# Evaluación económica de cladribina (Mavenclad®) en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad en Costa Rica

El presente estudio fue desarrollado para:

| AUTORES DEL ESTUDIO | | |
|---|---|---|
| **NOMBRE** | **GRADO ACADÉMICO** | **AFILIACIÓN** |
| **Herman Soto Molina** | Maestría en Economía de la Salud | Consultor Privado |
| **Osvaldo Díaz Álvarez** | Químico Farmacéutico Biólogo | Consultor Privado |
| **Yazmin Escobar Juárez** | Maestría en Ciencias de la Salud | Consultor Privado |
| **Cecilia Guadalupe Romero Tapia** | Lic. en Matemáticas | Consultor Privado |

Los autores declaran que:

- ✓ Este estudio fue financiado mediante un *grant irrestricto* otorgado por Merck, S.A. de C.V.

- ✓ El análisis de la información y la redacción del presente documento se realizaron bajo total autonomía.

# Contenido

Abreviaturas ..... 8
Glosario de términos ..... 9
Resumen ejecutivo ..... 10
Capítulo 1 ..... 13
1.1 Descripción de los temas abordados en el reporte ..... 13
1.2 Declaración de la pregunta de investigación ..... 13
1.3 Objetivo general del estudio ..... 13
Capítulo 2 ..... 14
2.1 Introducción ..... 14
2.1.1 Etiología ..... 15
2.1.2 Fisiopatología ..... 15
2.1.3 Factores de riesgo ..... 16
2.1.4 Diagnóstico ..... 16
2.1.5 Epidemiología ..... 16
2.1.6 Carga de enfermedad ..... 17
2.2 Recomendaciones de guías de práctica clínica ..... 17
2.3 Descripción de la tecnología ..... 20
2.3.1 Cladribina (Mavenclad®) ..... 20
2.3.1.1 Principio activo, mecanismo de acción y farmacocinética ..... 20
2.3.1.2 Grupo terapéutico, especialidad y servicio ..... 20
2.3.1.3 Indicación terapéutica ..... 21
2.3.1.4 Estado de regulación ..... 21
2.3.1.5 Grupo de pacientes en los que se desea utilizar ..... 21
2.3.1.6 Ventajas y desventajas del insumo propuesto ..... 21
2.3.1.7 Duración de la aplicación de la intervención, vía de administración, dosis y tipo de dispensación ..... 22
2.3.1.8 Tipo de instalaciones y capacitación de personal que se requiere para el uso adecuado del insumo ..... 22
2.4 Comparadores ..... 22
Capítulo 3. Revisión de la evidencia económica ..... 24
3.1 Objetivo ..... 24

3.2 Metodología ..... 24
3.3 Estrategias de búsqueda ..... 25
3.4 Características de los estudios ..... 26
3.5 Conclusiones ..... 31
Capítulo 4. Metodología de la evaluación económica del uso de cladribina (MAVENCLAD®) en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad. ..... 32
4.1 Alcance y objetivos ..... 32
4.2 Tipo de evaluación económica ..... 32
4.3 Tipo de análisis conducido ..... 32
4.4 Población objetivo ..... 32
4.5 Comparadores ..... 32
4.6 Perspectiva del análisis ..... 38
4.7 Datos de eficacia/efectividad y seguridad ..... 38
4.8 Horizonte temporal ..... 38
4.9 Modelaje ..... 39
4.10 Utilización de recursos y costos ..... 39
4.11 Tasa de descuento ..... 43
4.12 Variabilidad e incertidumbre ..... 43
Capítulo 5 Resultados del Estudio de Evaluación Económica ..... 44
5.1 Resultados de la minimización de costos ..... 44
5.2 Resultados del análisis de sensibilidad ..... 45
Capítulo 6. Discusión ..... 48
6.1 Resumen de resultados ..... 48
6.2 Limitaciones del estudio ..... 48
6.3 Generalización ..... 48
Capítulo 7. Conclusiones ..... 49
Capítulo 8. Conflicto de intereses ..... 49
Bibliografía ..... 50
Anexo 1. Revisión sistemática de la literatura ..... 55
A1.1 Objetivos de la revisión sistemática ..... 55
A1.2 Metodología ..... 55

A1.2.1 Criterios de inclusión y exclusión ..... 55
A1.2.2 Palabras clave empleadas ..... 55
A1.2.3 Localización de los estudios ..... 56
A1.2.4 Estrategia de búsqueda ..... 56
A1.2.5 Algoritmo de búsqueda ..... 57
A1.2.6 Selección de los estudios localizados ..... 57
A1.2.7 Evaluación de la calidad de los estudios ..... 57
A1.2.8 Extracción de los datos de estudios individuales ..... 58
A1.3 Resultados ..... 58
A1.3.1 Artículos encontrados ..... 58
A1.3.2 Características del estudio seleccionado ..... 60
A1.3.3 Evaluación de la calidad de los estudios ..... 67
A1.3.4 Limitaciones ..... 68
A1.3.5 Generalizaciones ..... 69
A1.4 Discusión y Conclusiones ..... 69

# Índice de tablas e ilustraciones

Tabla 1. Fenotipos de la EM. 14
Tabla 2. Guías de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con EMRR. 18
Tabla 3. Grupo terapéutico, especialidad y servicio de cladribina (Mavenclad®). 20
Tabla 4. Dosis de Cladribina (Mavenclad®) por semana de tratamiento por peso de paciente. 22
Tabla 5. Propuesta de pregunta de investigación para la revisión sistemática de la evidencia económica. 24
Tabla 6. Principales características de la evidencia económica seleccionada (Lambe, y otros, 2018) 28
Tabla 7. Principales características de la evidencia económica seleccionada (Hettle, Harty, & Wong, 2018). 30
Tabla 8. Compradores seleccionados para la evaluación económica. 33
Tabla 9. Descripción de las características de los comparadores considerados. 34
Tabla 10. Efecto estimado de cladribina en comparación con las demás DMT evaluadas. 38
Tabla 11. Costo de los fármacos. 39
Tabla 12. Dosis de las opciones terapéuticas evaluadas. 40
Tabla 13. Número de tabletas/viales por paciente anual. 41
Tabla 14. Costos utilizados para la administración y seguimiento del tratamiento. 41
Tabla 15. Recursos utilizados para la administración de tratamiento. 42
Tabla 16. Recursos utilizados para el monitoreo de tratamiento. 42
Tabla 17. Análisis de sensibilidad determinístico univariado. 43
Tabla 18. Costo anual por paciente del tratamiento farmacológico. 44
Tabla 19. Costo anual por paciente de administración del tratamiento 44
Tabla 20. Costo anual de monitoreo del fármaco, por paciente. 45
Tabla 21. Resultados del análisis de minimización de costos. 45
Tabla 22. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico univariado. 46
Tabla 23. Pregunta de investigación para la revisión sistemática. 55
Tabla 24. Ejemplo de la descripción del algoritmo de búsqueda. 57
Tabla 25. Descripción de los estudios incluidos en la revisión sistemática. 60
Tabla 26. Efecto estimado de cladribina en comparación con las demás DMT evaluadas en la meta-regresión. 61
Tabla 27. Resumen de perfil de seguridad. 66

Ilustración 1. Algoritmo de PRISMA de los estudios seleccionados para la revisión de evidencia económica. 27
Ilustración 2. Algoritmo de PRISMA* 59
Ilustración 3. HR relativo a placebo para los comparadores por cada subgrupo de pacientes para 6M-CDP. 62

Ilustración 4. RR relativo a placebo para los comparadores por cada subgrupo de pacientes para ARR. ..... 62
Ilustración 5. Resumen de eficacia entre cladribina vs otros tratamientos en tasa anualizada de recaída. ..... 64
Ilustración 6. Resumen de eficacia entre cladribina vs otros tratamientos en progresión de la enfermedad confirmado por 6 meses a 24 meses..... 65
Ilustración 7. Tasa de tumores malignos en los grupos de tratamiento de los estudios incluidos. ..... 67

# Abreviaturas

| Abreviatura | Significado |
|---|---|
| **AVAC** | Años de Vida Ajustados por Calidad |
| **AVG** | Años de vida ganados |
| **CByCM** | Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos |
| **COFEPRIS** | Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios |
| **DAT** | Actividad de enfermedad en tratamiento |
| **DMT** | Terapia Modificadora de la Enfermedad |
| **EM** | Esclerosis Múltiple |
| **EMA** | European Medicines Agency |
| **EMRR** | Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente |
| **FDA** | Food and Drug Administration |
| **HDA** | Alta actividad de la enfermedad |
| **HLA** | Antígeno leucocitario humano |
| **HRA** | Actividad de recaídas alta |
| **HR** | Hazard Ratio |
| **PRISMA** | Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses |
| **RMN** | Resonancia magnética nuclear |
| **SNC** | Sistema Nervioso Central |
| **TGF** | Factor de Crecimiento Transformante |
| **IC** | Intervalo de Confianza |
| **IFN** | Interferón |
| **NNT** | Número Necesario a Tratar |
| **OMS** | Organización Mundial de la Salud |
| **OR** | Odds Ratio |
| **CCSS** | Caja Costarricense de Seguro Social |
| **LOM** | Lista Oficial de Medicamentos |

# Glosario de términos

| Concepto | Definición |
|---|---|
| **Análisis de Minimización de Costos** | Análisis farmacoeconómico que compara dos terapias alternativas sólo en términos de costos porque antes se demuestra que sus resultados (efectividad y seguridad) son equivalentes en términos terapéuticos. Expresa sus resultados en ahorros potenciales y tiene como objetivo elegir la alternativa con el menor costo. |
| **Análisis de sensibilidad** | Método de análisis para determinar si variaciones en los parámetros con cierto grado de incertidumbre en el modelo cambian los resultados y las conclusiones del análisis. |
| **Costo** | En economía de la salud se refiere a los recursos consumidos durante la prestación de servicios de salud. |
| **Criterios de inclusión** | Normas médicas y éticas que determinan si una persona puede ingresar a un ensayo clínico. |
| **Descuento** | Proceso mediante el cual el flujo de costos y beneficios futuros (habitualmente más de un año) de una intervención son convertidos a valor presente equivalente usando una tasa de descuento. |
| **Efectividad** | Grado en el cual la intervención produce beneficios en una población definida en circunstancias reales no controladas. |
| **Eficacia** | Grado en el cual la intervención produce beneficios en poblaciones definidas en circunstancias controladas o ideales |
| **Evaluación Económica** | Aplicación de métodos analíticos para identificar, medir, valorar y comparar costos y consecuencias de alternativas existentes. |
| **Horizonte temporal** | Periodo de tiempo durante el cual los costos y las consecuencias son medidos en un estudio de evaluación económica. |
| **Incertidumbre** | Estado en el cual el verdadero valor de un parámetro o estructura de un proceso es desconocido. |
| **Perspectiva** | Punto de vista a partir del cual el análisis económico es conducido, generalmente define cuáles costos deben ser incluidos. |
| **Pregunta PICO:** | Pregunta de la revisión sistemática, en la que se especifica la población (los participantes), la intervención (es) a evaluar, los comparadores, y los tipos de desenlaces de interés. |
| **Revisión sistemática**<br><br>**(RS)** | Estudio pormenorizado, selectivo y crítico que trata de analizar e integrar la información esencial de los estudios primarios de investigación sobre un problema de salud específico, en una perspectiva de síntesis unitaria de conjunto. |

# Resumen ejecutivo

**Antecedentes**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica desmielinizante inflamatoria que involucra al sistema nervioso central (SNC). Se caracteriza por presentar inflamación patológica, desmielinización y daño axonal; los cuales conllevan a episodios clínicos de síntomas neurológicos (recurrencias) y un déficit del estado neurológico del paciente, asociado a una futura discapacidad (Comi, Hartung, Kurukulasuriya, Greenberg, & Scaramozza, 2013).

Existen distintas presentaciones de la enfermedad, sin embargo, la más común es la EM remitente recurrente (EMRR), la cual se caracteriza por que los pacientes presentan exacerbaciones de la enfermedad, denominados recurrencias, las cuales, cada vez que se presentan, impactan de manera considerable en la discapacidad del paciente. Entre los periodos de recurrencias, la progresión de la enfermedad es mínima (Olek & Howard, Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults, 2018).

Complementariamente a esta clasificación, también se ha propuesto la caracterización de la enfermedad de acuerdo con su actividad y progresión (Olek & Howard, Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults, 2018). Se puede caracterizar a un paciente con EMRR y con alta actividad de la enfermedad de acuerdo con los siguientes puntos:

- EMRR de rápida evolución, que haya presentado al menos 2 recaídas en el último año, y al menos una lesión T1 identificada con resonancia magnética nuclear (RMN) mejorada con gadolinio (NICE, 2017).

- EMRR con respuesta inadecuada a una terapia modificadora de la enfermedad (DMT, por sus siglas en inglés), definida por la presencia de una recaída en el último año, y evidencia de actividad de la enfermedad por medio de RMN (NICE, 2017).

De acuerdo con las recomendaciones de las guías de práctica clínica, se recomienda ofrecer tratamiento temprano con DMT a pacientes con RRMS activa según lo definido por el número de recaídas clínicas y/ o actividad detectada por MRI. En pacientes con EMRR y alta actividad de la enfermedad se recomienda emplear DMT con alta efectividad, como lo son alemtuzumab, cladribina, fingolimod y ocrelizumab (Scolding, Barnes, Cader, Chataway, & Chaidhiri, Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-

modifying treatments in multiple sclerosis, 2015) (Alroughani, Said, Deleu, Al-Hashel, & Shakra, 2019)

**Objetivo**

Demostrar que el uso de cladribina (Mavenclad®), es una alternativa costo-ahorradora en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad comparada con ocrelizumab, alemtuzumab, fingolimod y natalizumab desde la perspectiva del sistema de salud pública de Costa Rica para su inclusión en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM), de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

**Metodología**

Se realizó un análisis de minimización de costos basado en los resultados del estudio de (Berardi, Siddiqui, Treharne, Harty, & Wong, 2019) donde se demostró que el uso de cladribina (MAVENCLAD®) en comparación con ocrelizumab, alemtuzumab, fingolimod y natalizumab en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad posee una eficacia similar considerando como medida de resultados la tasa anualizada de recaídas. Asimismo el horizonte temporal considerado para el análisis fue de 4 años con el fin de representar la historia natural de la enfermedad tomando en cuenta únicamente los costos médicos directos asociados a cada alternativa evaluada, los cuales fueron: el costo de los fármacos, costo de administración del tratamiento y costo de monitoreo, estos costos, fueron descontados al 5%, por último se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariado con el fin de permear la incertidumbre del análisis.

**Resultados**

El análisis de minimización de costos donde se consideraron los costos médicos directos asociados a cada intervención (costo de adquisición de fármacos, costo de administración y monitoreo) demostró que el uso de Cladribina (MAVENCLAD®) tienen un costo total descontado por paciente a 4 años de $92,732.99 mientras que ocrelizumab, alemtuzumab, natalizumab y fingolimod tienen un costo total descontado por paciente a 4 años de $113,936.46, $140,967.37, $144,871.50 y $149,158.45, respectivamente. Lo que se traduce en un ahorro de **$21,203.47 comparado con ocrelizumab, $48,234.37 comparado con alemtuzumab, $52,138.51 comparado con natalizumab y $56,425.45 comparado con fingolimod** en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad, siendo así Cladribina (MAVENCLAD®) una alternativa costo ahorradora.

**Conclusiones**

La evidencia clínica presentada en el presente análisis demostró que el uso de cladribina (MAVENCLAD®) en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad **en comparación con ocrelizumab, alemtuzumab, natalizumab y fingolimod posee eficacia similar considerando como medida de resultados la tasa anualizada de recaídas, además se demostró en la presente evaluación económica que cladribina (MAVENCLAD®) es una opción costo-ahorradora desde la perspectiva del sistema de salud pública de Costa Rica para su inclusión en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM), de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). Asimismo, es una alternativa que atiende una demanda insatisfecha simplificando el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad.**

**Por último, se demostró en el análisis de sensibilidad determinístico univariado que el modelo es robusto ante condiciones de incertidumbre** ya que al modificar las variables más relevantes del análisis estas no se modificaron de manera sustancial respecto al caso base.

# Capítulo 1

1.1 Descripción de los temas abordados en el reporte

Este documento contiene la evaluación económica de cladribina (Mavenclad®) indicado en el tratamiento de pacientes con EMRR.

