



Informe rápido de evaluación de tecnologías sanitarias:

¿Debería usarse Cladribine para el tratamiento de la esclerosis múltiple: primer episodio y para la enfermedad recurrente/recidivante?

Solicitud:

Ministerio de Salud de Río Negro

Autores:

Mg.Tortosa, Fernando,

Lic. Prandi, Dana

Traversa, María José

Fecha de revisión:

Enero 2020

Grado de recomendación	Resumen
	¿Debería usarse Cladribine para el tratamiento de la esclerosis múltiple: primer episodio? Se sugiere NO usar como droga de primera opción en el tratamiento del primer episodio de esclerosis múltiple.
Condiciona	Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕○○

Grado de recomendación	Resumen
------------------------	---------

¿Debería usarse Cladribine para el tratamiento de la esclerosis múltiple: remitente recurrente?

Se sugiere utilizar como alternativa terapéutica via oral y de segunda línea en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-remitente, teniendo en cuenta costo y factibilidad de implementación.

Condiciona a favor

Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Contenido

- 1- Descripción de la tecnología y tecnologías alternativas**
- 2- ¿Debería usarse Cladribine para el tratamiento de la esclerosis múltiple: primer episodio y para la enfermedad recurrente/recidivante?**
- 3- Búsqueda bibliográfica**
- 4- Métodos**
- 5- Descripción de estudios incluidos y riesgo de sesgo de los estudios incluidos**
- 6- Resultados**
- 7- Costos directos del tratamiento**
- 8- Recomendaciones y juicios**
- 9- Bibliografía**

Búsqueda

Se realizó una búsqueda en Medline, Pubmed, Cochrane Library y Epistemonikos, priorizando las revisiones sistemáticas, ensayos randomizados controlados (ECA), evaluaciones de tecnologías sanitarias y evaluaciones económicas

MEDLINE (((((((((((((((("clinically isolated syndrome"*[Title/Abstract]) OR cis"[Title/Abstract]) OR "first demyelinating event"*[Title/Abstract]) OR "first demyelinating episode"[Title/Abstract]) OR "first demyelinating attack"[Title/Abstract]) OR First event[Title/Abstract]) OR "first episode"[Title/Abstract] OR "first clinical episode"[Title/Abstract] OR "single clinical episodes"[Title/Abstract]))) OR first demyelinating event*[Text Word]) OR clinically isolated syndrome*[Text Word]))

AND

((((((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh:noexp]) OR ("Multiple Sclerosis/diagnosis"[Mesh:noexp] OR "Multiple Sclerosis/therapy"[Mesh:noexp]))) OR ("multiple sclerosis"[Title/Abstract]) OR "optic neuritis"[Title/Abstract]) OR "optic neuritis"[Title/Abstract])) OR "early multiple sclerosis"[Title/Abstract]) OR "early stage multiple sclerosis"[Title/Abstract] OR conversion to multiple sclerosis[Title/Abstract])) OR early stage multiple sclerosis[Text Word]) OR conversion to multiple sclerosis[Text Word])

Métodos

Pregunta PICO

P1: Primer episodio de esclerosis múltiple

P2: Paciente con esclerosis múltipl recurrente/recidivante

I: Cladribine oral

C: Placebo/tratamiento estándar

O: Progresión de enfermedad (progresión a CDMS) evaluado con : log HR




seguimiento: media 48 semanas Evento adverso serio seguimiento: media 48 semanas



EA serio más suspensión de medicación seguimiento: media 48 semanas.


Descripción y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Leist TP y col 2014. Estudio ORACLE

