecto sobre la discapacidad, la variable reducción del riesgo de progresión a 6 meses es preferible ya que limita el impacto de las fluctuaciones en discapacidad que pueden aparecer en el curso de la enfermedad. Dicha variable se analizó a *posteriori*, demostrándose una reducción frente a placebo del 47% del riesgo de progresión a 6 meses. Los resultados del resto de variables secundarias, así como en los subgrupos relevantes, fueron consistentes.

Los datos a largo plazo disponibles (estudio CLARITY-EXT), sugieren el mantenimiento de los efectos sobre la frecuencia de los brotes y la progresión a discapacidad hasta los 4 años desde el tratamiento inicial, mientras que no sugieren un beneficio añadido con el tratamiento en el tercer y cuarto año. Estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que su objetivo era exploratorio. Asimismo, no se dispone de datos sobre el reinicio de tratamiento a partir del cuarto año.

El efecto de cladribina en el subgrupo de pacientes con EMSP con brotes se basa en los resultados del estudio ONWARD, con un número reducido de pacientes (n=26) con EMSP y en un análisis a *posteriori* de los estudios CLARITY y ONWARD. La evaluación de la eficacia en ese subgrupo de pacientes no estaba incluida formalmente en el diseño del estudio ONWARD. En este análisis se seleccionaron pacientes que podrían cumplir criterios de EMSP (valor basal en la escala EDSS  $\geq 3,5$ ). En estos pacientes se observó una reducción significativa de la TAB similar a la de la población global del estudio CLARITY.

En la actualidad, en nuestro país se encuentran comercializadas las siguientes opciones de tratamiento para formas de EM activa o muy activa: natalizumab, fingolimod, alemtuzumab. (10-12). En la misma indicación, a nivel europeo se ha autorizado ocrelizumab (Ocrevus®), el cual no se encuentran aún comercializados en nuestro país (20). Se trata de opciones terapéuticas que en la práctica clínica se reservan para pacientes con alta actividad a pesar de un tratamiento adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad (en 2ª línea) o para aquellos pacientes con un curso que de inicio es rápido y agresivo, con gran riesgo de acumulación de discapacidad.

Para poner en contexto la eficacia observada de cladribina, la ausencia de una comparación directa con un tratamiento activo es una limitación importante. Teniendo en cuenta las limitaciones inherentes a las comparaciones indirectas no ajustadas, el efecto observado frente a placebo se acerca más al descrito en la literatura para otros medicamentos en segunda línea de tratamiento (reducción relativa de TAB >50%), que a los agentes indicados en primera línea (interferones, acetato de glatirámico, teriflunomida y dimetil fumarato).

En cuanto al perfil de seguridad, los efectos adversos más frecuentemente notificados fueron infecciones y linfopenia, incluyendo casos graves, por lo que el perfil de seguridad se asemeja más a fármacos indicados en segunda línea. En este sentido, es necesario resaltar que la indicación aprobada para estos fármacos ya está de por sí centrada/restringida a formas muy activas precisamente por las incertidumbres asociadas a sus perfiles de seguridad. Estos riesgos parecen manejables en la práctica clínica (mediante la monitorización hematológica, cribado de infecciones latentes, y la implementación de profilaxis contra el herpes zóster en pacientes que presenten linfopenia de grado 4), sin que supongan desde el punto de vista clínico una carga adicional a la monitorización requerida para otros agentes de segunda línea.

Durante el desarrollo clínico de cladribina se observó un desequilibrio en la tasa de neoplasias malignas, con un riesgo 2-3 veces mayor para cladribina en comparación con placebo. No obstante, la incidencia de neoplasias durante el tratamiento con Cladribina fue similar a la esperada cuando se comparó con una población general tomada como referencia, ajustada por edad, sexo y nacionalidad. Aunque este tipo de riesgos ha sido descrito para otros fármacos con el mismo mecanismo de acción (análogos de nucleósidos), la coexistencia de ciertos hallazgos identificados durante la evaluación de la solicitud de comercialización (número reducido de neoplasias notificadas, el patrón temporal sugiere que la magnitud del riesgo no aumenta con el tiempo, los tipos de tumores observados y la baja incidencia en el grupo placebo [ningún caso de neoplasia notificado], entre otros), no permiten descartar ni confirmar de forma concluyente la asociación causal con cladribina. (16) Por ello, en base a la evidencia disponible, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (siglas en inglés: CHMP), ha considerado las neoplasias como un riesgo potencial y su monitorización forma parte del seguimiento post-comercialización de este fármaco.