1.2 Declaración de la pregunta de investigación.

¿El uso cladribina (Mavenclad®) es una opción costo-ahorradora comparado con ocrelizumab, alemtuzumab, natalizumab y fingolimod desde la perspectiva del sistema de salud pública de Costa Rica para su inclusión en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM), de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS)?

1.3 Objetivo general del estudio

Demostrar que el uso de cladribina (Mavenclad®), es una alternativa costo-ahorradora en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad con ocrelizumab, alemtuzumab, natalizumab y fingolimod desde la perspectiva del sistema de salud pública de Costa Rica para su inclusión en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM), de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

# Capítulo 2

## 2.1 Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica desmielinizante inflamatoria que involucra al sistema nervioso central (SNC). Se caracteriza por presentar inflamación patológica, desmielinización y daño axonal; los cuales conllevan a episodios clínicos de síntomas neurológicos (recurrencias) y un déficit del estado neurológico del paciente, asociado a una futura discapacidad (Comi, Hartung, Kurukulasuriya, Greenberg, & Scaramozza, 2013).

La EM se puede presentar en distintas formas, las cuales se resumen en la siguiente tabla:

**Tabla 1.** Fenotipos de la EM.

| Fenotipo | Características |
|---|---|
| **SCA** | Es el primer episodio que sugiere la presencia de EM. Se puede caracterizar por las siguientes características:<br>• Los hallazgos indican un evento desmielinizante inflamatorio focal o multifocal en el SNC.<br>• Se desarrolla de manera aguda, con una duración aproximada de 24 horas.<br>• Ocurre en la ausencia de fiebre o infección.<br>• Se asemeja a una recurrencia (ataque o exacerbación). |
| **EMRR** | Los pacientes presentan exacerbaciones de la enfermedad, denominados recurrencias, las cuales, cada vez que se presentan, impactan de manera considerable en la discapacidad del paciente. Entre los periodos de recurrencias, la progresión de la enfermedad será mínima. |
| **EMSP** | Es una fase posterior a la EMRR, donde la enfermedad empeoró gradualmente. El paso de EMRR a EMSP ocurre generalmente de 10 a 20 años posterior al diagnóstico. |
| **EMPP** | Se caracteriza por una acumulación progresiva de discapacidad desde el inicio de la enfermedad con mejorías mínimas y temporales. De igual manera que la EMSP, no existe un diagnóstico certero para la clasificación de los pacientes, más, la clasificación se logra por medio de la evaluación de la historia clínica del paciente. |

EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva; EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente; EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva; SCA: Síndrome clínico aislado.

**Fuente:** (Olek & Howard, Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults, 2018)

Complementariamente a esta clasificación, también se ha propuesto la caracterización de la enfermedad de acuerdo con su actividad y progresión (Olek & Howard, Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults,

2018). Se puede caracterizar a un paciente con EMRR y con alta actividad de la enfermedad de acuerdo con los siguientes puntos:

- EMRR de rápida evolución, que haya presentado al menos 2 recaídas en el último año, y al menos una lesión T1 identificada con resonancia magnética nuclear (RMN) mejorada con gadolinio (NICE, 2017).

- EMRR con respuesta inadecuada a una terapia modificadora de la enfermedad (DMT, por sus siglas en inglés), definida por la presencia de una recaída en el último año, y evidencia de actividad de la enfermedad por medio de RMN (NICE, 2017).

### 2.1.1 Etiología

Actualmente, la etiología de la EM sigue siendo desconocida, sin embargo, existe evidencia suficiente para asociar factores genéticos, principalmente, al desarrollo de la enfermedad (Huang, Chen, & Zhang, 2017).

Principalmente se ha asociado la presencia de polimorfismos en la región del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés), localizado en el cromosoma 6, con el desarrollo de EM. Esta asociación surge a partir de que esta región del genoma contiene aproximadamente 250 genes que juegan un papel importante en el sistema inmunológico. La importancia de esta región fue confirmada en un estudio, con un Odds Ratio (OR) de 11.66 (Goris, Dubois, & Hilven, 2016).

### 2.1.2 Fisiopatología

La fisiopatología de la enfermedad es compleja y actualmente se conoce poco. La característica más común en estos pacientes es la presencia de daño focal que indica pérdida de mielina en el cerebro y la medula espinal, los cuales se definen como placas o lesiones (Popescu, Pirko, & Lucchinetti, 2013). Estas lesiones suelen estar acompañadas de inflamación, desmielinización, daño axonal y pérdida de axones (Huang, Chen, & Zhang, 2017).

Uno de los mecanismos propuestos para explicar el proceso de inflamación en la esclerosis múltiple indica que este se lleva a cabo por medio de un proceso autoinmune, donde la infiltración, a través de la barrera hematoencefálica, de linfocitos T CD4+ diferenciados en linfocitos T "helpers" (Th) Th1, los cuales liberan citosinas pro-inflamatorias, interferón gamma (IFNγ), IFN tipo II, o Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFa). Th2 libera citosinas pro-inflamatorias, interleucina 4 (IL-4), e IL-3. Por otra parte, los linfocitos Th17 inducen la liberación de IL-17, IL-21, IL-22, e IL-26, promoviendo el proceso inflamatorio (Ghasemi, Razavi, & Nikzad, 2017) (Wu & Alvarez, 2011) (Loma & Heyman, 2011).

Por su parte, los linfocitos B pueden contribuir a la patogénesis de la enfermedad por medio de la liberación de Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF-β) y TNFa, los cuales contribuyen al proceso inflamatorio (Ghasemi, Razavi, & Nikzad, 2017).

La formación de las placas, gracias a las distintas vías de liberación de agentes pro-inflamatorios, puede ser localizado a lo largo del SNC, principalmente en los nervios ópticos, médula espinal, tronco encefálico, cerebelo, sustancia blanca yuxtacortical y periventricular, así como en el cuerpo calloso (Olek & Mowry, Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis, 2018).

### 2.1.3 Factores de riesgo

Uno de los factores de riesgo más estudiados es la predisposición genética. En las personas con algún familiar con EM en primer grado, el riesgo de presentar la enfermedad aumenta entre 10 y 25 veces que en la población general (Ramagopalan, Dobson, Meier, & Giovannoni, 2010).

Complementariamente, se han identificado algunos factores ambientales que de igual manera, se han asociado con el desarrollo de EM, como por ejemplo:

- **Latitud**. La incidencia de EM es alta en algunas regiones específicas, sin embargo, esta distribución geográfica puede ser explicada por medio de factores genéticos y étnicos.
- **Vitamina D**. Se ha observado una relación entre la exposición a luz solar y el estatus asociado de vitamina D con la incidencia de EM, siendo esta relación inversamente proporcional.
- **Infección por el virus Epstein-Barr**. Se estima que el 99% de los pacientes con EM presentaron infección por el virus de Epstein-Barr.

### 2.1.4 Diagnóstico

El principal indicador de la presencia de EM se da por medio de un conjunto de síntomas que sugieren un proceso desmielinizante focal o multifocal en el SNC. El principal grupo poblacional afectado son adultos jóvenes. Los síntomas más comunes que se presentan incluyen neuritis óptica, signo de Lhermitte, oftalmoplegia internuclear, fatiga y sensibilidad al calor. Para confirmar el diagnóstico de EM, es necesario realizar una RMN, mediante la cual se observará la presencia de lesiones en el SNC (Olek, H, & J, Evaluation and diagnosis of multiple sclerosis in adults, 2018).

### 2.1.5 Epidemiología

En países como EE. UU., Canadá, Nueva Zelanda, Australia y el norte de Europa, la incidencia de EM es alta, en comparación con países latinoamericanos, llegando

hasta a 196 por cada 100,000 habitantes (Aguirre, Flores, De la Cruz, Rangel, & Corona, 2011).

De acuerdo con una revisión sistemática de estudios epidemiológicos de EM en Latino América, se estimó que la incidencia se encuentra en un rango entre 0.3 y 3 casos anuales por cada 100,000 personas-año. Por otro lado, la prevalencia se estimó en un rango que comprende 0.82 a 38.2 casos por cada 100,000 habitantes. Esta información fue obtenida a partir de estudios epidemiológicos de Panamá, Colombia, Ecuador, Perú, Brasil y Argentina (Cristiano & Ignacio, 2017).

### 2.1.6 Carga de enfermedad

La EM no es una enfermedad fatal, de hecho, la esperanza de vida de los pacientes con EM, en comparación con pacientes sanos, difiere por algunos meses (Rolak, 2003). Sin embargo, el verdadero impacto de la EM radica en la discapacidad que ejerce sobre los pacientes.

Los síntomas presentados en el curso de la enfermedad afectarán de manera directa la percepción del paciente con respecto a su calidad de vida. Algunos de los síntomas que presentan mayor impacto en la calidad de vida del paciente incluyen: problemas de la marcha, problemas de equilibrio, tremor, vértigo, espasticidad, fatiga y depresión (Barin, y otros, 2018) (Isaksson, Ahlström, & Gunnarsson, 2005) (Göksel, y otros, 2011).

## 2.2 Recomendaciones de guías de práctica clínica

Las recomendaciones de las guías de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con EMRR.

**Tabla 2.** Guías de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con EMRR.

| Guía | Recomendaciones |
|---|---|
| | **GPC Internacionales** |
| European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis / European Academy of Neurology<br><br>ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis<br><br>Europa, 2018<br><br>**(Montalban, y otros, 2018)** | • Se recomienda ofrecer DMT únicamente en centros de salud que cuenten con la infraestructura suficiente para proveer un monitoreo adecuado al paciente.<br><br>• Ofrecer tratamiento temprano con DMT a pacientes con RRMS con alta actividad de la enfermedad según lo definido por el número de recaídas clínicas y/ o actividad detectada por MRI.<br><br>• En pacientes con EMRR con alta actividad de la enfermedad, se recomienda el uso de los siguientes tratamientos: IFN β-1b, IFN β 1a, PEG IFN β -1a, acetato de glatiramer, teriflunomida, dimetilfumarato, cladribina, fingolimod, daclizumab, natalizumab, ocrelizumab y alemtuzumab.<br><br>• La selección del tratamiento dependerá de las características y comorbilidades del paciente, severidad o actividad de la enfermedad, perfil de seguridad del fármaco y accesibilidad del medicamento. |
| American Academy of Neurology<br><br>Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis<br><br>EE.UU., 2017<br><br>**(AAN, 2018)** | • Debido a la gran variedad de DMT, es recomendable evaluar las preferencias del paciente para lograr aceptación y mayor adherencia al tratamiento.<br><br>• Se recomienda prescribir un DMT a personas que hayan sufrido un evento clínico desmielinizante y que presenten 2 o más lesiones cerebrales consistentes con EM.<br><br>• Se recomienda emplear alemtuzumab, fingolimod o natalizumab para personas con EM con alta actividad de la enfermedad.<br><br>• Se recomienda emplear azatioprina o cladribina para las personas con EMRR que no tienen acceso a DMT aprobados. |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health<br><br>Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis<br><br>Canada, 2013<br><br>**(CADTH, 2013)** | • Se recomienda empelar acetato de glatiramer o IFN β -1b como tratamiento de primera línea en pacientes con EMRR.<br><br>• En los pacientes con EMRR que no respondan, o que tengan contraindicado el uso de acetato de glatiramer como tratamiento inicial, se debe emplear IFN β -1b.<br><br>• En los pacientes con EMRR que no respondan, o que tengan contraindicado el uso de IFN β-1b como tratamiento inicial, se debe emplear acetato de glatiramer. |

| Guía | Recomendaciones |
|---|---|
| | • Como tratamiento de segunda se recomienda emplear una de las siguientes alternativas: dimetilfumarato, fingolimod y natalizumab.<br><br>• No se recomienda emplear terapia combinada para el tratamiento de EMRR. |
| | **GPC Nacionales** |
| Revista Mexicana de Neurociencia<br><br>Esclerosis múltiple: situación actual y tendencias futuras<br><br>México, 2016<br><br>**(Fernández, y otros, 2016)** | Se sugiere empezar con un tratamiento de primera línea con alguno de los siguientes medicamentos:<br><br>• IFN β-1b o IFN β-1a<br>• Acetato de glatiramer<br>• Fingolimod<br>• Natalizumab (en casos agresivos)<br>• Azatioprina<br>• Teriflunomida<br><br>• En caso de falla terapéutica se puede optar por aumentar la dosis de IFN β, o acetato de glatiramer, de acuerdo a cual haya sido el tratamiento inicial. En caso de que la primera línea haya fallado, se recomienda cambiar a tratamientos de segunda línea, los cuales incluyen natalizumab o mitoxantrona.<br><br>• En caso de que el paciente presente fallo a natalizumab se recomienda emplear las siguientes alternativas: rituximab, alemtuzumab, ciclofosfamida o trasplante de médula ósea. |
| Secretaría de Salud<br><br>Tratamiento modificador de enfermedad en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple.<br><br>México, 2010<br><br>**(SSA, 2010)** | • En pacientes tratados con IFN β (1a/1b) y falla a tratamiento y anticuerpos negativos se valorará el cambio a otro interferón con mayor dosis/frecuencia. En los casos con anticuerpos positivos o imposibilidad para realizarse se valorará el cambio a acetato de glatiramer.<br><br>• En los casos de falla a tratamiento y/o enfermedad rápidamente progresiva con un componente inflamatorio importante se debe utilizar natalizumab como terapia inicial.<br><br>• En casos particulares y no disposición de terapias de segunda línea se podrá utilizar ciclofosfamida o azatioprina. |

**Fuente**: Elaboración propia

## 2.3 Descripción de la tecnología

### 2.3.1 Cladribina (Mavenclad®)

*2.3.1.1 Principio activo, mecanismo de acción y farmacocinética*
Cladribina (Mavenclad®) es un análogo a purina que imita al nucleósido adenosina. Este es fosforilado a 2-cloro-2´desoxi-beta-D-adenosina monofosfato, el cual es resistente a desaminación. Debido a que existen pocas desaminasas en linfocitos y monocitos, este metabolito se acumula de manera intracelular, para posteriormente ser modificado a su forma trifosfatada, llevando a muerte celular (Holmøy, Torkildsen, & Myhr, 2017).

Las células con niveles altos de desoxinucleótidos son incapaces de reparar rupturas en la cadena de DNA, lo que conlleva a daño del DNA y muerte celular. Cladribina (Mavenclad®) induce una disminución rápida y prolongada de linfocitos B y CD4+ (Holmøy, Torkildsen, & Myhr, 2017).

En cuanto a sus características farmacocinéticas, la biodisponibilidad de cladribina (Mavenclad®) al ser administrada vía oral es de 37 a 51%. Su biodisponibilidad se ve modificada al ser administrada en conjunto con alimentos, aumentando en 5%. La vida media del fármaco es de 5.7 a 19.4 horas, con un volumen de distribución entre 54 y 357 L/m$^2$. Su unión a proteínas es de 20%. Su principal metabolito es 2-cloroadenina. Su eliminación es principalmente renal (Holmøy, Torkildsen, & Myhr, 2017).

*2.3.1.2 Grupo terapéutico, especialidad y servicio*
En la siguiente tabla se muestran las características de cladribina (Mavenclad®).

**Tabla 3.** Grupo terapéutico, especialidad y servicio de cladribina (Mavenclad®).

| Descripción de uso de formulaciones de cladribina (Mavenclad®). | |
|---|---|
| **Grupo terapéutico (WHO, 2017)** | L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores<br>L01 – Agentes antineoplásicos<br>L01B – Antimetabolitos<br>L01BB – Análogos de purina<br>L01BB04 – Cladribina |
| **Especialidad** | Neurología |
| **Servicio** | Neurología |

**Fuente:** Elaboración propia

*2.3.1.3 Indicación terapéutica*
Cladribina (MAVENCLAD®) está indicado en el tratamiento de EMRR para reducir la frecuencia de recurrencias y retrasar la progresión de la discapacidad física. Después de completar 2 cursos de tratamiento, no se requiere más tratamiento con cladribina en los años 3 y 4. El re-inicio de la terapia después del cuarto año no se ha evaluado.

*2.3.1.4 Estado de regulación*
Cladribina (Mavenclad®) cuenta con el número de registro sanitario XXXXXXXX.