MÉTODOS	PARTICIPANTES	INTERVENCION	DESENLACES
<p>RCT, parallel-group. Recruitment period: October 2008- October 2010. Countries: 34</p>	<p>N = 617. Mujeres 65%. Edad, media (rango): 32 años (18- 55 años). Presentación: monofocal 52%; multifocal 48%. Participantes con un primer evento desmielinizante clínico dentro de los 75 días antes de la detección. Tenían una resonancia magnética cerebral anormal que consistía en al menos dos lesiones de resonancia magnética ponderada en T2 clínicamente silenciosas, al menos una de las cuales era ovoide, periventricular o infratentorial, de al menos 3 mm de diámetro</p>	<p>Dosis acumulada de cladribina: 3,5 mg / kg de peso corporal por vía oral durante 22 meses (N = 206) Dosis acumulada de cladribina: 5,25 mg / kg de peso corporal por vía oral durante 22 meses (N = 205) Placebo tabletas orales (indefinidas) orales durante 22 meses (N = 206) Tratamiento con corticosteroides de la primera recaída: 66% Los participantes que se convirtieron a CDMS durante el período de doble ciego ingresaron al período de mantenimiento abierto y se les ofreció un tratamiento abierto con interferón subcutáneo beta-1a, 44 µg 3 veces por semana. los participantes que no se convirtieron a CDMS fueron elegibles para ingresar al seguimiento a largo plazo sin el fármaco del estudio hasta la conversión a EM de acuerdo con los criterios McDonald de 2005, cuando fueron tratados con cladribina abierta de</p>	<p>Primario: conversión de tiempo a CDMS representada por las estimaciones de Kaplan-Meier del porcentaje acumulado de participantes con CDMS (marco de tiempo: línea de base hasta el mes 22) definido según los criterios de Poser, es decir, la aparición de un segundo ataque o un aumento sostenido en el expandido puntuación de la escala de estado de discapacidad (EDSS). Secundario: 1) tiempo para desarrollar la conversión de MS según los Criterios McDonald revisados (2005) representados por las estimaciones de Kaplan-Meier del porcentaje acumulado de participantes con MS McDonald (marco de tiempo: línea de base hasta el mes 22); 2) número de participantes con eventos adversos y eventos adversos graves (marco de tiempo: línea de base hasta el mes 22)</p>

		3,5 mg / kg según el diseño original, o con interferón subcutáneo beta-1a 44 µg tres veces por semana después de la modificación del protocolo debido a la decisión del patrocinador de terminar el desarrollo de cladribina oral. Los participantes que se convirtieron a CDMS durante el seguimiento a largo plazo recibieron interferón beta-1a 44 µg 3 veces por semana. (p 258)	
Conflictos de interés			
Financiado por Merck Serono SA Ginebra, una subsidiaria de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania. Terminación anticipada tras la decisión del patrocinador (octubre de 2011) (p. 258). El estudio fue diseñado por miembros del comité directivo y el patrocinador. Los datos fueron recopilados, analizados e interpretados por el patrocinador. Todos los autores tuvieron acceso a los datos y contribuyeron al análisis e interpretación de los datos. (p 261)			
Riesgo de sesgo			
Random sequence generation (selection bias)	Low risk		"La asignación al azar se realizó mediante un sistema central de asignación al azar basado en la web y se estratificó por región geográfica". (p 258)
Allocation concealment (selection bias)	Low risk		Un sistema central de aleatorización basado en la web. (p 258)
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk		"Los participantes que se convirtieron a CDMS durante el período doble ciego ingresaron al período de mantenimiento abierto y se les ofreció un tratamiento abierto con interferón subcutáneo beta-1a,

			44 µg tres veces por semana". (p. 258) Alto riesgo de cegamiento después de cambiar a tratamiento activo abierto durante el estudio aleatorizado
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk		"El enmascaramiento se mantuvo utilizando un modelo de dos médicos (ambos médicos fueron enmascarados). El médico tratante supervisó la administración de la medicación del estudio, y registró y trató los eventos adversos y las recaídas de la EM. El médico evaluador evaluó todos los hallazgos neurológicos y las recaídas, y además fue enmascarado para datos de laboratorio del paciente. Para cada paciente, la conversión a CDMS requirió confirmación y aprobación por parte de un comité de adjudicación del estudio designado por el patrocinador y cegado por el tratamiento ". (p 258)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	High risk		Truncado. El período de estudio se planeó en 22 meses. Se detuvo antes de la decisión del patrocinador de detener el programa de cladribina

			(Apéndice web suplementario). 211 (34%) de 614 participantes asignados al azar (104 Cladribina 5.25 mg / kg; 131 Cladribina 3.5 mg / kg; y 104 placebo) completaron el estudio (Fig. 3; p 262). El número excluye a los participantes que se convirtieron a CDMS durante el período doble ciego y, por lo tanto, dejaron el período doble ciego para ingresar al mantenimiento de etiqueta abierta
Selective reporting (reporting bias)	High risk		En el protocolo original, se debía realizar un análisis de empeoramiento de la discapacidad en los participantes que se habían convertido a CDMS pero, debido a la terminación temprana del ensayo, el patrocinador decidió antes del bloqueo de la base de datos y, con un plan de análisis estadístico modificado, no analizar el tiempo al empeoramiento de la discapacidad. (p 260)