En diciembre de 2017 la AEMPS publicó una alerta sobre el riesgo de LMP asociada al uso de cladribina. Si bien la alerta se relacionaba con su uso en otra indicación y a otras dosis, parece razonable adoptar las mismas precauciones y recomendaciones en esta nueva indicación:

- Realizar un diagnóstico diferencial ante la posible aparición de LMP en los pacientes que presenten nuevos síntomas neurológicos o empeoramiento de los preexistentes.
- Suspender el tratamiento con cladribina en aquellos pacientes con sospecha de LMP.

Otros aspectos diferenciales de cladribina frente a otras opciones autorizadas en EM activa, son su mecanismo de acción y su régimen posológico (administración vía oral discontinua, en dos cursos de tratamiento) distintos. Sin embargo, la comodidad posológica no debe ser un factor decisivo, sino un factor más a considerar en la selección de tratamiento para un paciente concreto.

## CONCLUSIÓN

Cladribina ha demostrado una eficacia superior a placebo, con una reducción del 57,6% en la TAB (variable principal) y reducción de 47% en el riesgo de progresión a discapacidad mantenida (6 meses, análisis *a posteriori*) en pacientes con EMR. En la actualidad no se disponen de datos de comparaciones directas con otros tratamientos activos. Sin embargo, la magnitud del efecto frente a placebo parece acercarse a la de otras alternativas indicadas en EM activa (reducción TAB >50%).

Aunque los resultados del estudio de extensión sugieren que los efectos se mantienen y que no se espera beneficio añadido con el tratamiento en los años 3 y 4, dada la naturaleza exploratoria del estudio habrá que analizar periódicamente si estos datos se confirman en la práctica clínica habitual.

Con respecto al perfil de seguridad observado, es cualitativamente similar al de otros agentes indicados en EM activa, con linfopenias e infecciones como efectos adversos más frecuentes. No puede descartarse el riesgo potencial de LMP, ya que aunque no ha habido ningún caso para el uso de cladribina en EM, si se ha descrito para la molécula en otras indicaciones y también en otros medicamentos para la EM. Por tanto, debe realizarse una resonancia magnética basal antes de iniciar el tratamiento con cladribina, como ya se hace con otros fármacos en esta indicación. Aunque los datos no son concluyentes, por el momento no se descarta el riesgo potencial de neoplasias secundarias; su estudio forma parte del seguimiento post-comercialización de este fármaco.

Por ello, en base a su perfil de eficacia y seguridad, y a su nuevo mecanismo de acción, cladribina debe considerarse una nueva opción de tratamiento en pacientes con EMR con enfermedad muy activa (definida por criterios clínicos y/o radiológicos) que no respondan a al menos un tratamiento modificador de la enfermedad y en los que se considere que un cambio entre los medicamentos estándar de primera línea no sea lo más adecuado debido al grado de actividad y gravedad de la enfermedad, co-morbilidades u otros factores. Así, podría considerarse el uso de cladribina como alternativa a otros fármacos de segunda línea como natalizumab, o fingolimod (o alemtuzumab, si procede), teniendo en cuenta tanto su perfil de eficacia como las consideraciones previas sobre su perfil de seguridad en la elección del tratamiento.

En los casos excepcionales de pacientes con una enfermedad de curso rápido y agresivo, definido en base a criterios clínicos y/o de neuroimagen, en los que se plantea el uso de fármacos de segunda línea como primera opción terapéutica podría considerarse el uso de cladribina como alternativa a natalizumab o fingolimod en primera línea.