La "European Medicines Agency" (EMA) aprobó la comercialización de cladribina (Mavenclad®) desde 08/09/2017 (EMA, 2017).

*2.3.1.5 Grupo de pacientes en los que se desea utilizar*
Pacientes adultos con EMRR con enfermedad con alta enfermedad de la actividad.

*2.3.1.6 Ventajas y desventajas del insumo propuesto*
La vía de administración de cladribina (Mavenclad®) es por vía oral, lo cual evita que el paciente deba estar hospitalizado para la administración de su tratamiento, como ocurre en tratamientos intravenosos (Comi, Hartung, Kurukulasuriya, Greenberg, & Scaramozza, 2013).

El esquema de tratamiento de cladribina (Mavenclad®) disminuye el número de administraciones del medicamento, lo cual aumenta la adherencia al mismo. En otras publicaciones se ha demostrado que la falta de adherencia en tratamientos indicados para enfermedades crónicas es un problema mayor, ya que el resultado de poca adherencia reduce la efectividad del tratamiento e incrementa los costos asociados con salud (AAN, 2018).

Otra ventaja del esquema terapéutico de cladribina (Mavenclad®), radica en que el tratamiento debe ser administrado durante dos años, y los dos años posteriores a estos no se administra cladribina (Mavenclad®), ya que se ha demostrado que su eficacia se mantiene durante este tiempo (Giovannoni, y otros, Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study., 2018).

Se ha publicado evidencia que indica que cladribina (Mavenclad®) es especialmente eficaz en pacientes con EMRR con alta actividad de la enfermedad, disminuyendo significativamente la progresión de la enfermedad en estos pacientes, en comparación con pacientes que no presentan alta actividad de la enfermedad (Giovannoni, y otros, Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study., 2018).

Cladribina (Mavenclad®) cuenta con un perfil de seguridad similar al de otras alternativas terapéuticas (Siddiqui, y otros, 2018) (Pakpoor, y otros, No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine., 2015).

*2.3.1.7 Duración de la aplicación de la intervención, vía de administración, dosis y tipo de dispensación*

Se recomienda que la dosis acumulada de cladribina (Mavenclad®) sea de 3.5mg/Kg de peso durante 2 años, administrados en un curso de tratamiento de 1.75 mg/Kg por año. Cada curso de tratamiento consiste en 2 semanas de tratamiento, uno al inicio del primer mes y otro al inicio del segundo mes. Cada semana de tratamiento consiste en 4 o 5 días, durante los cuales el paciente recibirá 10mg o 20mg (una o dos tabletas) como una sola dosis diaria, dependiendo del peso corporal del paciente (Tabla 4). Al terminar los dos cursos de tratamiento no es necesario continuar la administración de Cladribina (Mavenclad®) durante los años 3 y 4.

**Tabla 4.** Dosis de Cladribina (Mavenclad®) por semana de tratamiento por peso de paciente.

| Rango de peso (Kg) | Dosis en mg (número de tabletas de 10mg) por semana de tratamiento | |
|---|---|---|
| | Tratamiento en semana 1 | Tratamiento en semana 2 |
| 40 a <50 | 40 mg (4 tabletas) | 40 mg (4 tabletas) |
| 50 a <60 | 50 mg (5 tabletas) | 50 mg (5 tabletas) |
| 60 a <70 | 60 mg (6 tabletas) | 60 mg (6 tabletas) |
| 70 a <80 | 70 mg (7 tabletas) | 70 mg (7 tabletas) |
| 80 a <90 | 80 mg (8 tabletas) | 70 mg (7 tabletas) |
| 90 a <100 | 90 mg (9 tabletas) | 80 mg (8 tabletas) |
| 100 a <110 | 100 mg (10 tabletas) | 90 mg (9 tabletas) |
| >110 | 100 mg (10 tabletas) | 100 mg (10 tabletas) |

**Fuente:** PENDIENTE

*2.3.1.8 Tipo de instalaciones y capacitación de personal que se requiere para el uso adecuado del insumo*

Cladribina (Mavenclad®) se administra vía oral, las cuales son administradas por el mismo paciente, de manera ambulatoria. Las tabletas de cladribina (Mavenclad®) se administran vía oral. Se recomienda ingerir la tableta con agua. Esta tableta no debe ser masticada ni debe disolverse en la boca. El contacto con la piel debe ser limitado. El paciente debe evitar tocar nariz, ojos u otras partes del cuerpo posterior a la manipulación de la tableta.

## 2.4 Comparadores

Como se comentó anteriormente, Cladribina (Mavenclad®) está aprobado por la EMA en pacientes con EMRR con alta actividad de la enfermedad. De acuerdo con un comunicado de NICE, los pacientes con alta actividad de la enfermedad se definen como:

- EMRR de rápida evolución, que haya presentado al menos 2 recaídas en el último año, y al menos una lesión T1 identificada con RMN mejorada con gadolinio (NICE, 2017).
- EMRR con respuesta inadecuada a una DMT, definida por la presencia de una recaída en el último año, y evidencia de actividad de la enfermedad por medio de RMN (NICE, 2017).

De acuerdo a guías de práctica clínica y a consensos de expertos, se recomienda que aquellos pacientes que presenten EMRR con alta actividad de la enfermedad sean tratados con DMT de alta eficacia, como lo son ocrelizumab, alemtuzumab fingolimod y natalizumab (Alroughani, y otros, 2019) (Scolding, y otros, Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis., 2015).

En el caso de teriflunomida no se incluye en la presente evaluación económica, debido a que no está sugerido en la literatura clínica para los pacientes con alta actividad de la enfermedad. Desde la perspectiva mexicana, teriflunomida fue aprobado por el Consejo de Salubridad General con la siguiente indicación: "Esclerosis múltiple remitente recurrente **en ausencia de factores de mal pronóstico**. Intolerancia a inyectables". Lo cual permite concluir que su uso no está dirigido a aquellos pacientes con alta actividad de la enfermedad.

De manera complementaria, la revisión sistemática con meta-análisis de Berardi 2019 fue la publicación empleada para fundamentar el modelo de evaluación económica de Mavenclad, y en este no se incluye a teriflunomida como comparador.

Finalmente, de acuerdo con la opinión de expertos en el tratamiento de pacientes con EMRR pertenecientes a la región del golfo (11 médicos de distintos países), se realizó una revisión general de aquellos tratamientos modificadores de la enfermedad (DMT) que están recomendados para el tratamiento de pacientes con EMRR con alta actividad de la enfermedad. Dentro de esta revisión no se encuentra teriflunomida como una opción.

# Capítulo 3. Revisión de la evidencia económica

## 3.1 Objetivo

Realizar una revisión sistemática de la evidencia económica del uso de cladribina (MAVENCLAD®) en comparación con ocrelizumab, alemtuzumab, natalizumab y fingolimod en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad.

**Tabla 5.** Propuesta de pregunta de investigación para la revisión sistemática de la evidencia económica.

| Pregunta PICO | |
|---|---|
| **Población** | Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad |
| **Intervención** | Cladribina (MAVENCLAD®) |
| **Comparador** | Fingolimod<br>Natalizumab<br>Ocrelizumab<br>Alemtuzumab |
| **Resultados** | Costos totales<br>Razón Costo Efectividad Incremental (RCEI)<br>Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC)<br>Años de Vida Ganados (AVG) |

**Fuente:** Elaboración propia

## 3.2 Metodología

Se realizó una búsqueda de la evidencia económica en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, CRD York y Value in Health; y se identificaron los estudios que fueran relevantes para la revisión y que cumplieran con los criterios de inclusión siguientes:

a. Artículos de estudios primarios provenientes de revistas de circulación periódica.
b. Publicados en revistas nacionales o extranjeras en español e inglés.
c. Publicados en la última década.
d. Evaluaciones económicas que evalúen el perfil de costo-efectividad, costo-utilidad, o costo-beneficio de uso de cladribina (MAVENCLAD®) en comparación con fingolimod, natalizumab, ocrelizumab y alemtuzumab en

el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad.

Los títulos y resúmenes de las citas recuperadas fueron seleccionados con base en los criterios de inclusión definidos.

En cada paso de la revisión participaron dos revisores independientes y cualquier discrepancia se reconcilió por el tercer revisor independiente.

**3.3 Estrategias de búsqueda**

A continuación, se muestran los algoritmos de búsqueda utilizados para la base de datos PubMed los cuales también fueron adaptados para el resto de las bases de datos:

(("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND ("cladribine"[MeSH Terms] OR "cladribine"[All Fields]) AND ("fingolimod hydrochloride"[MeSH Terms] OR ("fingolimod"[All Fields] AND "hydrochloride"[All Fields]) OR "fingolimod hydrochloride"[All Fields] OR "fingolimod"[All Fields]) AND ("natalizumab"[MeSH Terms] OR "natalizumab"[All Fields])) AND ("ocrelizumab"[MeSH Terms] OR "ocrelizumab"[All Fields])) AND ("alemtuzumab"[MeSH Terms] OR "alemtuzumab"[All Fields])) AND (("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluation"[All Fields]) OR "economic evaluation"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "benefit"[All Fields]) OR "cost benefit"[All Fields]) OR ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]) OR (("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) AND utility[All Fields]))

(("cladribine"[MeSH Terms] OR "cladribine"[All Fields]) AND HDA[All Fields]) AND (("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluation"[All Fields]) OR "economic evaluation"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "benefit"[All Fields]) OR "cost benefit"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR

("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]) OR ("costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost analysis"[All Fields]) OR ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR ("costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields]))

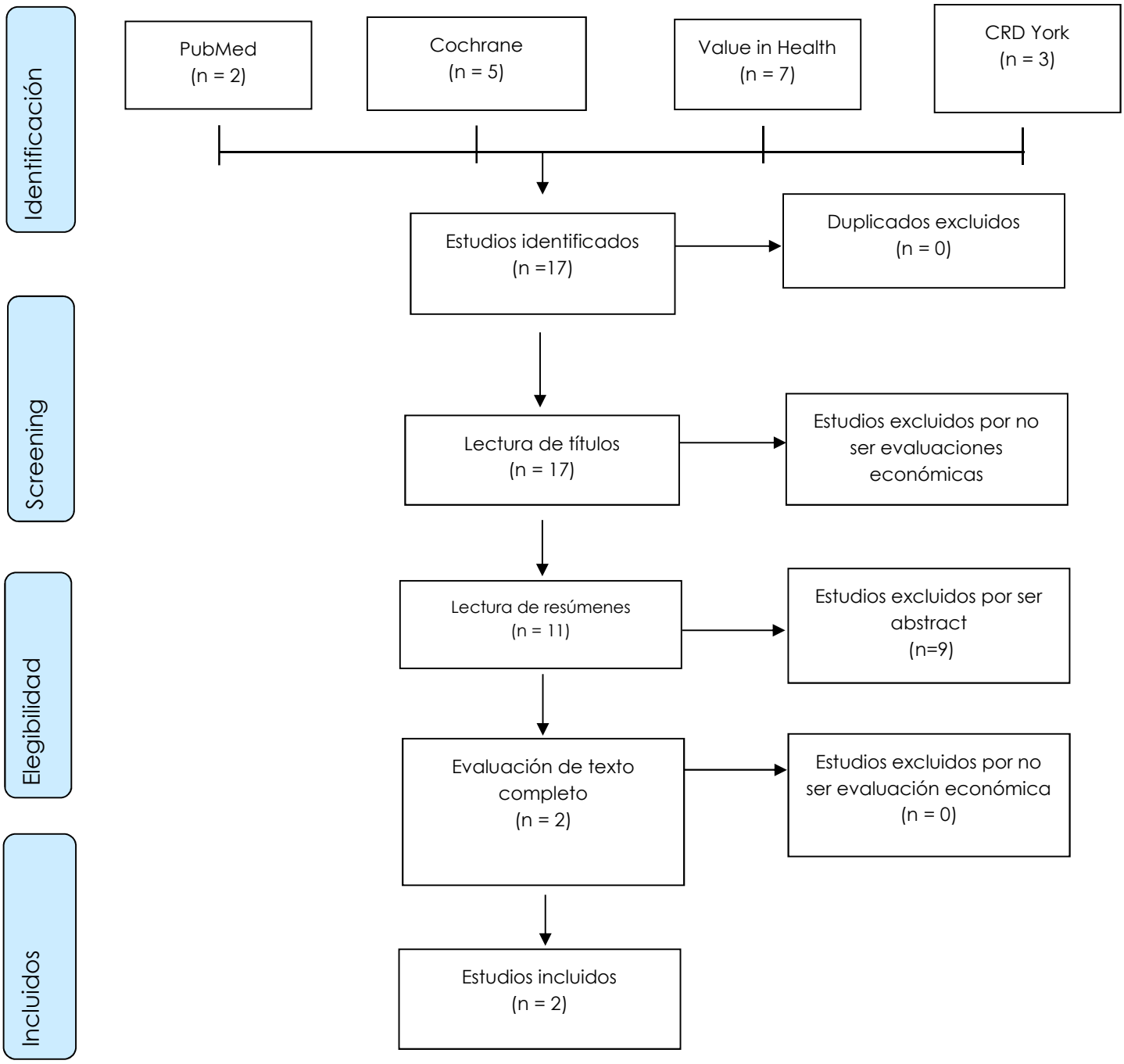
### 3.4 Características de los estudios

Se encontraron un **total de 17** artículos en la búsqueda de información realizada; **2 en PubMed, 5 en The Cochrane Library ,7 en Value en Health Y 3 en CRD York** (Ver Ilustración 1), los cuales fueron analizados. De estos 17 estudios analizados:

Se descartaron 8 artículos por no ser evaluaciones económicas.

Se excluyeron 9 artículos por evaluar a poblaciones e intervenciones distintas a las analizadas o ser solo resumen (abstract). Finalmente se seleccionaron 2 artículos los cuales cumplen con todos los criterios de inclusión establecidos.

**Ilustración 1.** Algoritmo de PRISMA de los estudios seleccionados para la revisión de evidencia económica.




**Fuente:** Elaboración propia

A continuación, se muestra el análisis de los estudios seleccionados

**Tabla 6.** Principales características de la evidencia económica seleccionada **(Lambe, y otros, 2018)**

| | |
|---|---|
| **Autor** | **(Lambe, y otros, 2018)** |
| **Título** | Cladribine Tablets for the First-Line Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal |
| **Tipo de Evaluación Económica** | Evaluación de tecnología |
| **País** | Inglaterra |
| **Perspectiva** | Perspectiva del sistema nacional de salud |
| **Metodología** | Como parte del proceso de evaluación de una sola tecnología, el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE) invitó a Merck a presentar pruebas de la eficacia clínica y económica de los comprimidos de cladribina para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). El Instituto Nacional para la Excelencia en la Atención de la Salud especificó como subgrupos de interés las RRMS de evolución grave (RES) y de tratamiento subóptimamente (SOT) que evolucionan rápidamente. El Grupo de Revisión e Implementación de Liverpool en la Universidad de Liverpool fue el Grupo de Revisión de Evidencia. Este artículo resume la revisión del Grupo de Revisión de Evidencia de la presentación de evidencia de la compañía para cladribina y la decisión final del Comité de Evaluación. El alcance final emitido por el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención incluyó los siguientes tratamientos modificadores de la enfermedad como comparadores: alemtuzumab, daclizumab, fingolimod y natalizumab. En el momento de la presentación de la empresa, se anticipó una licencia para la dosis baja de cladribina. La principal evidencia clínica (el ensayo CLARITY) en la presentación de la compañía se centró en la eficacia de la dosis baja de cladribina versus placebo. El ensayo CLARITY mostró una reducción estadísticamente significativa en la tasa de recaída de cladribina en el subgrupo RES-RRMS (n = 50) pero no en el subgrupo SOT-RRMS (n = 19). La cladribina mostró una ventaja numérica, pero no estadísticamente significativa, para retrasar la progresión de la discapacidad a los 6 meses en el subgrupo RES-RRMS. Los beneficios de la progresión de la discapacidad no se pudieron estimar para aquellos en el subgrupo SOT-RRMS debido a pocos eventos.<br><br>La principal preocupación del Grupo de Revisión con respecto a la evidencia clínica fue el tamaño pequeño de la muestra de los subgrupos. Para comparar la efectividad de la cladribina con otros tratamientos modificadores de la enfermedad, la compañía realizó metaanálisis de red, que mostraron que cladribina y sus comparadores son igualmente efectivos. El Grupo de Revisión de Evidencia consideró que los resultados de los tratamientos modificadores de la enfermedad no eran confiables porque había pocos ensayos en la red. La evidencia de costo-efectividad de la compañía mostró que la cladribina es más barata y más efectiva que otros tratamientos modificadores de la enfermedad |