Giovannoni, G y col 2011. Estudio CLARITY





MÉTODOS	PARTICIPANTES	INTERVENCION	DESENLACES
<p>Este fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 96 semanas, con dos períodos de tratamiento de 48 semanas. Los pacientes fueron asignados al azar (1: 1) a una de dos dosis de dosificación de tabletas de cladribina (dosis acumulativa de 3.5 o 5.25 mg / kg durante 96 semanas), o un placebo equivalente.</p> <p>Los pacientes elegibles tenían un diagnóstico de EMRR según los criterios de McDonald, 10 al menos una recaída en los 12 meses previos al ingreso al estudio, las lesiones por resonancia magnética compatibles con la esclerosis múltiple de acuerdo con los criterios de Fazekas, 11 y una puntuación EDSS de 0-5 • 5.12 Los pacientes fueron excluidos si dos o más fármacos modificadores de la enfermedad habían fallado previamente debido a la falta de eficacia, o si habían recibido tratamiento con fármacos modificadores de la</p>	<p>La población de ITT comprendía 1.326 pacientes (placebo, n = 437; cladribina 3,5 mg / kg, n = 433; y cladribina 5,25 mg / kg, n = 456) y en general estaba bien equilibrada en los tres grupos de tratamiento en términos de demografía y enfermedad. 7 La población de seguridad estaba compuesta por 1.319 pacientes (placebo, n = 435; cladribina 3.5 mg / kg, n = 430; cladribina 5.25 mg / kg, n = 454).</p>	<p>En las primeras 48 semanas, los tratamientos se administraron como cuatro ciclos cortos, que consisten en una o dos tabletas de cladribina de 10 mg o placebo, administrados una vez al día durante cuatro o cinco días consecutivos a intervalos de 4 semanas a partir de las semanas 1, 5, 9. y 13. En el grupo de placebo, los pacientes recibieron cuatro cursos de placebo; en el grupo de cladribina 3,5 mg / kg, los pacientes recibieron dos ciclos de tabletas de cladribina seguidos de dos ciclos de placebo; y en el grupo de cladribina 5,25 mg / kg, los pacientes recibieron cuatro ciclos de tabletas de cladribina. En las segundas 48 semanas, los pacientes recibieron dos ciclos cortos de tabletas de cladribina (ambos grupos de cladribina) o placebo, comenzando en las semanas 48 y 52. Esto correspondió a 8-20 días de tratamiento activo en las primeras 48</p>	<p>El objetivo primario fue la tasa de recaída a las 96 semanas. Una recaída se definió como un aumento de dos puntos en uno o más Sistemas Funcionales de Kurtzke (KFS), o un aumento de un punto en dos o más KFS (excepto cambios en la función o cognición del intestino o la vejiga), en ausencia de fiebre , con una duración de al menos 24 h, precedido por al menos 30 días de estabilidad o mejora clínica</p>



enfermedad en los 3 meses anteriores al ingreso al estudio		semanas, y a 8-10 días de tratamiento en las segundas 48 semanas. La terapia de rescate con interferón subcutáneo beta-1a 44 mg (tres veces por semana) estuvo disponible después de la semana 24, si un paciente experimentó más de una recaída y / o un aumento sostenido en la puntuación de la Escala de estado de discapacidad expandida (EDSS)	
--	--	--	--

Conflictos de interés

Merck Serono SA – Ginebra realizó el análisis de datos y brindó apoyo financiero para este análisis y para la preparación del manuscrito. AH, VV y SG son empleados de Merck Serono SA – Ginebra, y contribuyeron al diseño del estudio, el análisis de datos y la interpretación, y la preparación del manuscrito. La asistencia editorial y el apoyo de redacción médica en la preparación de este manuscrito fue financiado por Merck Serono SA – Ginebra. Todos los autores tenían acceso total a todos los datos del estudio y tenían la responsabilidad final de la decisión de enviar para su publicación.