El tratamiento con cladribina debe realizarse bajo la supervisión de unidades o servicios hospitalarios especializados en el tratamiento de EM. Es esencial que los pacientes sean tratados en el contexto de unidades o servicios que estén habituadas al manejo de agentes modificadores del curso de la enfermedad (incluyendo inmunosupresores) y a la detección de las potenciales complicaciones asociadas a los nuevos tratamientos de EM. El acceso inmediato a especialistas que puedan abordar el manejo de problemas no neurológicos resulta imprescindible.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Tras la valoración de los datos económicos, el GCPT no considera necesario modificar el posicionamiento terapéutico de cladribina. La elección del tratamiento ante un paciente concreto deberá tener en cuenta criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. French-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet*. 1994;343(8892):271-5.
2. Lublin y Reingold. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 1996;46:907-911.
3. Fernández et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler*. 2012;18(3):372-6.
4. Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult scler* 2007; 13: 262-4.
5. European Public Assessment Report for Avonex®. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000102/WC500029420.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000102/WC500029420.pdf). (Acceso: Diciembre 2017).
6. European Public Assessment Report for Rebif®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000136/WC500048678.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000136/WC500048678.pdf). (Acceso: Diciembre 2017).
7. European Public Assessment Report for Betaferon®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000081/WC500053087.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000081/WC500053087.pdf). (Acceso: Diciembre 2017)
8. Ficha técnica de Copaxone®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65983&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>. (Acceso: Diciembre 2017).
9. Ficha técnica de Plegridy®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114934003/FT\\_114934003.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114934003/FT_114934003.pdf). (Acceso: Diciembre 2017).
10. European Public Assessment Report for Tysabri®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf). (Acceso: Diciembre 2017).
11. European Public Assessment Report for Lemtrada®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003718/WC500150522.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf). (Acceso: Diciembre 2017).
12. European Public Assessment Report for Gilenya®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002202/WC500104529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf). (Acceso: Diciembre 2017).
13. Ficha técnica de Aubagio®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113838002/FT\\_113838002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113838002/FT_113838002.html). (Acceso: Diciembre 2017).
14. Ficha técnica de Tecfidera®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113837002/FT\\_113837002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113837002/FT_113837002.pdf). (Acceso: Diciembre 2017).
15. García-Merino et al. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. *Neurología*. 2017;32(2):113—119.
16. European Public Assessment Report for Mavenclad®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004230/WC500234563.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004230/WC500234563.pdf). (Acceso: Diciembre 2017).
17. Ficha técnica de Mavenclad®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004230/WC500234561.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004230/WC500234561.pdf). (Acceso: Diciembre 2017).
18. Giovannoni G, Comi G, Cook S et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416-26.
19. Cladribina (Leustatin®, Litak®) y riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal progresiva. [Internet]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH\\_FV\\_13-2017-cladribina.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_13-2017-cladribina.htm). (Acceso: Febrero 2018).
20. European Medicines Agency. Summary of Opinion for Ocrevus [Internet]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/004043/WC500238046.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004043/WC500238046.pdf). (Acceso: Diciembre 2017).
21. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278—86. (Acceso: Febrero 2018).



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde**

**Servicio Aragonés de Salud**

**Arantxa Sancho**

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. IIS Puerta de Hierro-Segovia de Arana.

**Concepción Payares**

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. IIS Puerta de Hierro-Segovia de Arana.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Neurología, el Foro Español de Pacientes y Esclerosis Múltiple España, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

### **Corrección de errores:**

Con fecha 18 de julio de 2018 se ha corregido el siguiente error:

En la pág. cuatro, primer párrafo, primera frase donde decía:

En la actualidad, en nuestro país se encuentran comercializadas las siguientes opciones de tratamiento para formas de EM muy activa: natalizumab, fingolimod, alemtuzumab. (10-12).

Ha pasado a decir:

En la actualidad, en nuestro país se encuentran comercializadas las siguientes opciones de tratamiento para formas de EM activa o muy activa: natalizumab, fingolimod, alemtuzumab. (10-12).