| | |
|---|---|
| | en el brazo RES-RRMS y el brazo SOT-RRMS. Los resultados fueron más sensibles al efecto del tratamiento sobre la progresión de la discapacidad a los 6 meses.<br><br>Al Grupo de Revisión de Evidencia le preocupaba que no hubiera pruebas suficientes para concluir que cladribina fue superior al placebo para retrasar la progresión de la discapacidad. El Grupo de Revisión de Evidencia modificó el modelo económico de la compañía para permitir estimaciones alternativas para el efecto del tratamiento de la cladribina y sus comparadores en la tasa de recaída y la progresión de la discapacidad a los 6 meses. El grupo de revisión realizó otros cambios en el modelo de la empresa. Después de implementar todas las pruebas cladribina siguió siendo rentable en los subgrupos RES-RRMS y SOT-RRMS. El Comité de Evaluación reconoció la incertidumbre en los datos disponibles, pero concluyó que cladribina podría considerarse una alternativa costo-efectiva desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud. |
| Horizonte temporal | 50 años |
| Tasa de descuento | 3.5% |
| Comparadores | Alemtuzumab, daclizumab, fingolimod y natalizumab |
| Tamaño del ciclo | 1 año |
| Resultados | Los principales problemas que surgieron durante esta ETA se derivaron de la definición post-hoc de subgrupos y resultados clínicos. La evidencia proporcionada por la compañía se centró en el uso de cladribina para pacientes con RES-RRMS y SOTRRMS.<br><br>El efecto de los DMT en la desaceleración de la progresión de la discapacidad fue el mayor impulsor de la rentabilidad en el modelo económico. Los tamaños de las muestras para los subgrupos RES-RRMS y SOT-RRMS fueron pequeños, por lo que no hubo pruebas clínicas directas de efectividad suficientes para que el ERG concluya que la cladribina fue mejor que el placebo para reducir la progresión de la enfermedad. La evidencia indirecta también fue débil para los subgrupos. Sin embargo, tanto la evidencia directa como la indirecta mostraron que el tratamiento con cladribina fue estadísticamente significativo<br><br>Es mejor que el placebo para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir la tasa de recaída. El AC tomó la decisión de recomendar el uso de cladribina para pacientes con RESRRMS y SOT-RRMS en función del resultado de la eficacia clínica en la población de HDA-RRMS, para lo cual se debería haber proporcionado una evidencia económica. |

**Fuente**: Elaboración propia

**Tabla 7.** Principales características de la evidencia económica seleccionada **(Hettle, Harty, & Wong, 2018)**.

| Autor | **(Hettle, Harty, & Wong, 2018)** |
|---|---|
| Título | Cost-effectiveness of cladribine tablets, alemtuzumab, and natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high disease activity in England |
| Tipo de Evaluación Económica | Análisis costo efectividad |
| País | Inglaterra |
| Perspectiva | Perspectiva del financiador |
| Metodología | Se desarrolló un modelo de Márkov basado en cohortes con 11 estados de salud (10 Escala de estado de discapacidad expandida [EDSS] más muerte). Se usaron matrices de transición del registro de la Columbia Británica para modelar la historia natural de EDSS. El efecto del tratamiento en la EDSS se modeló utilizando índices de riesgo para una progresión de discapacidad confirmada durante 6 meses a partir de una comparación de tratamiento indirecto (ITC).<br><br>Las recaídas y los eventos adversos relacionados con las drogas se modelaron a través de las tasas de recaída anualizadas y las probabilidades de eventos.<br><br>con costos asociados y pérdidas de año de vida ajustadas por calidad (AVAC). Las utilidades se derivaron de los ensayos y la literatura, y los costos de NHS y fuentes de literatura. La incertidumbre se evaluó mediante análisis de sensibilidad probabilístico y determinístico. |
| Horizonte temporal | 50 años |
| Tasa de descuento | 3.5% |
| Comparadores | Alemtuzumab y natalizumab, |
| Tamaño del ciclo | Anual |
| Resultados | Las tabletas de cladribina fueron dominantes (es decir, menos costosas y más efectivas) versus alemtuzumab y natalizumab en las comparaciones por pares, y la estrategia dominante en los análisis completamente incrementales.<br><br>El costo incremental fue impulsado en gran medida por los costos de adquisición y administración de medicamentos, y el AVAC incremental se ganó en gran medida por las diferencias en la progresión de EDSS retrasada. Las tabletas de cladribina tenían una probabilidad del 93% de ser rentables en un umbral de PIB 30,000 por el AVAC ganado, y permanecieron dominantes en los análisis de escenarios probados. La mayor influencia en los resultados fue el efecto del tratamiento en la progresión de la discapacidad derivada de la ITC. |

**Fuente:** Elaboración propia

### 3.5 Conclusiones

Posterior a la búsqueda sistemática de estudios de evaluación económica y revisión de los estudios del uso de cladribina (MAVENCLAD®) en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad, se seleccionaron dos estudios, de los cuales se puede concluir que el uso de cladribina (MAVENCLAD®) es una alternativa dominante o bien costo-efectiva mejorando la calidad de vida de los pacientes con este padecimiento.

# Capítulo 4. Metodología de la evaluación económica del uso de cladribina (MAVENCLAD®) en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad.

**4.1 Alcance y objetivos**

Realizar un estudio de evaluación económica completa del uso de cladribina (MAVENCLAD®) en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad en comparación con ocrelizumab, alemtuzumab, fingolimod y natalizumab desde la perspectiva del sistema de salud pública de Costa Rica para su inclusión en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM), de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

**4.2 Tipo de evaluación económica**

Evaluación económica completa del tipo minimización de costos.

**4.3 Tipo de análisis conducido**

El presente estudio de evaluación económica propuesto corresponde a un análisis del tipo minimización de costos de acuerdo con los resultados del estudio publicado por (Berardi, Siddiqui, Treharne, Harty, & Wong, 2019) este artículo fue seleccionado en la revisión sistemática de la evidencia clínica y demostró que el uso de cladribina (MAVENCLAD®) en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad, es equivalente en términos de eficacia y seguridad, considerando como medida de resultado la tasa anualizada de recaídas.

**4.4 Población objetivo**

Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad

**4.5 Comparadores**

Las opciones por comparar en el presente estudio se seleccionaron con base en las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales y en las opciones disponibles en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM), de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

Por tanto, las alternativas utilizadas en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad son:

**Tabla 8.** Compradores seleccionados para la evaluación económica.

| Intervención | Indicación |
|---|---|
| **Fingolimod** | Esclerosis múltiple remitente recurrente con algún factor de mal pronóstico.<br><br>En pacientes con falla o intolerancia a tratamiento con Interferón beta, Acetato de Glatiramer o Dimetilfumarato.<br><br>Cambio de tratamiento después de haber utilizado natalizumab. |
| **Natalizumab** | Esclerosis múltiple remitente recurrente en ausencia de factores de mal pronóstico.<br><br>Falla a otros tratamientos modificadores. |
| **Ocrelizumab** | Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente en presencia de factores de mal pronóstico o alta actividad de la enfermedad o falla a otros tratamientos modificadores. |
| **Alemtuzumab** | Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente en presencia de factores de mal pronóstico o alta actividad de la enfermedad o falla a otros tratamientos modificadores |

**Fuente:** Elaboración propia

A continuación, se muestran las características de los comparadores considerados (Tabla 9):

Tabla 9. Descripción de las características de los comparadores considerados.

| Nombre | Alemtuzumab | Fingolimod | Ocrelizumab | Natalizumab |
|---|---|---|---|---|
| **Descripción** | SOLUCIÓN INYECTABLE<br>Intravenosa por infusión<br>Cada frasco ámpula contiene:<br>Alemtuzumab 12 mg<br>Envase con un frasco ámpula con 10 mg/ mL<br>(12 mg/1.2mL). | CÁPSULA<br>Cada cápsula contiene:<br>Clorhidrato de fingolimod 0.56 mg equivalente a 0.50 mg de fingolimod<br>Envase con 28 cápsulas | Solución Inyectable<br>Cada frasco ámpula contiene:<br>Ocrelizumab 300 mg.<br>Envase con frasco ámpula con10 mL | SOLUCION INYECTABLE<br>Cada frasco ámpula contiene:<br>Natalizumab 300 mg.<br>Envase con frasco ámpula con 300 mg. |
| **Registro Sanitario** | 4132-AWP-9620 | 4134-IE-6147 | MB-DE-18-00007 | 4132-ALO-7143 |
| **Indicación** | Está indicado en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética | Esclerosis múltiple. Gilenya está indicado como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recidivas y retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes adultos y pediátricos mayores de 10 años con esclerosis múltiple recidivante. | Está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) para suprimir las recaídas y la progresión de la enfermedad (actividad de la enfermedad clínica y subclínica). Está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el deterioro de la velocidad de marcha | Monoterapia para el tratamiento de esclerosis múltiple con recaídas y remisiones altamente efectiva en pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con interferón b y pacientes con esclerosis múltiple recidivante grave de rápida evolución |
| **Vía de administración y dosis** | Intravenosa por infusión<br>Adultos:<br>La dosis recomendada es de 12mg/día administrada por infusión intravenosa (IV) para dos o más ciclos de tratamiento:<br>Tratamiento inicial de dos ciclos: | Oral.<br>Adultos:<br>0.5 mg cada 24 horas. | Vía de administración: Intravenosa en infusión.<br>Adultos:<br>Dosis inicial:<br>Ocrelizumab se administra mediante infusión IV, una dosis de 600 mg cada 6 meses.<br>La dosis inicial de 600 mg se administra como dos infusiones IV independientes; primero con una infusión de 300 mg, seguida 2 | Intravenosa.<br>Adultos y ancianos menores de 65 años:<br>300 mg cada 28 días. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Primer ciclo de tratamiento inicial: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (dosis total de 60 mg).<br>Segundo ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (dosis total de 36 mg) administrados a los 12 meses después del primer tratamiento<br>Ciclos adicionales de tratamiento en pacientes con actividad de la enfermedad de EM definidas por características clínicas o de imagen:<br>12 mg/día durante 3 días consecutivos (dosis total de 36 mg) administrados al menos 12 meses después del ciclo de tratamiento previo | | semanas después por una segunda infusión de 300 mg.<br>Dosis siguientes<br>Las dosis siguientes de Ocrelizumab se administran como una sola infusión IV de 600 mg cada 6 meses.<br>(Se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses entre cada dosis de Ocrelizumab) | |
| **Generalidades** | No disponible | Fingolimod es un modulador de los receptores de la esfingosina-1-fosfato. Por lo tanto, bloquea la capacidad de los linfocitos T para egresar de los ganglios linfáticos, causando una redistribución de dichas células. | No disponible | El natalizumab es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la subunidad alfa 4 de las integrinas humanas, profusamente expresada en la superficie de todos los leucocitos, con lo cual bloquea a su receptor análogo, la molécula de adhesión a las |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | células vasculares 1, evitando la migración del linfocito a través del endotelio al tejido inflamado. |
| **Reacciones adversas al medicamento, contraindicaciones e interacciones** | No disponible | Efectos adversos: Nasofaringitis, infección por influenza, cefalea, alteraciones en las PFH, fatiga, dolor de espalda, y diarrea.<br>Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco.<br>Precauciones: Hay que pedir a los pacientes que reciban fingolimod que comuniquen los síntomas de infección al médico. Si el paciente contrae una infección grave, se debe considerar la posibilidad de suspender la administración de Fingolimod y, antes de reanudar el tratamiento, se deben evaluar los riesgos y beneficios de su administración. Antes de comenzar el tratamiento con Fingolimod es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el virus de la varicela-zóster (VZV) en los pacientes sin antecedentes de varicela ni de vacunación contra dicho virus. Antes de comenzar el tratamiento con fingolimod, se debe | No disponible | Efectos adversos: Cefalea, mareo, vómito, náusea, artralgia, infección urinaria, faringitis, rinitis, escalofríos, temblor, fiebre, fatiga, urticaria.<br>Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, inmunosupresión, leucoencefalopatía multifocal progresiva, neoplasias malignas activas excepto cáncer basocelular.<br>Precauciones: Suspender el tratamiento ante la sospecha de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Suspender medicamentos inmunosupresores por un tiempo razonable antes de iniciar natalizumab.<br>Interacciones: No usar Natalizumab en combinación con inmunosupresores u otros tratamientos modificadores de la Esclerosis Múltiple (interferones, acetato de glatiramer). |

| | | |
|---|---|---|
| | considerar la vacunación contra el VZV de los pacientes que carezcan de los anticuerpos respectivos, tras lo cual será necesario aplazar un mes el inicio del tratamiento para que la vacuna produzca efecto. | |

Fuente: (CSG, 2018)

### 4.6 Perspectiva del análisis

El análisis se realizó desde la perspectiva del sistema de salud pública de Costa Rica para su inclusión en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM), de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

### 4.7 Datos de eficacia/efectividad y seguridad

Los datos para sustentar el análisis de minimización de costos tomaron de la literatura clínica (Berardi, Siddiqui, Treharne, Harty, & Wong, 2019).

En esta revisión sistemática con meta-análisis se evalúan pacientes tratados con TME altamente efectivas, como ocrelizumab, alemtuzumab, fingolimod y natalizumab. Se tomaron como medidas de eficacia la progresión de la enfermedad confirmada a 6 meses y tasa anualizada de recaídas, específicamente en pacientes con EMRR con alta actividad de la enfermedad.

En la siguiente tabla (Tabla 10) se muestran los resultados obtenidos de cladribina en comparación con ocrelizumab, alemtuzumab, fingolimod y natalizumab.

**Tabla 10.** Efecto estimado de cladribina en comparación con las demás DMT evaluadas.

| Cladribina vs | ARR<br>RR (IC 95%) | CDP-6M<br>HR (IC 95%) |
|---|---|---|
| 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) |

Fuente: (Berardi, Siddiqui, Treharne, Harty, & Wong, 2019)

### 4.8 Horizonte temporal

El horizonte temporal seleccionado para el presente análisis se basa en la historia natural de la enfermedad y la evidencia clínica disponible **el cual es de 4 años de acuerdo con lo reportado en estudios a largo plazo de cladribina (MAVENCLAD)** (Giovannoni, y otros, Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study., 2018), donde se demuestra que el uso de cladribina después de completar los 2 cursos de tratamiento (2 años), no se requiere ningún tratamiento adicional con cladribina en los años 3 y 4.

### 4.9 Modelaje

Dado que la presente evaluación corresponde a un análisis de minimización costos, no se utilizaron métodos de modelaje por lo que únicamente se consideraron los costos médicos directos relacionados con el tratamiento de esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad en el horizonte temporal establecido.

### 4.10 Utilización de recursos y costos

Todos los costos utilizados en la presente evaluación económica fueron transformados a dólares, utilizando un tipo de cambio de 569 Colones Costarricenses (Banco Central de Costa Rica (BCCR), 2019)

En este análisis se consideraron los costos médicos directos asociados con las alternativas evaluadas, los cuales son:

- Costo de adquisición de los fármacos.
- Costo de administración.
- Costo de monitoreo de los pacientes.

