



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE CLADRIBINA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE MUY ACTIVA

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad heterogénea, crónica, autoinmune, desmielinizante y degenerativa del sistema nervioso central (SNC), con características clínicas y patológicas variables que reflejan diferentes vías de lesión tisular. Los síntomas y signos de presentación más comunes en la EM son trastornos sensoriales, seguidos de debilidad y alteraciones visuales. También pueden aparecer trastornos de la marcha y equilibrio, signo de Lhermitte, vértigo, problemas urinarios y dolor.

Los principales fenotipos de la EM son la enfermedad remitente recurrente y la progresiva. El patrón y el curso de la EM se clasifican en varios subtipos clínicos de la siguiente manera:

- Síndrome clínico aislado (SCA), representando el primer ataque de EM.
- EM recurrente-remitente (EMRR)
- EM progresiva secundaria (EMSP)
- EM progresiva primaria (EMPP)

Según datos del 2015, en el mundo había alrededor de 2,3 millones de personas afectadas de EM. El 15% de los diagnósticos son de EMPP y el 85% de EMRR. Según datos del 2013, en España, la prevalencia se sitúa en 100 casos /100.000 habitantes (alrededor de 46.000 personas afectadas) y la incidencia en 4/100.000 habitantes. El ratio mujer/hombre es de 3:1 y la media de edad en el diagnóstico de 35 años, siendo la causa mas frecuente de discapacidad no traumática en adultos jóvenes y de mediana edad.

Indicación clínica solicitada:

EMA y AEMPS: para el tratamiento de pacientes adultos con EM recurrente (EMR) muy activa definida mediante características clínicas o de imagen. [22/08/2017]

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)

La evidencia disponible hasta el momento sobre la eficacia y la seguridad de cladribina para el tratamiento de la EMR proviene de un estudio pivotal en fase III y su estudio de extensión (CLARITY y CLARITY EXT) y de un estudio de apoyo (ONWARD).

Estudio **CLARITY:** multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), doble ciego, por intención de tratar, tres brazos, controlado con placebo en 1326 pacientes con EMRR de 18-65 años, con lesiones compatibles con EM en la evaluación pre-estudio, que habían tenido al menos una recaída en los últimos 12 meses antes de la entrada al estudio y con una evaluación en la escala de discapacidad EDSS de 0 a 5,5 puntos. La duración del estudio fue de 96 semanas.



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE CLADRIBINA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE MUY ACTIVA

La **variable principal de eficacia** fue: Tasa anualizada de brotes a la semana 96. **Variables secundarias:** Progresión de discapacidad mantenida durante ≥ 3 meses y durante ≥ 6 meses, Tiempo hasta la progresión (meses), Lesiones realizadas con gadolinio en T1, Total lesiones en RM cerebral T2, Lesiones únicas combinadas y proporción pacientes libres de lesiones únicas combinadas

Estudio **CLARITY EXTEND:** Fase 3B, multicéntrico, aleatorizado, por intención de tratar, doble ciego, cinco brazos, controlado con placebo en 806 pacientes incluidos en el estudio CLARITY sin antecedentes médicos ni evidencia de infección latente por tuberculosis, recuento de linfocitos y hemograma con valores normales en los 28 días posteriores a la primera dosificación de medicamentos en el estudio. La duración del estudio fue de 96 semanas con una fase seguimiento abierto de 24 semanas.

La **variable principal de eficacia** fue: Tasa anualizada de brotes a la semana 96. **Variables secundarias:** Progresión sostenida de la discapacidad durante ≥ 6 meses, Tiempo hasta la progresión sostenida de la discapacidad durante ≥ 3 meses y durante ≥ 6 meses, Lesiones realizadas con gadolinio en T1 y en T2, Lesiones únicas combinadas y proporción de pacientes libres de brotes en la semana 96.

En el análisis primario, cladribina mostró disminuir la **tasa anualizada de brotes** en los pacientes con EMRR en la semana 96 de manera estadísticamente significativa, en los dos ensayos en fase 3 realizados. Se observó una tasa anualizada de brotes 57,6% menos con cladribina respecto a placebo en CLARITY y un 54,5% en CLARITY-EXTEND.

En cuanto a la reducción de la progresión de la discapacidad, en el ensayo CLARITY se observa una reducción del porcentaje de pacientes que presenta progresión de la discapacidad mantenida durante 12 y 24 semanas con respecto a placebo. 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.