Riesgo de sesgo

Random sequence generation (selection bias)	Low risk		"La asignación al azar se realizó mediante un sistema central de asignación al azar basado en la web y se estratificó por región geográfica".
Allocation concealment (selection bias)	Low risk		Un sistema central de aleatorización basado en la web.
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk		
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk		
Incomplete outcome	Low risk		

<p>data (attrition bias) All outcomes</p>			
<p>Selective reporting (reporting bias)</p>	<p>High risk</p>		<p>Merck Serono SA – Ginebra realizó el análisis de datos y brindó apoyo financiero para este análisis y para la preparación del manuscrito. AH, VV y SG son empleados de Merck Serono SA – Ginebra, y contribuyeron al diseño del estudio, el análisis de datos y la interpretación, y la preparación del manuscrito. La asistencia editorial y el apoyo de redacción médica en la preparación de este manuscrito fue financiado por Merck Serono SA – Ginebra. Todos los autores tenían acceso total a todos los datos del estudio y tenían la responsabilidad final de la decisión de enviar para su publicación.</p>

Resultados

Primer episodio

Cladribine vs. Placebo




Cladribine comparado con placebo para primer episodios de esclerosis múltiple (primera línea)

Paciente o población : primer episodios de esclerosis múltiple (primera línea)

Configuración:

Intervención : Cladribine

Comparación: placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Cladribine				
Progresión de enfermedad (progresión a CDMS) evaluado con : log HR seguimiento: media 48 semanas	La media progresión de enfermedad (progresión a CDMS) era 0	log HR 0.38 menor (0.25 menor a 0.58 menor)	-	616 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	 BAJA ^{a,b,c,d}	Cladribine podría disminuir la progresión a enfermedad crónica por esclerosis múltiple
Evento adverso serio seguimiento: media 48 semanas	102 por 1000	80 por 1000 (47 a 135)	OR 0.77 (0.43 a 1.37)	616 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	 BAJA ^{a,b,c,d}	El uso de Cladribine podría no asociarse con eventos adversos serios
EA serio más suspensión de medicación seguimiento: media 48 semanas	19 por 1000	76 por 1000 (-29 a 189)	OR 4.13 (-1.44 a 11.80)	616 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	 BAJA ^{a,b,c,d}	El uso de Cladribine podría asociarse con eventos adversos que lleven a la interrupción del tratamiento

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Cladribine en esclerosis múltiple remitente recidivante: Evidencia directa


Cladribine comparado con PLacebo para Esclerosis múltiple: enfermedad recurrente/recidivante

Paciente o población : Esclerosis múltiple: enfermedad recurrente/recidivante

Configuración:

Intervención : Cladribine

Comparación: PLacebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con PLacebo	Riesgo con Cladribine				
Libre de recaídas y actividad de la enfermedad a las 96 semanas seguimiento: media 96 semanas	209 por 1000	121 por 1000 (111 a 132)	RR 0.58 (0.53 a 0.63)	1160 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	 MODERADO ^a	El tratamiento con Cladribine probablemente se asocie con presentarse libre de recaídas o actividad de la enfermedad a las 96 semanas

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

a. High risk of unblinding after shifting to open-label active treatment during the randomised study

b. Incomplete outcome data (attrition bias). Truncated. The study period was planned to be 22 months. It was stopped early following the sponsor's decision to stop the cladribine programme

c. Selective reporting (reporting bias). In the original protocol, an analysis of disability-worsening was to be done in participants who had converted to CDMS but, owing to the early trial termination, the sponsor decided before database lock, and with an amended statistical analysis plan, not to analyse time to disability-worsening

d. Funded by Merck Serono SA Geneva, a subsidiary of Merck KGaA, Darmstadt, Germany. Early termination following the sponsor's decision (October 2011)

Referencias

1. Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, et al.. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. . *Lancet Neurology* ; 2014;.

Cladribine en esclerosis múltiple remitente recidivante: Evidencia indirecta

Metaanálisis en red

Siddiqui y col realiza el primer metaanálisis en red que considera tratamientos aprobados recientemente para RRMS, tabletas de cladribina, ocrelizumab y daclizumab.