Los costos de los fármacos y sus referencias se muestran a continuación (Tabla 11):

**Tabla 11.** Costo de los fármacos.

| Concepto | Presentación | Costo por presentación | Fuente |
|---|---|---|---|
| **Cladribina (MAVENCLAD®)** | 1 tableta, 10 mg | $3,814.00 | **Merck** |
| **Fingolimod** | Fingolimod capsula .56 mg/.50 mg envase con 28 capsulas | $3,208.85 | **Fuentes locales** |
| **Natalizumab** | Natalizumab. Solución inyectable. Cada frasco ámpula contiene: natalizumab 300 mg. envase con frasco ámpula con 300 mg. | $2,953.85 | **Fuentes locales** |
| **Alemtuzumab** | Cada frasco ámpula contiene: Alemtuzumab 12mg. Envase con un frasco ámpula con 10mg/mL | $12,000.00 | **Fuentes locales** |
| **Ocrelizumab** | Solución inyectable. Cada frasco ámpula contiene Ocrelizumab 300mg | $7,991.55 | **Fuentes locales** |

**Fuente:** Elaboración propia.

Por otro lado, las dosis de cada intervención se obtuvieron de las evaluadas en el meta-análisis (Siddiqui, y otros, 2018), estos se muestra a continuación:

**Tabla 12.** Dosis de las opciones terapéuticas evaluadas.

| Intervención | Dosis | Fuente |
|---|---|---|
| **Cladribina (MAVENCLAD®)** | La dosis acumulada recomendada de cladribina 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. | **Información para Prescribir Amplia**<br><br>(FDA, 1993) |
| **Fingolimod** | Oral.<br>Adultos:<br>0.5 mg cada 24 horas. | (Calabresi, y otros, 2014)<br><br>(FDA, 2010) |
| **Natalizumab** | Intravenosa.<br>Adultos y ancianos menores de 65 años: 300 mg cada 28 días. | (Polman, y otros, 2006)<br><br>(FDA, 2004) |
| **Alemtuzumab** | Intravenosa por infusión Adultos: La dosis recomendada es de 12mg/día administrada por infusión intravenosa (IV) para dos o más ciclos de tratamiento: Tratamiento inicial de dos ciclos: Primer ciclo de tratamiento inicial: 12 mg/día durante 5 días consecutivos. (dosis total de 60 mg) Segundo ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (dosis total de 36 | (FDA, 2001) |
| **Ocrelizumab** | "Vía de administración: Intravenosa en infusión. Adultos: Dosis inicial Ocrelizumab se administra mediante infusión IV, una dosis de 600 mg cada 6 meses. La dosis inicial de 600 mg se administra como dos infusiones IV independientes; primero con una infusión de 300 mg, seguida 2 semanas después por una segunda infusión de 300 mg. Dosis siguientes: Las dosis siguientes de Ocrelizumab se administran como una sola infusión IV de 600 mg cada 6 meses | (FDA, 2017) |

**Fuente:** Elaboración propia

Para el caso del tratamiento con cladribina (MAVENCLAD®) el cual su administración está en función del peso corporal del paciente se consideró una proporción de 3:1 mujeres por hombres y se utilizó el peso promedio de las mujeres de 65.4 kg y de 77.7 kg para hombres, esto con base en lo reportado en (Walpole, y otros, 2012) mediente estos parámetros el **peso ponderado es de 68.48 kg**. Con base en lo anterior y las dosis recomendadas para el caso de ocrelizumab,

alemtuzumab, fingolimod y natalizumab se estimó el número de tabletas o viales necesarias por paciente al año durante los 4 años del horizonte temporal.

**Tabla 13.** Número de tabletas/viales por paciente anual.

| Intervención | Tabletas/viales año 1 | Tabletas/viales año 2 | Tabletas/viales año 3 | Tabletas /viales año 4 | Total de Tabletas/viales |
|---|---|---|---|---|---|
| **Cladribina (MAVENCLAD®)** | 12 | 12 | 0 | 0 | **24** |
| **Fingolimod** | 365 | 365 | 365 | 365 | **1460** |
| **Natalizumab** | 13 | 13 | 13 | 13 | **52** |
| **Alemtuzumab** | 8 | 3 | 3 | 3 | **17** |
| **Ocrelizumab** | 4 | 4 | 4 | 4 | **16** |

Nota: En el caso de Alemtuzumab se toma en cuenta para el año 3 en adelante el uso de 3 viales, sin embargo, en el planteamiento de la evaluación se establece junto con la distribución de tratamiento para el primer año de un 100%, para el segundo año 100%, para el tercer año 28%, para el cuarto año 11%, y para los años subsecuentes 0%.

Asimismo, los costos de los recursos utilizados para la administración y seguimiento del tratamiento se obtuvieron de fuentes públicas proporcionados por Merck, estos se muestran a continuación:

**Tabla 14.** Costos utilizados para la administración y seguimiento del tratamiento.

| Concepto | Costo unitario |
|---|---|
| **Electrocardiograma** | $9.46 |
| **Infusión de medicamento** | $37.84 |
| **Resonancia magnética** | $11.35 |
| **Análisis sanguíneo** | $6.00 |
| **Visitas al neurólogo** | $13.25 |
| **Prueba cutánea de tuberculina** | $6.00 |
| **Prueba de bioquímica** | $6.00 |
| **Evaluación oftalmológica** | $5.68 |
| **Prueba del virus de JC** | $780.00 |
| **Creatina sérica** | $6.00 |
| **Análisis de orina por microscopía** | $6.00 |
| **Prueba de función tiroidea** | $6.00 |
| **Evaluación de subconjuntos de linfocitos circulantes** | $5.68 |
| **Detección del virus de hepatitis b** | $18.00 |

**Fuente:** Elaboración propia.

El número de recursos utilizados tanto para la administración de los fármacos y monitoreo se obtuvo de la literatura publicada, así como del panel de expertos realizado, a continuación, se muestra la utilización de recursos por brazo de análisis:

**Tabla 15.** Recursos utilizados para la administración de tratamiento.

| Intervención | Concepto | Primer año | Segundo año | Fuente |
|---|---|---|---|---|
| **Cladribina (MAVENCLAD®)** | No requiere recursos adicionales para su administración | 0 | 0 | (Giovannoni, y otros, 2010)<br>IPP-A |
| **Fingolimod** | Electrocardiograma la primera vez que se administra | 1 | 0 | (Calabresi, y otros, 2014)<br>(FDA, 2010) |
| **Natalizumab** | Infusiones mensuales del medicamento (13 al año) | 13 | 13 | (Polman, y otros, 2006)<br>(FDA, 2004) |
| **Alemtuzumab** | Infusiones intravenosas | 5 | 3 | (FDA, 2001) |
| **Ocrelizumab** | Infusiones intravenosas | 3 | 2 | (FDA, 2017) |

**Fuente:** Elaboración propia.

**Tabla 16.** Recursos utilizados para el monitoreo de tratamiento.

| Intervención | Primer año | Primer año | Segundo año de seguimiento | Fuente |
|---|---|---|---|---|
| **Cladribina (MAVENCLAD®)** | Resonancia magnética | 1 | 0 | (Giovannoni, y otros, 2010)<br>IPP-A |
| | Análisis sanguíneo | 3 | 3 | |
| | Visitas al neurólogo | 2 | 1 | |
| | Prueba cutánea de tuberculina | 1 | 0 | |
| **Fingolimod** | Resonancia magnética | 1 | 0 | (Calabresi, y otros, 2014)<br>(FDA, 2010) |
| | Análisis sanguíneo | 4 | 2 | |
| | Prueba de bioquímica | 6 | 2 | |
| | Evaluación oftalmológica | 1 | 0 | |
| | Visitas al neurólogo | 3 | 1 | |
| **Natalizumab** | Prueba del virus de JC | 1 | 2 | (Polman, y otros, 2006)<br>(FDA, 2004) |
| | Prueba de bioquímica | 2 | 2 | |
| | Resonancia magnética | 1 | 1 | |
| | Visita al neurólogo | 2 | 2 | |
| **Alemtuzumab** | Conteo sanguíneo completo | 12 | 12 | (FDA, 2001) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Creatina sérica | 12 | 12 | |
| | Análisis de orina por microscopía | 12 | 12 | |
| | Pruebas de función tiroidea | 5 | 4 | |
| | Evaluación de subconjuntos de linfocitos circulantes | 5 | 5 | |
| **Ocrelizumab** | Resonancia magnética (prueba de imagen) | 1 | 0 | (FDA, 2017) |
| | Detección del virus de hepatitis b | 1 | 0 | |

**Fuente:** Elaboración propia.

Dado que la literatura únicamente reporta la utilización de recursos para el primer y segundo año de tratamiento, se asumió la misma cantidad de utilización de recursos del año 2 para los años 3 y 4.

### 4.11 Tasa de descuento

Se consideró una tasa de descuento del 5% para los resultados en costos.

### 4.12 Variabilidad e incertidumbre

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariado sobre las variables que mayor incertidumbre representan en el modelo. Este análisis se realiza sobre el caso base para probar la robustez del modelo y permear la incertidumbre.

Las variables sobre las cuales se realizó dicho análisis fueron el costo de cladribina (MAVENCLAD®), el número de tabletas por tratamiento con cladribina (MAVENCLAD®) y la tasa de descuento, los cambios en dichas variables se muestran a continuación:

**Tabla 17.** Análisis de sensibilidad determinístico univariado.

| Concepto | Variación mínima | Variación Máxima |
|---|---|---|
| **Costo de cladribina (MAVENCLAD®)** | -5% | +5% |
| **Tasa de descuento (caso base 5%)** | 0% | 7% |
| **Número de tabletas por tratamiento con cladribina (MAVENCLAD®) (Caso base: 26 tabletas)** | 24 tabletas | 28 tabletas |
| **Horizonte temporal (caso base: 4 años)** | 2 años | De por vida |

**Fuente:** Elaboración propia.

# Capítulo 5 Resultados del Estudio de Evaluación Económica

## 5.1 Resultados de la minimización de costos

Los resultados del análisis de minimización costos arrojaron que el uso de cladribina (MVENCLAD®) en horizonte temporal de 4 años es una alternativa costo-ahorradora comparada con ocrelizumab, alemtuzumab, fingolimod y natalizumab en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad.

En la siguiente tabla se muestran los resultados de costos totales y desagregados por brazo de tratamiento:

**Tabla 18.** Costo anual por paciente del tratamiento farmacológico.

| Intervención | Costo año 1 | Costo año 2 | Costo año 3 | Costo año 4 | Total a 4 años |
|---|---|---|---|---|---|
| **Cladribina (MAVENCLAD®)** | $47,220.95 | $44,972.34 | $0.00 | $0.00 | $92,193.29 |
| **Fingolimod** | $39,837.72 | $37,940.68 | $36,133.98 | $34,413.32 | $148,325.70 |
| **Natalizumab** | $36,571.43 | $34,829.93 | $33,171.36 | $31,591.78 | $136,164.50 |
| **Alemtuzumab** | $91,428.57 | $32,653.06 | $8,707.48 | $3,257.90 | $136,047.02 |
| **Ocrelizumab** | $30,444.00 | $28,994.29 | $27,613.61 | $26,298.67 | $113,350.56 |

**Fuente:** Elaboración propia.

**Tabla 19.** Costo anual por paciente de administración del tratamiento

| Intervención | Costo año 1 | Costo año 2 | Costo año 3 | Costo año 4 | Total a 4 años |
|---|---|---|---|---|---|
| **Cladribina (MAVENCLAD®)** | $0.00 | $0.00 | $0.00 | $0.00 | $0.00 |
| **Fingolimod** | $42.68 | $0.00 | $0.00 | $0.00 | $42.68 |
| **Natalizumab** | $796.18 | $758.27 | $722.16 | $687.77 | $2,964.39 |
| **Alemtuzumab** | $264.53 | $174.99 | $46.66 | $17.46 | $503.64 |
| **Ocrelizumab** | $158.72 | $116.66 | $111.10 | $105.81 | $492.29 |

**Fuente:** Elaboración propia.

**Tabla 20.** Costo anual de monitoreo del fármaco, por paciente.

| Intervención | Costo año 1 | Costo año 2 | Costo año 3 | Costo año 4 | Total a 4 años |
|---|---|---|---|---|---|
| **Cladribina (MAVENCLAD®)** | $290.75 | $129.06 | $61.41 | $58.49 | $539.71 |
| **Fingolimod** | $539.37 | $87.67 | $83.50 | $79.52 | $790.07 |
| **Natalizumab** | $992.06 | $1,661.38 | $1,582.26 | $1,506.92 | $5,742.62 |
| **Alemtuzumab** | $1,115.71 | $1,107.77 | $1,100.21 | $1,093.02 | $4,416.71 |
| **Ocrelizumab** | $93.61 | $0.00 | $0.00 | $0.00 | $93.61 |

**Fuente:** Elaboración propia.

En las tablas anteriores se puede observar que cladribina (MAVENCLAD®) no requiere de infraestructura adicional para la administración de tratamiento y la utilización de recursos para el monitoreo es la menos costosa después de ocrelizumab. A continuación, se muestran los costos totales por paciente a 4 años por cada brazo de tratamiento:

**Tabla 21.** Resultados del análisis de minimización de costos.

| Intervención | Costo total por paciente | Ahorro |
|---|---|---|
| Cladribina (MAVENCLAD®) | $92,732.99 | $0.00 |
| **Ocrelizumab** | $113,936.46 | $21,203.47 |
| **Alemtuzumab** | $140,967.37 | $48,234.37 |
| **Natalizumab** | $144,871.50 | $52,138.51 |
| **Fingolimod** | $149,158.45 | $56,425.45 |

**Fuente:** Elaboración propia.

Lo resultados mostrados en la tabla anterior muestran que el uso de cladribina (MVENCLAD®) en horizonte temporal de 4 años genera ahorros de **$21,203.47 a $56,425.45** en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad, lo que hace a Cladribina (MAVENCLAD®) una alternativa costo ahorradora.

### 5.2 Resultados del análisis de sensibilidad

Con el objetivo de probar la robustez del modelo y permear la incertidumbre de las variables consideradas, se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariado en el cual se modificó el costo de cladribina (MAVENCLAD®) en ±5%, la tasa de descuento en 0% y 7% así como el número total de tabletas requeridas por

tratamiento con cladribina (MAVENCLAD®), esta variable se modificó en 24 tabletas y 28 tabletas ya que el peso de los pacientes puede ser variable lo que puede modificar el número total de tabletas por tratamiento.

Los resultados obtenidos en el análisis de sensibilidad determinístico univariado demostró que **en todos los casos el uso de** cladribina (MAVENCLAD®) se mantiene siendo una opción costo-ahorradora sin modificar el caso base de manera sustancial, por lo que se puede concluir con base en el presente análisis de sensibilidad determinístico que el modelo y sus resultados son robustos ante condiciones de incertidumbre, en la siguiente tabla se muestran los resultados del análisis de sensibilidad determinístico.

**Tabla 22.** Resultados del análisis de sensibilidad determinístico univariado.

| Resultados del caso base | | |
|---|---|---|
| **Intervención** | **Costo por paciente** | **Ahorro** |
| Cladribina (MAVENCLAD®) | $92,733 | $0 |
| Ocrelizumab | $113,936 | $21,203 |
| Alemtuzumab | $140,967 | $48,234 |
| Natalizumab | $144,872 | $52,139 |
| Fingolimod | $149,158 | $56,425 |
| **Costo cladribina -5%** | | |
| **Intervención** | **Costo por paciente** | **Ahorro** |
| Cladribina (MAVENCLAD®) | $88,123 | $0 |
| Ocrelizumab | $113,936 | $25,813 |
| Alemtuzumab | $140,967 | $52,844 |
| Natalizumab | $144,872 | $56,748 |
| Fingolimod | $149,158 | $61,035 |
| **Costo cladribina +5%** | | |
| Cladribina (MAVENCLAD®) | $97,343 | $0 |
| Ocrelizumab | $113,936 | $16,594 |
| Alemtuzumab | $140,967 | $43,625 |
| Natalizumab | $144,872 | $47,529 |
| Fingolimod | $149,158 | $51,816 |
| **Tasa de descuento 0%** | | |
| Cladribina (MAVENCLAD®) | $99,754 | $0 |
| Ocrelizumab | $128,539 | $28,785 |
| Alemtuzumab | $151,126 | $51,372 |
| Natalizumab | $163,481 | $63,727 |
| Fingolimod | $168,220 | $68,466 |

| Tasa de descuento 7% | | |
|---|---|---|
| Cladribina (MAVENCLAD®) | $90,167 | $0 |
| Ocrelizumab | $108,832 | $18,665 |
| Alemtuzumab | $137,276 | $47,109 |
| Natalizumab | $138,367 | $48,200 |
| Fingolimod | $142,494 | $52,327 |
| **Número de tabletas cladribina (24 tabletas)** | | |
| Cladribina (MAVENCLAD®) | $85,641 | $0 |
| Ocrelizumab | $113,936 | $28,295 |
| Alemtuzumab | $140,967 | $55,326 |
| Natalizumab | $144,872 | $59,230 |
| Fingolimod | $149,158 | $63,517 |
| **Número de tabletas cladribina (28 tabletas)** | | |
| Cladribina (MAVENCLAD®) | $99,825 | $0 |
| Ocrelizumab | $113,936 | $14,112 |
| Alemtuzumab | $140,967 | $41,143 |
| Natalizumab | $144,872 | $45,047 |
| Fingolimod | $149,158 | $49,334 |
| **Horizonte temporal de 2 años** | | |
| Ocrelizumab | $59,807 | -$32,806 |
| Natalizumab | $75,609 | -$17,004 |
| Fingolimod | $78,448 | -$14,165 |
| Cladribina (MAVENCLAD®) | $92,613 | $0 |
| Alemtuzumab | $126,745 | $34,132 |
| **Horizonte temporal de por vida** | | |
| Cladribina (MAVENCLAD®) | $93,728.29 | $0.00 |
| Ocrelizumab | $113,936.46 | $20,208.17 |
| Alemtuzumab | $153,469.30 | $59,741.00 |
| Natalizumab | $719,817.15 | $626,088.85 |
| Fingolimod | $736,124.50 | $642,396.20 |

**Fuente:** Elaboración propia.

# Capítulo 6. Discusión

### 6.1 Resumen de resultados

El análisis de minimización de costos donde se consideraron los costos médicos directos asociados a cada intervención (costo de adquisición de fármacos, costo de administración y monitoreo) demostró que el uso de cladribina (MAVENCLAD®) tienen un costo total tienen un costo total descontado por paciente a 4 años de $92,732.99 mientras que ocrelizumab, alemtuzumab, natalizumab y fingolimod tienen un costo total descontado por paciente a 4 años de $113,936.46, $140,967.37, $144,871.50 y $149,158.45, respectivamente. Lo que se traduce en un ahorro de **$21,203.47** comparado con **ocrelizumab**, **$48,234.37** comparado con **alemtuzumab**, **$52,138.51** comparado con **natalizumab** y **$56,425.45** comparado con **fingolimod** en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad, siendo así Cladribina (MAVENCLAD®) una alternativa costo ahorradora.