Estudio **ONWARD:** Fase 2, multicéntrico, aleatorizado (2,6: 1), doble ciego, por intención de tratar, 3 brazos, controlado con placebo en 172 pacientes con EMRR de 18-65 años, con tratamiento previo con IFN- β ≥ 48 semanas antes del cribado con ≥ 1 brote durante este periodo, con parámetros hematológicos no alterados y con un EDSS basal de 1,0 a 5,5 puntos. Duración del estudio: 96 semanas doble ciego + 48 semanas de observación abierto. **Variable principal:** Tasa anualizada de brotes a la semana 96

No se observaron diferencias en la Tasa Anualizada de Brotes entre los grupos de tratamiento combinado de cladribina con INF- β versus placebo+ INF- β .

El tratamiento con cladribina 3,5 mg / kg + IFN- β produjo una reducción del número medio (SD) de las lesiones T1 Gd + (0,13 \pm 0,55) y el número medio de lesiones T2 activas (0, 29 \pm 0,52) por paciente comparada con placebo+ IFN- β (0,67 \pm 2,00 y 0,59 \pm 1,66 respectivamente).



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE CLADRIBINA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE MUY ACTIVA

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- **Criterio primario de eficacia:**

- Cladribina ha demostrado una eficacia superior a placebo, en la reducción de la Tasa Anualizada de Brotes y la reducción del riesgo de progresión a discapacidad mantenida (6 meses) en pacientes con EMR. Se ha demostrado mayor beneficio en aquellos pacientes con “alta actividad” de la enfermedad, definida por criterios clínicos y/o radiológicos.

-Los datos disponibles a largo plazo, 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 beneficio añadido con el tratamiento en el tercer y cuarto año. No obstante, la ausencia de una comparación directa con un tratamiento activo es una limitación importante a la hora de establecer la eficacia observada.

- **Criterio primario de seguridad:**

Los efectos adversos mas frecuentemente notificados fueron infecciones y linfopenia, incluyendo casos graves. No puede descartarse el riesgo potencial de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (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.

- **Criterio secundario de conveniencia:**

Cladribina tiene un régimen posológico sencillo consistente en la administración oral de uno o dos comprimidos como dosis única diaria, dependiendo del peso corporal, durante un máximo de 20 días en dos años, con una monitorización reducida, al inicio y a los 2 y 6 meses de la administración del tratamiento. Este régimen posológico contribuye a facilitar la adherencia al tratamiento.

- **Criterio secundario de coste:**

La introducción de cladribina al mercado, supone un incremento del coste en los dos primeros años respecto a ocrelizumab, y un incremento en los tres primeros años respecto a natalizumab y fingolimod, mientras que respecto alemtuzumab supone una reducción del coste en los años 1, 3 y 4.



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE CLADRIBINA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE MUY ACTIVA

PROPUESTA A ELEVAR A LA CURMP:

CLADRIBINA (Mavenclad®) en Esclerosis Múltiple Recurrente muy activa

Categoría D-2- Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo.

En pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad con alta actividad, definida en base a criterios clínicos y/o de neuroimagen, a pesar del tratamiento adecuado con fármacos de primera línea (por ejemplo interferón beta, glatirámico, dimetil fumarato o teriflunomida) en los que cladribina sea una alternativa más adecuada que natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab o fingolimod.

- La alta actividad puede definirse como ausencia de respuesta a un curso completo y adecuado de tratamiento (normalmente un año): al menos una recidiva durante el año anterior mientras recibían la terapia, y al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la resonancia magnética craneal o al menos 1 lesión realizada con gadolinio.

En pacientes adultos con esclerosis múltiple con curso rápido y agresivo definido en base a criterios clínicos y/o de neuroimagen, en los que cladribina sea una alternativa más adecuada que natalizumab, ocrelizumab, alemtuzumab o fingolimod.

- El curso rápido y agresivo puede definirse por 2 o más recidivas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

Es esencial que los pacientes sean tratados en unidades que estén habituadas al manejo de agentes modificadores de la enfermedad y a la detección de las posibles complicaciones asociadas al tratamiento.

Actualmente y con la escasa experiencia de uso con cladribina no se puede descartar el riesgo de LMP, por el momento precaución en pacientes positivos a virus JC.