Los resultados de este análisis muestran que las tabletas de cladribina son una alternativa comparativamente efectiva y segura a otras drogas modificadoras de la enfermedad en las poblaciones con RRMS activa.

Drug	HR*	95%CrI	NNT	95%CrI	Rank ^b
IFN beta-1b 250mcg eod	1.79	0.65, 4.73	8	6, 17	1
Alemtuzumab 12mg qd	1.37	0.58, 3.32	9	6, 19	2
Ocrelizumab 600mg once every 6 months	1.26	0.51, 2.98	9	7, 26	3
Natalizumab 300mg q4w	1.21	0.52, 2.77	10	7, 24	4
Daclizumab HYP, 150 mg, q4w	1.07	0.42, 2.65	11	NNTH 11 to ∞ to NNTB 46	5
Cladribine tablets	NA	NA	11	6, 49	6
DMF 240mg bid	0.85	0.41, 1.81	15	8, 60	7
Glatiramer acetate 20mg qd	0.81	0.37, 1.73	16	NNTH 48 to ∞ to NNTB 99	8
Fingolimod 0.5mg qd	0.79	0.37, 1.64	17	NNTH 36 to ∞ to NNTB 89	9
IFN beta-1a 30mcg q1w	0.79	0.37, 1.64	17	NNTH 50 to ∞ to NNTB 103	10
IFN beta-1a 44mcg tiw	0.76	0.35, 1.61	18	NNTH 80 to ∞ to NNTB 122	11
Teriflunomide 14mg qd	0.66	0.31, 1.38	23	NNTH 233 to ∞ to NNTB 272	12
Teriflunomide 7mg qd	0.57	0.27, 1.18	22	NNTH 465 to ∞ to NNTB 490	13
Placebo	0.54	0.29, 0.99	NA	NA	14

Bolded values indicate statistically significant difference from cladribine tablets, as indicated by 95% CrI.

Berardi y col 2019

Esta metaregresión demostró que las tabletas de cladribina tienen una eficacia relativa comparable a otros tratamientos en EMRR, incluidos los DMT de alta eficacia fingolimod, natalizumab, alemtuzumab y ocrelizumab, validando así los resultados de efectividad comparativa del metanálisis de red anterior y las conclusiones generales de ese estudio en la ausencia de datos de subpoblación¹⁹. Además, un análisis MAIC mostró que las tabletas de cladribina son comparables en eficacia al alemtuzumab en el tratamiento de pacientes con EMRR. Los resultados de futuros estudios serían útiles para comprender las diferencias en la efectividad de los DMT dentro y entre las poblaciones de pacientes con RRMS activo en la práctica del mundo real.

Table 1. Effect estimates from the meta-regression for 6M-CDP and ARR

Cladribine Tablets vs.	ARR Rate ratio (95% CrI)	CDP-6M Hazard ratio (95% CrI)
Alemtuzumab	1.200 (0.886, 1.632)	0.918 (0.396, 2.232)
Fingolimod	0.886 (0.686, 1.142)	0.765 (0.402, 1.439)
Natalizumab	1.162 (0.886, 1.527)	1.080 (0.530, 2.215)
Ocrelizumab	1.062 (0.778, 1.446)	0.866 (0.359, 2.015)

ARR: annualised relapse rate; 6M-CDP: 6-month confirmed disability progression; CrI: credible interval.

Costo efectividad

En el año 2018 Hettle y col publicaron un estudio basado en el modelo de Markov con 11 estados de salud, que comparaba la costo- efectividad del uso de cladribidina via oral versus el alemtuzumab y natalizumab en pacientes con esclerosis multiple recurrente remitente con alto nivel de actividad. El mismo utilizó como base entre otros, la escala de discapacidad EDSS, su progresión, calculando los costos asociados por recaídas en forma anual y probabilidades, y ajustado por QALYS .El estudio menciona la costo efectividad del tratamiento con cladribidina via oral versus las otras dos alternativas terapéuticas, ya que, más allá del costo de adquisición, dicha administración oral no contempla el uso de los servicios de internación entre otros en el contexto del sistema de salud en Inglaterra con respecto a esclerosis multiple recurrente remitente con alto nivel de actividad. Tanto cladribidina como alemtuzumab son tratamientos “cortos”, siendo que el natalizumab requiere infusiones continuas. Se menciona además una superioridad en la ganancia de Qualys.