### 6.2 Limitaciones del estudio

Algunas de las limitaciones del presente estudio de evaluación económica están relacionadas con los supuestos considerados para el análisis, los cuales fueron el peso promedio de los pacientes, incertidumbre que se permeó en el análisis de sensibilidad determinístico donde se demostró que el cambio en el número de tabletas no modifica los resultados del caso base de manera sustancial.

### 6.3 Generalización

De acuerdo con los estudios clínicos utilizados como base en esta evaluación económica, el uso de cladribina (MAVENCLAD®) en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad se extiende a todas poblaciones de interés. Cabe señalar que las características de los pacientes evaluados en los estudios clínicos son muy similares a los de los pacientes mexicanos; esto nos permite que los resultados del análisis económico aquí presentado sean aplicables a los pacientes atendidos en el sector público de salud de Costa Rica.

# Capítulo 7. Conclusiones

La evidencia clínica presentada en el presente análisis demostró que el uso de cladribina (MAVENCLAD®) en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente con alta actividad de la enfermedad **en comparación con ocrelizumab, alemtuzumab, fingolimod y natalizumab posee eficacia similar considerando como medida de resultados la tasa anualizada de recaídas, además se demostró en la presente evaluación económica que cladribina (MAVENCLAD®) es una opción costo-ahorradora desde la perspectiva del sistema de salud pública de Costa Rica para su inclusión en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM), de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). Asimismo, es una alternativa que atiende una demanda insatisfecha simplificando el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad.**

**Por último, se demostró en el análisis de sensibilidad determinístico univariado que el modelo es robusto ante condiciones de incertidumbre** ya que al modificar las variables más relevantes del análisis estas no se modificaron de manera sustancial respecto al caso base.

# Capítulo 8. Conflicto de intereses

El análisis de la información y redacción del presente documento se realizó bajo total autonomía y sin conflicto de intereses.

# Bibliografía

AAN. (2018). *Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis.* EE.UU: American Academy of Neurology.

Aguirre, L., Flores, J., De la Cruz, D., Rangel, E., & Corona, T. (2011). Multiple sclerosis in Caucasians and Latino Americans. *Autoimmunity, 44*(7), 571–575.

Alroughani, R., Inshasi, J., Deleu, D., Al-Hashel, J., Shakra, M., & Elalamy, O. (2019). An Overview of High-Efficacy Drugs for Multiple Sclerosis: Gulf Region Expert Opinion. *Neurol Ther., 8*(1), 13-23.

Alroughani, R., Said, J., Deleu, D., Al-Hashel, J., & Shakra, M. (2019). An Overview of High-Efficacy Drugs for Multiple Sclerosis: Gulf Region Expert Opinion. *Neurol Ther*, 8:13–23.

Arrambide, G., de la Maza, M., Pérez, J., Duriez, E., Dondis, D., & Avila, M. (2004). The prevalence of multiple sclerosis in th city of San Pedro. *Arq Neuro-Psiquiatr, 62*(11).

Banco Central de Costa Rica (BCCR),2019 https://www.bccr.fi.cr/SitePages/default.aspx

Barin, L., Salmen, A., Disanto, G., Babačić, H., Calabrese, P., & Chan, A. (2018). The disease burden of Multiple Sclerosis from the individual and population perspective: Which symptoms matter most? *Mult Scler Relat Disord, 25*, 112-121.

Berardi, A., Siddiqui, M., Treharne, C., Harty, G., & Wong, S. (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 treatmen. *Curr Med Res Opin, 35*(8), 1371-1378.

CADTH. (2013). *Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.* Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

Calabresi, P., Radue, E., Goodin, D., Jeffery, D., Rammohan, K., & Reder, A. (2014). Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol, 13*(6), 545-56.

Comi, G., Hartung, H., Kurukulasuriya, N., Greenberg, S., & Scaramozza, M. (2013). Cladribine tablets for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother, 14*(1), 123-36.

Cristiano, E., & Ignacio, J. (2017). Multiple sclerosis epidemiology in Latin America: An updated survey. *Mult Scler J Exp Transl Clin, 3*(2), 1-7.

CSG. (2018). *Cuadro Básico y Catalogo de Medicamentos 2018.* México: Consejo de Salubridad General.

EMA. (2017, 09 23). *European Medicines Agency*. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mavenclad

FDA. (1993). *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION- MAVENCLAD (Cladribine)*. EE.UU: Food and Drug Administration.

FDA. (2001). *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - LEMTRADA (ALEMTUZUMAB)*. FDA.

FDA. (2004). *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - TYSABRI.* EE.UU: Food and Drug Administration.

FDA. (2010). *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - GILENYA.* EE.UU: Food and Drug Administration.

FDA. (2017). *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - OCREVUS (OCRELIZUMAB)*. FDA.

Fernández, O., Cuevas, C, Núñez, L., Carrasco, H., Ordoñez, L., & DeLaMaza, J. (2016). Esclerosis múltiple: Situación actual y tendencias futuras. *Revista Mexicana de Neurociencia, 17*(6), 3-22.

Ghasemi, N., Razavi, S., & Nikzad, E. (2017). Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J, 19*(1), 1-10.

Giovannoni, G., Comi, G., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., & Soelberg, P. (2010). A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med., 362*(5), 416-26.

Giovannoni, G., Soelberg, P., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., & Comi, G. (2018). Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler*, 1-9.

Giovannoni, G., Soelberg, P., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., & Comi, G. (2018). Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-

remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler, 24*(12), 1594-1604.

Giovannoni, G., Soelberg, P., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., & Comi, G. (2019). Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler, 25*(6), 819-827.

Göksel, A., Kaya, T., Günaydn, R., Demirhan, A., Ce, P., & Gedizlioğlu, M. (2011). Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue, and disability. *Int J Rehabil Res, 34*(4), 290-8.

Goris, A., Dubois, B., & Hilven, K. (2016). Chapter 8 - Role of Genetic Factors in Pathophysiology of Multiple Sclerosis. In *Multiple Sclerosis A mechanistic view* (pp. 153-80). Academic Press.

Hettle, R., Harty, G., & Wong, S. (2018). Cost-effectiveness of cladribine tablets, alemtuzumab, and natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with highdisease activity in England. *Journal of Medical Economics*. doi:10.1080/13696998.2018.1461630

Higgins, J., & Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Vol. 5.1.0). The Cochrane Collaboration.

Holmøy, T., Torkildsen, Ø., & Myhr, K. (2017). An update on cladribine for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother., 18*(15), 1627-1635.

Huang, W., Chen, W., & Zhang, X. (2017). Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med, 13*(6), 3163-3166.

Isaksson, A., Ahlström, G., & Gunnarsson, L. (2005). Quality of life and impairment in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 76*(1), 64-9.

Lambe, T., Duarte, R., Mahon, J., Nevitt, S., Greenhalgh, J., Boland, A., . . . Pomeroy, I. (2018). Cladribine Tablets for the First-Line Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics*. Retrieved from https://doi.org/10.1007/s40273-018-0718-2

Loma, I., & Heyman, R. (2011). Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Curr Neuropharmacol,* 9(3), 409-16.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D., & Group., P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med, 151*(4), 264-9.

Montalban, X., Gold, R., Thompson, A., Otero, S., Amato, M., & Chandraratna, D. (2018). ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler, 24*(2), 96-120.

NICE. (2017). *Cladribine tablets for treating relapsing–remitting multiple sclerosis.* Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence.

Olek, M., & Howard, J. (2018, Septiembre 28). *Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults*. Retrieved from UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults

Olek, M., & Mowry, E. (2018, Octubre 17). *Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis*. Retrieved from UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis

Olek, M., H, & J. (2018, Noviembre 05). *Evaluation and diagnosis of multiple sclerosis in adults*. Retrieved from UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-multiple-sclerosis-in-adults

Pakpoor, J., Disanto, G., Altmann, D., Pavitt, S., Turner, B., & Marta, M. (2015). No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2*(6), e158.

Pakpoor, J., Disanto, G., Altmann, D., Pavitt, S., Turner, B., & Marta, M. (2015). No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2*(6), e158.

PLM. (2018, Noviembre). *PLM*. Retrieved from Fingolimod: http://www.medicamentosplm.com/home/productos/gilenya_capsulas/122/101/44575/14

PLM. (2018, Noviembre). *PLM*. Retrieved from Natalizumab: http://www.medicamentosplm.com/home/productos/tysabri_solucion_para_infusion/51/101/33807/179

Polman, C., O'Connor, P., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., & Miller, D. (2006). A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med, 354*(9), 899-910.

Popescu, B., Pirko, I., & Lucchinetti, C. (2013). Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum, 19*(4), 901-21.

Ramagopalan, S., Dobson, R., Meier, U., & Giovannoni, G. (2010). Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol, 9*(7), 727-39.

Rolak, L. (2003). Multiple Sclerosis: It's Not The Disease You Thought It Was. *Clin Med Res, 1*(1), 57–60.

Scolding, N., Barnes, D., Cader, S., Chataway, J., & Chaidhiri, A. (2015). Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*, 15:273–279.

Scolding, N., Barnes, D., Cader, S., Chataway, J., Chaudhuri, A., & Coles, A. (2015). Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol, 15*(4), 273-9.

Siddiqui, M., Khurana, I., Budhia, S., Hettle, R., Harty, G., & Wong, S. (2018). Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin, 34*(8), 1361-71.

SSA. (2010). *Tratamiento modificador de enfermedad en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple*. México: CENETEC.

Velázquez, M., Macías, M., Rivera, V., & Lozano, J. (2003). Esclerosis Múltiple en México. Un estudio Multicéntrico. *Rev Neurol, 36*, 1019-1022.

Walpole, S. C., Prieto-Merino, D., Edwards, P., Cleland, J., Stevens, G., & Roberts, I. (2012). The weight of nations: an estimation of adult human biomass. *BMC Public Health*. Retrieved from https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-439

WHO. (2017, 12 20). *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. Retrieved from ATC/DDD Index 2018: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

Wu, G., & Alvarez, E. (2011). The immunopathophysiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin, 29*(2), 257-78.

# Anexo 1. Revisión sistemática de la literatura

## A1.1 Objetivos de la revisión sistemática

Evaluar la eficacia y seguridad de cladribina (Mavenclad®) como DMT en pacientes con EMRR con alta actividad de la enfermedad (ver la Tabla 23).

**Tabla 23.** Pregunta de investigación para la revisión sistemática.

| PREGUNTA PICO | |
|---|---|
| **Pacientes** | Pacientes con EMRR con alta actividad de la enfermedad |
| **Intervención** | Cladribina (Mavenclad®) |
| **Comparador** | Ocrelizumab<br>Alemtuzumab<br>Fingolimod<br>Natalizumab |
| **Resultados (Outcomes)** | • Eficacia<br>  ○ Progresión de la enfermedad<br>  ○ Número de recaídas<br>• Seguridad<br>  ○ Eventos adversos |

**Fuente**: Elaboración propia

## A1.2 Metodología

*A1.2.1 Criterios de inclusión y exclusión*

Se consideraron publicaciones en texto completo de estudios clínicos aleatorizados, así como revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se incluyeron aquellos estudios publicados en español e inglés. Por otra parte, se excluyeron cartas editoriales, resúmenes de publicaciones y posters publicados en congresos.

*A1.2.2 Palabras clave empleadas*

a. Términos para el padecimiento:
   - ""Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]
   - "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting/drug therapy"[Mesh]
   - "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting/therapy"[Mesh]
   - "Relapsing-remitting multiple sclerosis"[All Fields]
   - "Multiple Sclerosis/drug therapy"[Mesh]
   - "Multiple Sclerosis/therapy"[Mesh]
   - "Multiple Sclerosis"[Mesh]
   - "Multiple sclerosis"[All Fields]

b. Términos para la intervención y comparador:
   - "Cladribine"[Mesh]
   - "Cladribine"[All Fields]

- "Natalizumab"[Mesh]
- "Natalizumab"[All Fields]
- "Fingolimod Hydrochloride"[Mesh]
- "Fingolimod"[All Fields]
- "Alemtuzumab"[Mesh]
- "Alemtuzumab"[All Fields]
- "Ocrelizumab"[Mesh]
- "Ocrelizumab"[All Fields]
- "Disease modifying treatments"[All Fields]

*A1.2.3 Localización de los estudios*

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la información, incluyendo las bases de datos: Medline/ Pubmed, Biblioteca Cochrane, Imbiomed, LILACS, Nieto Editores y Medigraphic hasta el 24 de septiembre de 2019.

*A1.2.4 Estrategia de búsqueda*

A continuación, se muestran ejemplos de las estrategias de búsqueda realizadas en PubMed y adaptadas para otras bases de datos:

1. (("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting/drug therapy"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting/therapy"[Mesh] OR "relapsing-remitting multiple sclerosis"[All Fields]) OR ("Multiple Sclerosis/drug therapy"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis/therapy"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND (("Cladribine"[Mesh] OR "cladribine"[All Fields]) AND ("Natalizumab"[Mesh] OR "natalizumab"[All Fields]) AND ("Alemtuzumab"[Mesh] OR "alemtuzumab"[All Fields]) AND ("Ocrelizumab"[Mesh] OR "ocrelizumab"[All Fields]) AND ("Fingolimod Hydrochloride"[Mesh] OR "fingolimod"[All Fields])) AND ((Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND (Spanish[lang] OR English[lang]))
2. (("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting/drug therapy"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting/therapy"[Mesh] OR "relapsing-remitting multiple sclerosis"[All Fields]) OR ("Multiple Sclerosis/drug therapy"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis/therapy"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND "disease modifying treatments"[All Fields] AND ((Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]

OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND (Spanish[lang] OR English[lang]))

*A1.2.5 Algoritmo de búsqueda*

En la Tabla 24 se muestra el algoritmo de búsqueda utilizado en la revisión sistemática.

**Tabla 24.** Ejemplo de la descripción del algoritmo de búsqueda.

| Ejemplo de algoritmo de búsqueda |
|---|
| **1. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis** |
| **2. Multiple Sclerosis** |
| **3. #1 AND #2** |
| **4. Cladribine** |
| **5. Natalizumab** |
| **6. Fingolimod Hydrochloride** |
| **7. Ocrelizumab** |
| **8. Alemtuzumab** |
| **9. #4 AND (#5 OR #6 OR #7 or #8)** |
| **10. Disease modifying treatments** |
| **11. #3 AND (#9 OR #10)** |
| **12. Clinical Study[ptyp]** |
| **13. Clinical Trial[ptyp]** |
| **14. Controlled Clinical Trial[ptyp]** |
| **15. Meta-Analysis[ptyp]** |
| **16. Randomized Controlled Trial[ptyp]** |
| **17. Systematic[sb]** |
| **18. #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17** |
| **19. Spanish** |
| **20. English** |
| **21. #19 OR #20** |
| **22. #11 AND (#18 AND #21)** |

**Fuente**: Elaboración propia

*A1.2.6 Selección de los estudios localizados*

El filtro de los estudios fue realizado por dos investigadores expertos en el tema, seleccionándose aquellos que respondieran la pregunta de investigación y cumplieran los criterios de inclusión previamente definidos en el punto A1.2.1.

*A1.2.7 Evaluación de la calidad de los estudios*

Los estudios clínicos aleatorizados fueron evaluados por medio de la herramienta de "Riesgo de Sesgo" propuesta por la Colaboración Cochrane (Higgins & Green, 2011). En el caso de revisiones sistemáticas y meta-análisis, fueron evaluados por la declaración de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman, & Group., 2009).

*A1.2.8 Extracción de los datos de estudios individuales*

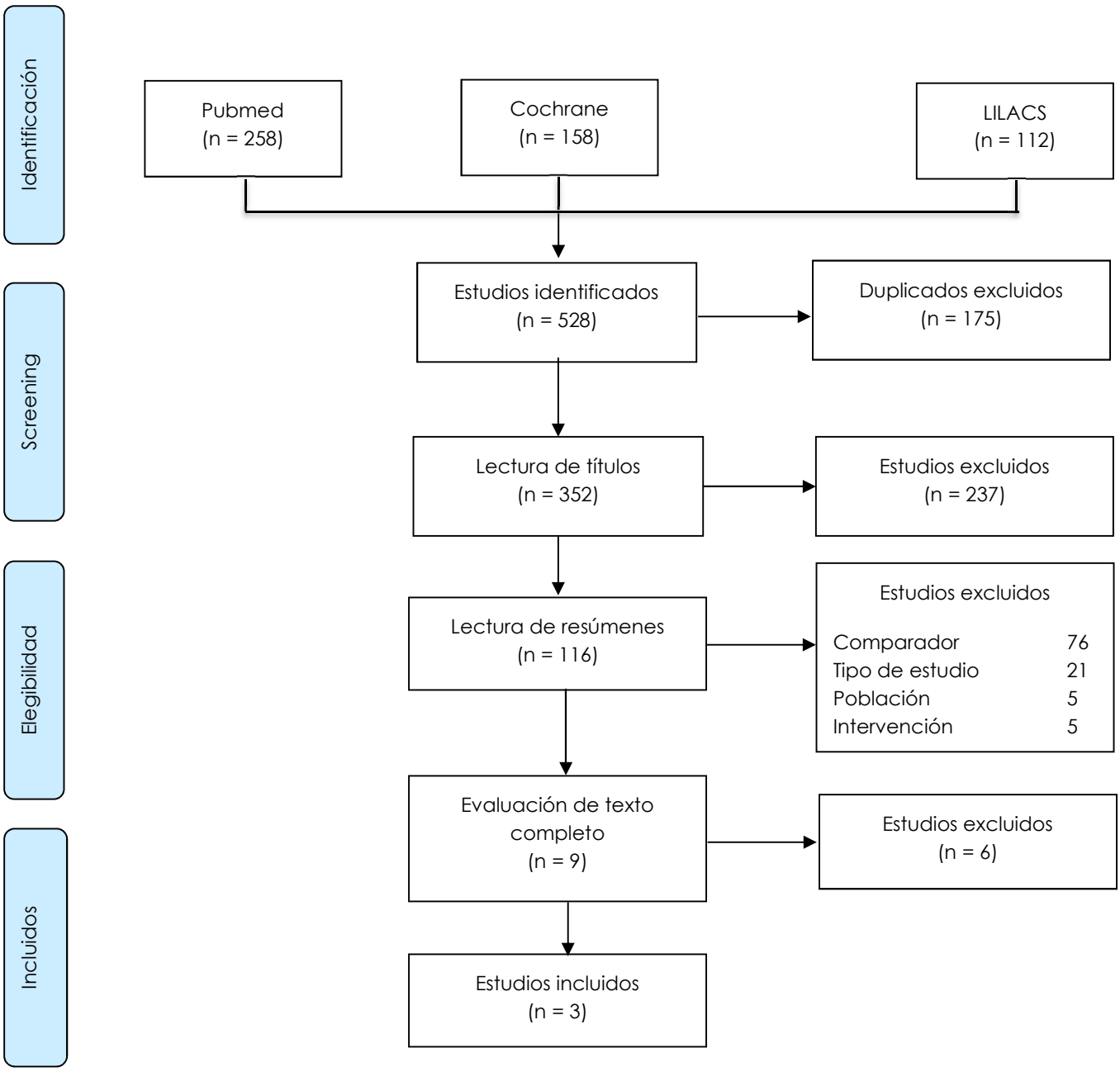
Se recopiló el contenido de todos los artículos en una base de datos inicial con la finalidad de decidir si los datos obtenidos eran combinables o no para la realización de un meta-análisis, incluyendo el tipo de diseño, la población evaluada, la intervención y comparadores utilizados y el periodo de seguimiento reportado en los resultados.

**A1.3 Resultados**

*A1.3.1 Artículos encontrados*

En total se localizaron 107 publicaciones, de las cuales 16 fueron duplicados. Después de realizar una revisión de los títulos, se eliminaron 73 publicaciones que no fueron relevantes para la evaluación. Posteriormente se revisaron 18 resúmenes, donde 13 no evaluaron la intervención de interés y 3 más no fueron el tipo de estudio establecido en los criterios de inclusión. Por último, se realizó la lectura del texto completo de 2 estudios, de los cuales se eliminó una revisión sistemática publicada por la colaboración Cochrane debido a que evaluó pacientes con SCA. Finalmente se seleccionó una revisión sistemática con meta-análisis en red (Ilustración 2).

**Ilustración 2.** Algoritmo de PRISMA*




Fuente: Elaboración propia
* En el diagrama se omiten las bases de datos Imbiomed y Medigraphic debido a que las estrategias de búsqueda desarrolladas no arrojaron resultados.

*A1.3.2 Características del estudio seleccionado*

A partir de la revisión sistemática se incluyeron 3 revisiones sistemáticas con meta-análisis en red. En la Tabla 25 se presenta una breve descripción de los estudios.

**Tabla 25.** Descripción de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

| Estudio | Criterios de inclusión | Intervenciones evaluadas | Medidas de eficacia |
|---|---|---|---|
| **(Berardi, Siddiqui, Treharne, Harty, & Wong, 2019)** | Estudios clínicos aleatorizados que evalúen DMT en pacientes con EMRR | Cladribina<br>Alemtuzumab<br>Fingolimod<br>Natalizumab<br>Ocrelizumab | Tasa de recaída anualizada<br><br>Progresión de la enfermedad sostenida por 6 meses a 24 meses |
| **(Siddiqui, y otros, 2018)** | Estudios clínicos aleatorizados que evalúen DMT en pacientes con EMRR | Alemtuzumab<br>Cladribina<br>Dadizumab<br>Dimetilfumarato<br>Fingolimod<br>Acetato de glatiramer<br>Interferón beta<br>PEG interferón beta<br>Natalizumab<br>Ocrelizumab<br>Teriflunomida | Tasa de recaída anualizada<br><br>Progresión de la enfermedad sostenida por 6 meses a 24 meses<br><br>Sin evidencia de actividad de la enfermedad a 24 meses<br><br>Eventos adversos |
| **(Pakpoor, y otros, No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine., 2015)** | Estudios clínicos fase III de DMT en pacientes con EM remitente y que reporten la tasa de neoplasmas o cáncer presentado | Cladribina<br>Acetato de glatiramer<br>Dimetilfumarato<br>Fingolimod<br>Natalizumab<br>Teriflunomida | Tasa de neoplasmas<br>Tasa de cáncer |

Fuente: Elaboración propia

**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** (Berardi, Siddiqui, Treharne, Harty, & Wong, 2019)

En esta publicación se toma como base la revisión sistemática publicada por Siddiqui (Siddiqui, y otros, 2018), en la cual se evaluó la eficacia y seguridad de cladribina en comparación con otras DMT en el tratamiento de pacientes con EMRR. El objetivo de este análisis fue realizar una meta-regresión que evalúe cladribina en comparación con comparadores de alta eficacia.

En total se identificaron 10,825 referencias en la revisión sistemática, de las cuales se incluyeron 49 estudios que cumplieron los criterios de inclusión. El análisis de meta-regresión tuvo un enfoque bayesiano, en el cual se evaluaron los estimados del efecto relativo de cladribina en comparación con alemtuzumab, natalizumab, fingolimod y ocrelizumab, en las siguientes poblaciones: HDA; RES (Enfermedad severa que evoluciona rápidamente); SOT (Terapia sub óptima). Las medidas de efectividad de relevancia para este análisis fueron progresión de la discapacidad sostenida por 6 meses (6M-CDP), empleando Hazard Ratio (HR); y tasa anualizada de recaída (ARR), empleando Rate Ratio (RR).

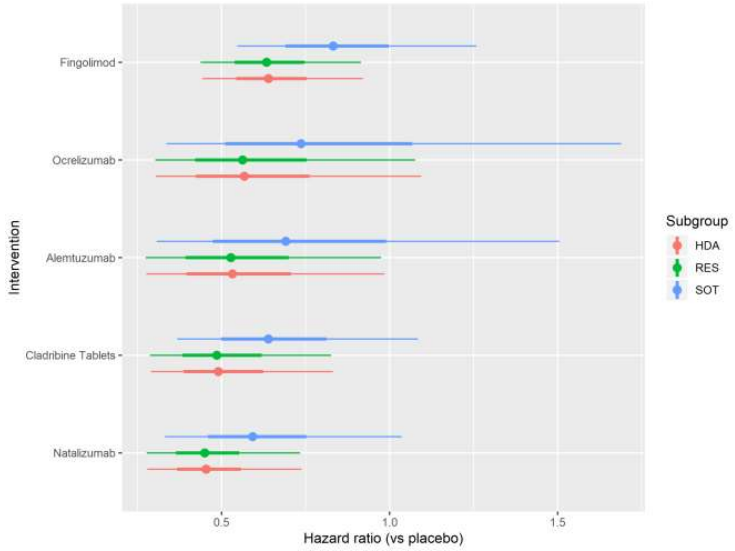
En pacientes con HDA, los resultados mostraron que cladribina no mostró diferencias estadísticamente significativas en comparación con los DMT evaluados (alemtuzumab, fingolimod, natalizumab y ocrelizumab), tanto en 6M-CDP como en ARR (Tabla 26). Estos resultados fueron consistentes con los otros subgrupos evaluados (ver Ilustración 3 e Ilustración 4).

**Tabla 26.** Efecto estimado de cladribina en comparación con las demás DMT evaluadas en la meta-regresión.

| Cladribina vs | ARR<br>RR (IC 95%) | CDP-6M<br>HR (IC 95%) |
|---|---|---|
| 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) |

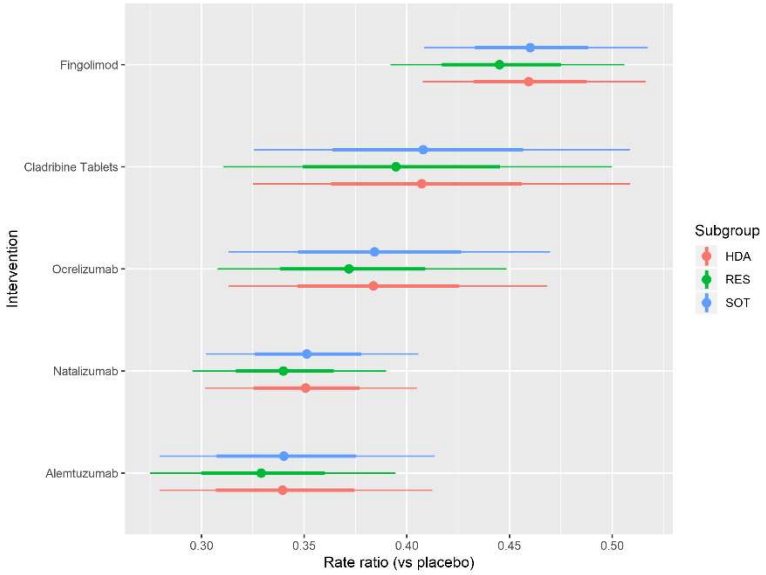
Fuente: (Berardi, Siddiqui, Treharne, Harty, & Wong, 2019)

**Ilustración 3.** HR relativo a placebo para los comparadores por cada subgrupo de pacientes para 6M-CDP.




Fuente: (Berardi, Siddiqui, Treharne, Harty, & Wong, 2019)

**Ilustración 4.** RR relativo a placebo para los comparadores por cada subgrupo de pacientes para ARR.




Fuente: (Berardi, Siddiqui, Treharne, Harty, & Wong, 2019)

**Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis** (Siddiqui, y otros, 2018).

Se presenta una revisión sistemática cuyo objetivo fue determinar la eficacia y seguridad comparativa entre tabletas de cladribina vs DMT en pacientes con EMRR.

Para llevar a cabo la revisión sistemática se revisaron las siguientes bases de datos: MEDLINE, Embase, MEDLINE In-Process y CENTRAL, empleando una combinación de términos MeSH y términos libres para identificar publicaciones de estudios clínicos aleatorizados en inglés. La búsqueda se llevó a cabo hasta enero de 2017. Se incluyeron resúmenes de conferencias y fueron identificados por medio de Embase.

Con los resultados obtenidos a partir de la revisión sistemática se llevó a cabo un meta-análisis en red Bayesiano, el cual se llevó a cabo en WinBUGS. Este análisis incluyó un modelo de efectos fijos y un modelo de efectos aleatorios. Cada análisis incluyó tres cadenas de Monte Carlo independientes, cada una con una muestra de 100,000 simulaciones. Se llevó a cabo un meta-análisis por cada medida de efectividad a evaluar: 1) Tasa de recaída anualizada; 2) Progresión confirmada de la enfermedad sostenido por 6 meses a 24 meses; 3) Progresión confirmada de la enfermedad sostenido por 3 meses a 24 meses; 4) Sin evidencia de actividad de la enfermedad a 24 meses.

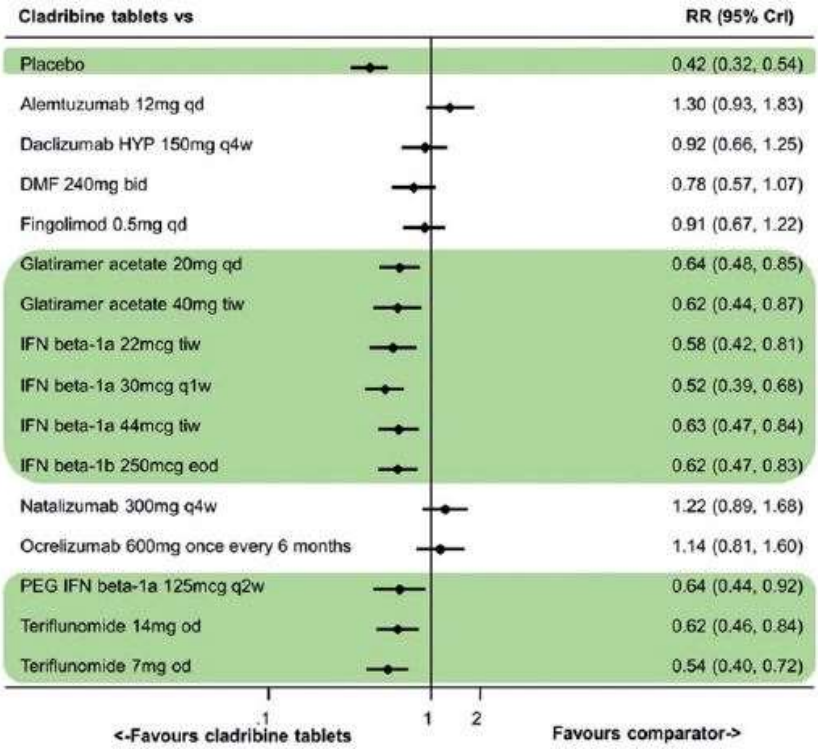
En los análisis donde fue posible se llevó a cabo el análisis de subgrupo de pacientes con HRA + DAT. Cuando esta población no estuvo disponible, pero se tuvieran datos de población HRA o DAT, estos fueron empleados para generalizar a la población completa con HRA+DAT. Complementariamente se llevó a cabo un estudio de meta-regresión con respecto al riesgo basal, con la finalidad de explorar el impacto entre la heterogeneidad de los estudios sobre el efecto del tratamiento.