Recomendaciones y Juicios

Cladribine via oral para el primer episodio de esclerosis múltiple.

La Cladribine oral podría ser efectiva para evitar la progresión a enfermedad crónica para el tratamiento del primer episodio de esclerosis múltiple. Por otra parte este tratamiento podría asociarse con eventos adversos serios que lleven a la interrupción del tratamiento. Ambas afirmaciones tienen baja certeza debido a sesgo y a presentarse un estudio único que compara Cladribine con placebo, financiado por la industria farmacéutica.

Dado la incertidumbre existente en cuanto a efectividad y eventos adversos, sumado al elevado costo de implementación y difícil implementación, se recomienda la utilización de otras opciones disponibles para el tratamiento de la esclerosis múltiple en el caso de primer episodio.

Cladribine via oral para RRMS

La evidencia directa muestra que Cladribine oral probablemente sea efectiva frente a placebo para evitar la progresión, actividad y recaídas a los 96 meses en el tratamiento de la RRMS. Estos hallazgos están sustentados en una moderada certeza de la evidencia y la misma proviene de un único estudio financiado por la industria farmacéutica.

La evidencia indirecta provista por los metaanálisis en red (también financiados por la industria) muestra que la Cladribine tiene una efectividad similar a otras drogas de segunda línea como Alemtuzumab y Natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-remitente.

Existe evidencia que el Cladribine podría ser costo efectivo frente al tratamiento con otras drogas de segunda línea (Natalizumab y Alemtuzumab)

Grado de recomendación	Resumen
¿Debería usarse Cladribine para el tratamiento de la esclerosis múltiple: primer episodio?	
Se sugiere NO usar como droga de primera opción en el tratamiento del primer episodio de esclerosis múltiple.	
Condiciona	Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕○○

Grado de recomendación	Resumen
¿Debería usarse Cladribine para el tratamiento de la esclerosis múltiple: remitente recurrente?	
Se sugiere utilizar como alternativa terapéutica via oral y de segunda línea en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-remitente, teniendo en cuenta costo y factibilidad de implementación.	
Condiciona a favor	Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Bibliografía

Poveda, J., Trillo, J., Rubio-Terrés, C., Rubio-Rodríguez, D., Polanco, A., & Torres, C. (2019). Cost-effectiveness of Cladribine Tablets and fingolimod in the treatment of relapsing multiple sclerosis with high disease activity in Spain. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. doi:10.1080/14737167.2019.1635014

Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, Fredrikson S, Tramacere I, Scalfari A, Salanti G. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD012200. DOI: 10.1002/14651858.CD012200.pub2.

Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2015;2(6):e158. [PUBMED: 26468472]

Robert le, Gerard Harty & Schiffon L. Wong (2018) Cost-effectiveness of cladribine tablets, alemtuzumab, and natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high disease activity in England, *Journal of Medical Economics*, 21:7, 676-686, DOI:10.1080/13696998.2018.1461630

Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. 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 (P3.028). *Neurology*. 2016;86(16 Supplement). 17

Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2018:1352458518771875

Giovannoni, G., Soelberg Sorensen, P., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., Comi, G., ... Vermersch, P. (2017). Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Multiple Sclerosis Journal*, 135245851772760. doi:10.1177/1352458517727603

Cook, S., Vermersch, P., Comi, G., Giovannoni, G., Rammohan, K., Rieckmann, P., ... Greenberg, S. (2011). Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(5), 578–593. doi:10.1177/1352458510391344

Giovannoni, G., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., Sørensen, P. S., Vermersch, P., ... Greenberg, S. (2011). Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *The Lancet Neurology*, 10(4), 329–337. doi:10.1016/s1474-4422(11)70023-0

Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first

demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurology* 2014;13(3):257-67. [PUBMED: 24502830]

Andrea Berardi, Mohd Kashif Siddiqui, Catrin Treharne, Gerard Harty & Schiffon L Wong (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, *Current Medical Research and Opinion*, DOI: 10.1080/03007995.2019.1585779

Siddiqui, M. K., Khurana, I. S., Budhia, S., Hettle, R., Harty, G., & Wong, S. L. (2017). 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. doi:10.1080/03007995.2017.1407303