En total se identificaron 10,825 artículos. 49 estudios cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos en la revisión. De estos, 44 estudios, donde se evaluaron 12 DMT, fueron incluidos en el análisis cuantitativo. Estos 44 estudios fueron publicados entre 1987 y 2017, mostrando variabilidad en el criterio de diagnóstico, cegado, fase de estudio, tamaño de muestra (31 a 2244) y definición de recaída y progresión de discapacidad.

Con respecto a la tasa anualizada de recaídas, cladribina fue asociado con una reducción estadísticamente significativa ($p<0.05$) del 58% en comparación con placebo. En comparación con otras DMT, cladribina mostró una reducción significativa en comparación con teriflunomida, todos los regímenes de IFN beta y acetato de glatiramer. Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticamente

significativas al comparar cladribina vs dimetilfumarato, fingolimod, daclizumab, alemtuzumab, natalizumab y ocrelizumab (Ilustración 5).

**Ilustración 5.** Resumen de eficacia entre cladribina vs otros tratamientos en tasa anualizada de recaída.

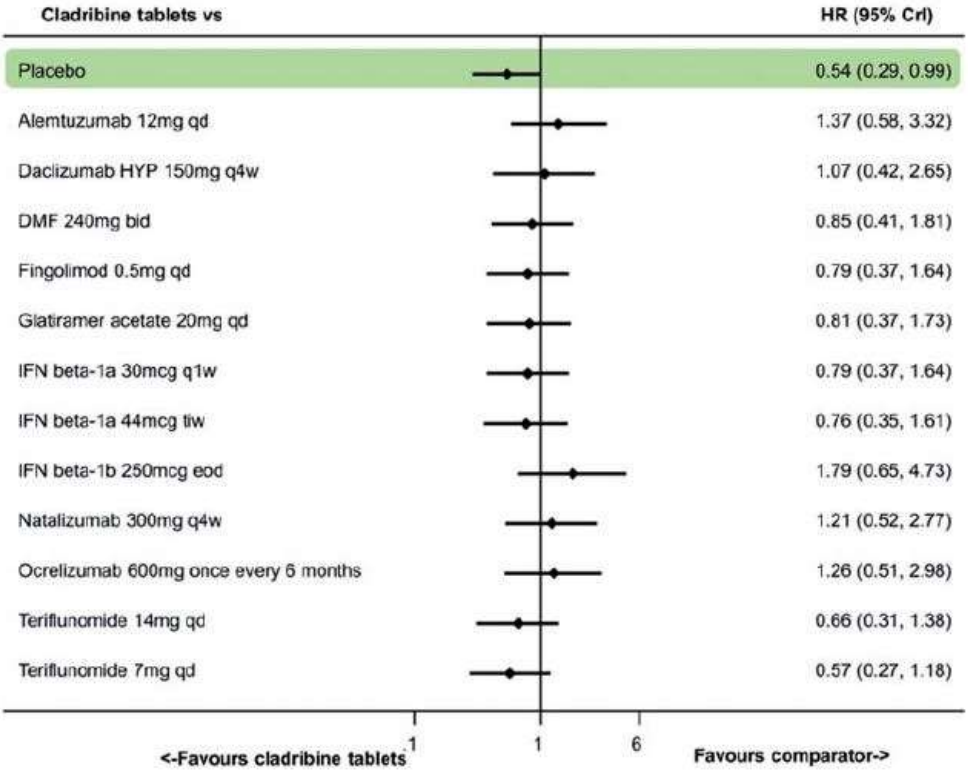



Fuente: (Siddiqui, y otros, 2018)

En la población HRA+DAT, el uso de cladribina fue asociado a una reducción significativa de la tasa anualizada de recaída del 65% en comparación con placebo. Con respecto a otras DMT, se estimó un valor de 49% a 56% en comparación con teriflunomida, interferón beta 1a y acetato de glatiramer. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre cladribina y alemtuzumab, fingolimod, dimetilfumarato y teriflunomida. En general, cladribina se clasificaron segundo detrás de natalizumab. El número necesario a tratar fue consistente entre las poblaciones general y HRA+DAT.

Con respecto a la progresión de la enfermedad confirmado por 6 meses a 24 meses, se observó que la mejoría al emplear cladribina fue significativa en comparación con placebo (HR)= 0.54, $p<0.05$). En comparación con las demás terapias, el uso de cladribina fue estadísticamente comparable (Ilustración 6).

**Ilustración 6.** Resumen de eficacia entre cladribina vs otros tratamientos en progresión de la enfermedad confirmado por 6 meses a 24 meses.




Fuente: (Siddiqui, y otros, 2018)

En pacientes con HRA+DAT, las tabletas de cladribina fueron asociadas con una reducción estadísticamente significativa (82%) en la tasa de progresión de la enfermedad confirmada a 6 meses, en comparación con placebo. Mientras que con los demás tratamientos, presentó resultados significativamente mejores vs alemtuzumab y IFN-beta 1a. Mientras que con las otras alternativas no pudo ser comparado debido a la falta de información.

En cuanto a la "No evidencia de actividad de la enfermedad a 24 meses", cladribina mostró eficacia superior al ser comparado con teriflunomida, dimetilfumarato, acetato de glatiramer, y natalizumab.

Por otro lado, en el análisis de seguridad no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de presentar cualquier evento adverso entre cladribina y la mayoría de las DMT, calculado por medio de OR. El perfil de seguridad de cladribina fue comparable con el de todos los interferón-beta, acetato de glatiramer, alemtuzumab, PEG interferón-beta, y ocrelizumab. Sin embargo, el riesgo de presentar un evento adverso aumentó numéricamente al ser comparado con natalizumab y acetato de glatiramer. Es importante mencionar

que todos los intervalos de confianza de los OR reportados incluyeron al 1 (Tabla 27).

**Tabla 27.** Resumen de perfil de seguridad.

| DMT | OR | ICr 95% |
|---|---|---|
| Natalizumab | 2.70 | 0.96 – 7.93 |
| Acetato de glatiramer 20mg | 2.23 | 0.89 – 5.69 |
| Placebo | 1.59 | 0.76 – 3.34 |
| Daclizumab | 1.53 | 0.62 – 4.16 |
| Teriflunomida 7 mg | 1.38 | 0.55 – 3.43 |
| Fingolimod | 1.31 | 0.52 – 3.06 |
| Teriflunomida 14 mg | 1.21 | 0.48 – 3.05 |
| Interferón β 1-a 30 mcg | 1.13 | 0.49 – 2.81 |
| Dimetilfumarato | 1.02 | 0.39 – 2.7 |
| IFN-beta 1b | 0.81 | 0.04 – 15.52 |
| **Cladribina** | **NA** | **NA** |
| Acetato de glatiramer 40mg | 0.98 | 0.35 – 2.75 |
| Ocrelizumab | 0.67 | 0.12 – 3.31 |
| Interferón β -1a 44 mcg | 0.67 | 0.13 – 3.03 |
| PEF Interferón β -1a | 0.51 | 0.17 – 1.51 |
| Alemtuzumab | 0.72 | 0.05 – 1.47 |

Fuente: (Siddiqui, y otros, 2018)

De acuerdo con los análisis de sensibilidad realizados, no se presentaron cambios en la dirección de las diferencias entre los tratamientos. El resultado de la meta-regresión fue consistentes con el efecto observado en el análisis basal.

**No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine.** (Pakpoor, y otros, No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine., 2015)

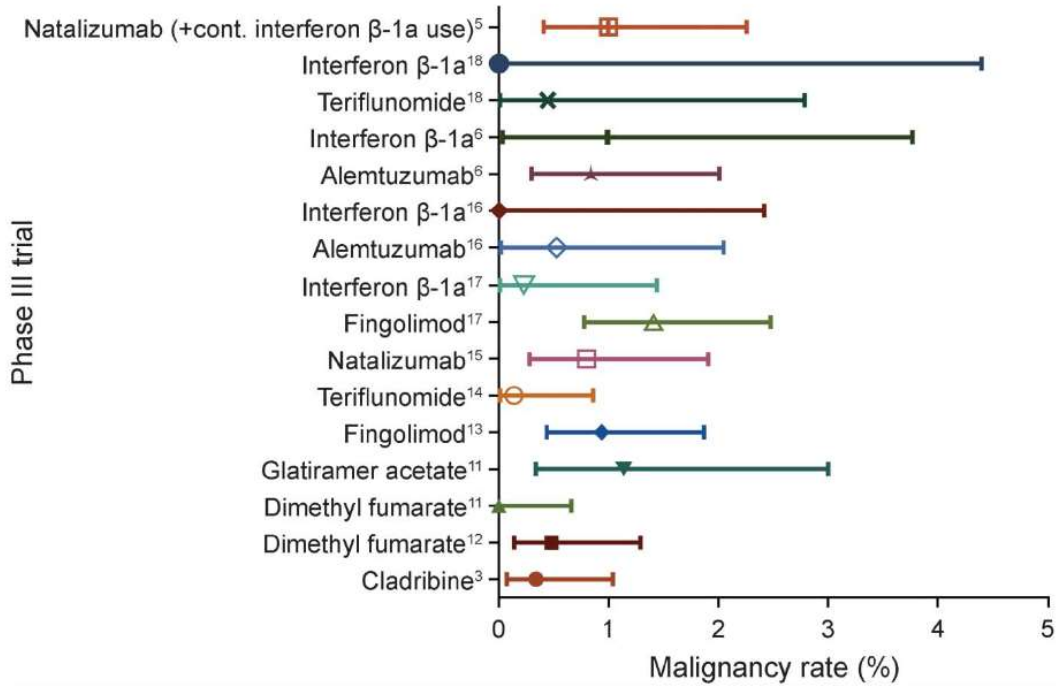
Se presenta una revisión sistemática con meta-análisis cuyo objetivo fue comparar el riesgo de cáncer entre cladribina y distintos DMT empleados en el tratamiento de pacientes con EMRR.

Se realizó una revisión sistemática empleando como palabras clave "fase III" y "esclerosis múltiple". La búsqueda se llevó a cabo hasta marzo de 2014. Se incluyeron estudios clínicos aleatorizados que evaluaran el efecto de DMT en pacientes con EMRR y que reportaran tasa de neoplasmas o cáncer. Se excluyeron resúmenes de conferencias.

En total se incluyeron en el análisis 11 estudios clínicos fase III. Los DMT incluidos fueron acetato de glatiramer, cladribina, dimetilfumarato, fingolimod,

teriflunomida, natalizumab, alemtuzumab e interferón β-1a. La tasa de cáncer en el estudio CLARITY (donde se evalúa cladribina), no presentó diferencias en comparación con todos los brazos de tratamiento de los demás estudios incluidos (0.67%; p= 0.3669) (ver Ilustración 7).

**Ilustración 7.** Tasa de tumores malignos en los grupos de tratamiento de los estudios incluidos.




Fuente: (Pakpoor, y otros, No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine., 2015)

En el análisis se detectó heterogeneidad significativa entre los estudios localizados (I2= 56.3%; p=0.009).

*A1.3.3 Evaluación de la calidad de los estudios*

**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** (Berardi, Siddiqui, Treharne, Harty, & Wong, 2019)

De acuerdo con la declaración de PRISMA, la publicación no mostró contar con un protocolo de registro del estudio, y en los resultados no se especifica la selección de estudios en un algoritmo, las características de los estudios, la evaluación de riesgo de sesgo, los resultados individuales de los estudios incluidos, o la evaluación

de sesgo entre los estudios. De esta manera el estudio cumplió con el 76% de los puntos propuestos en la declaración de PRISMA.

**Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis** (Siddiqui, y otros, 2018).
De acuerdo con la declaración de PRISMA, la publicación no mostró contar con un protocolo de registro del estudio. De esta manera el estudio cumplió con el 96% de los puntos propuestos en la declaración de PRISMA.

**No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine.** (Pakpoor, y otros, No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine., 2015)
De acuerdo con la declaración de PRISMA, la publicación no contó con un título el cual identificara como revisión sistemática al estudio, no se presenta el registro del protocolo, en la metodología no se presenta la estrategia de búsqueda empleada, el proceso de selección de estudios, o el proceso de recolección de información, evaluación del riesgo de sesgo de los estudios. Complementariamente, en la sección de resultados, no se presenta la selección de estudios, las características de los estudios incluidos, el riesgo de sesgo de estos, o sus resultados individuales

De esta manera, el estudio cumplió con el 52% de los puntos propuestos en la declaración de PRISMA.

*A1.3.4 Limitaciones*
Hasta el momento, no existe evidencia clínica que compare de manera directa el uso de cladribina (MAVENCLAD®) en comparación con los comparadores especificados: alemtuzumab, fingolimod, natalizumab, y ocrelizumab.

En la revisión sistemática y meta-análisis de (Siddiqui, y otros, 2018) se expresa que no todos los estudios incluidos evaluaron población con HDA, por lo que el análisis de este subgrupo no incluye a todos los comparadores.

La metodología descrita en la revisión sistemática y meta-análisis de (Pakpoor, y otros, No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine., 2015), no detalla cómo se llevó a cabo el análisis de los datos. Además de presentar un alto grado de heterogeneidad, por lo que sus resultados se deberán de interpretar con precaución.

*A1.3.5 Generalizaciones*

Los meta-análisis incluidos evalúan todos los DMT aprobados en Europa y en Estados Unidos, incluyendo también aquellos que están incluidos en el CByCM en México.

La definición de población con EMRR con HDA entre las revisiones sistemáticas incluidas es consistente.

**A1.4 Discusión y Conclusiones**

La EMRR es una enfermedad desmielinizante con alto impacto en la discapacidad de los pacientes. Esto debido a un constante daño axonal, lo que conlleva a episodios clínicos de recurrencias, y la progresión de la enfermedad (Comi, Hartung, Kurukulasuriya, Greenberg, & Scaramozza, 2013). En México se ha reportado que la prevalencia de la EM oscila entre los 13 y 30 casos por cada 100,000 habitantes (Velázquez, Macías, Rivera, & Lozano, 2003) (Arrambide, y otros, 2004).

El impacto de la discapacidad sobre el paciente afecta su percepción sobre la calidad de vida, donde los síntomas que más lo perjudican incluyen: problemas de la marcha, problemas de equilibrio, tremor, vértigo, espasticidad, fatiga y depresión (Barin, y otros, 2018) (Isaksson, Ahlström, & Gunnarsson, 2005) (Göksel, y otros, 2011).

La población con HDA es un subgrupo de suma importancia debido a los factores de mal pronóstico que la acompañan, así como el fallo a DMT previos. Es por esto que la selección de un DMT altamente efectivo podría brindar un mejor control de la enfermedad para el paciente.

Cladribina (MAVENCLAD®) ha demostrado ser especialmente eficaz en pacientes con EMRR y HDA (Giovannoni, y otros, Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study., 2019). Por lo que es de especial interés comparar su eficacia y seguridad vs otras alternativas terapéuticas en este subgrupo de pacientes.

Al evaluar la tasa de recaídas y la progresión de la enfermedad, la literatura es consistente al reportar que cladribina (MAVENCLAD®) es similar a otros DMT de alta eficacia, como lo son alemtuzumab, fingolimod, natalizumab, y ocrelizumab.

Por otro lado, al evaluar la seguridad de distintos DMT, el estudio publicado por (Pakpoor, y otros, No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine., 2015) sugiere que cladribina (MAVENCLAD®) no presenta un mayor riesgo de presentar tumores malignos, en comparación de otros DMT. Complementariamente, el estudio de S también realizó un análisis de seguridad, donde se evaluaron los pacientes que presentaron cualquier evento adverso, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas (Siddiqui, y otros, 2018).

En conclusión, cladribina (MAVENCLAD®) presenta un perfil de eficacia y seguridad similar a otras alternativas terapéuticas empleadas en el tratamiento de pacientes con EMRR con HDA, como lo son alemtuzumab, fingolimod, natalizumab y ocrelizumab.