

Hurtig metodevurdering av legemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Mavenclad (kladribin) ved
multippel sklerose (MS)

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

08-03-2018

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet cladribin (Mavenclad) i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2017_006: «Cladribin (Mavenclad) – Behandling av aktiv relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS)». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Merck Norge.

Legemiddelverket har vurdert om cladribin har sammenlignbar effekt og sikkerhet med legemidlene som er anbefalt i gjeldende LIS-avtale for multipel sklerose (MS) til behandling av høyaktiv sykdom (kategori 3): alemtuzumab (Lemtrada) og natalizumab (Tysabri).

Bakgrunn

Cladribin er et peroralt, sykdomsmodifiserende legemiddel til behandling av høyaktiv relapserende multipel sklerose (RMS). Cladribin er cytotoxisk og virker hovedsakelig på lymfocytene. Behandlingen gis som to behandlingskurer over 2 år. Behandling med cladribin i år 3 og 4 er ikke nødvendig. Ny behandlingsoppstart etter år 4 har ikke blitt undersøkt.

Alvorlighet og helsetap

MS er en kronisk nevrologisk sykdom som rammer sentralnervesystemet og som kan gi alvorlig funksjonssvikt og tap av leveår.

Effekt

Cladribin har i den kliniske studien CLARITY (n = 1326) vist signifikant bedre effekt enn placebo på atakkreduksjon og bremsing av sykdomsprogresjon. Resultater fra en indirekte sammenligning av studier i en nettverksmetaanalyse har ikke vist at cladribin har vesentlig forskjellig effekt og sikkerhet sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene med cladribin er lymfopeni og infeksjoner med herpes zoster virus. Effekten på lymfocytene reduserer kroppens immunforsvar mot infeksjoner og kreft.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderer at cladribin kan inngå i LIS-anbud for høyaktiv MS (kategori 3) på like vilkår som alemtuzumab og natalizumab.

Budsjettkonsekvenser

Innføring av cladribin vil ikke utvide bruken av sykdomsmodifiserende legemidler ved MS, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Siden LIS-avtalen legger til grunn at rimeligste alternativ skal velges, vil innføring av cladribin ikke ha budsjettkonsekvenser av betydning.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	4
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 MULTIPPEL SKLEROSE (MS).....	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	9
1.4 BEHANDLING AV HØYAKTIV RMS.....	10
1.4.1 <i>Behandling med cladribin (9)</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Komparator</i>	11
1.4.4 <i>Behandling med alemtuzumab (Lemtrada) (10)</i>	11
1.4.5 <i>Behandling med natalizumab (Tysabri) (11)</i>	12
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	13
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	13
2.1.1 <i>Primærstudie</i>	13
2.1.2 <i>Indirekte sammenligninger</i>	14
2.1.3 <i>Pågående studier</i>	15
3 PICO.....	16
3.1 PASIENTPOPULASJON	16
3.2 INTERVENSJON	18
3.3 KOMPARATOR	19
3.4 UTFALLSMÅL	20
3.4.1 <i>Effekt</i>	20
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	23
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	25

4	LIS-ANBUD.....	26
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	26
	REFERANSER.....	27
	VEDLEGG 1 VURDERING AV NETVERKSMETAANALYSE.....	29
	VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	35

LOGG

Bestilling:	ID2017_006: Kladribin (Mavenclad) – Behandling av aktiv relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS)
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Merck Norge
Preparat:	Mavenclad
Virkestoff:	kladribin
Indikasjon:	Behandling av voksne pasienter med høyaktiv relapserende multippel sklerose (MS) som er definert av kliniske funn eller bildediagnostiske funn
ATC-nr:	L01BB04
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	05-01-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	11-09-2017
Klinikere kontaktet for første gang	-
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	-
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	08-03-2018
Saksbehandlingstid:	178 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Morten Søndena David Mwaura Kirsti Hjelme
Kliniske eksperter:	Kliniske eksperter er ikke kontaktet i denne saken. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i at LIS-MS spesialistgruppe har plassert kladribin i kategori 3 (høyaktiv sykdom) sammen med alemtuzumab og natalizumab.
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

ARR	Årlig attackrate (Annualized Relapse Rate)
CDP	Confirmed Disease Progression
DMT	Sykdomsmodifiserende legemiddel (Disease Modifying Therapy)
EDSS	Expanded Disability Status Scale. Måler grad av uførhet ved MS
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQoL-5 dimension. Måler helserelatert livskvalitet.
HDA	Høyaktiv sykdom (High Disease Activity)
ITT	Intention to Treat
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MS	Multipel sklerose
RMS	Relapserende multipel sklerose
RRMS	Relapserende remitterende multipel sklerose

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Kladribin (Mavenclad) er godkjent til behandling av voksne pasienter med høyaktiv relapserende multippel sklerose (RMS). Legemiddelverket har vurdert om kladribin har sammenlignbar effekt og sikkerhet med de legemidlene som er anbefalt i gjeldende LIS-avtale til behandling av høyaktiv sykdom (kategori 3) og om kladribin dermed kan inngå i LIS-anbudet på like vilkår som de øvrige legemidlene i kategori 3.

Merck har levert en kostnad per QALY-analyse for kladribin. Denne er ikke vurdert av Legemiddelverket. Legemiddelverket mener det ikke er vist at kladribin har vesentlig forskjellig effekt eller sikkerhet fra de andre legemidlene som brukes ved høyaktiv sykdom.

1.2 MULTIPPEL SKLEROSE (MS)

Multippel sklerose (MS) er en kronisk inflammatorisk neurologisk sykdom som medfører gjentatte angrep med symptomer og neurologiske utfall fra ulike deler av sentralnervesystemet (1). Sykdommen har en progressiv karakter, og fører til slutt til permanent funksjonshemming og død. Etiologien til MS er fortsatt ikke kjent, men forskning tyder på flere risikofaktorer som for eksempel; røyking, lav eksponering for sollys/lavt vitamin D-nivå, Epstein-Barr-virus og genetisk predisponering.

Vanlig diagnosetidspunkt er omkring 30 års alderen. MS er en sykdom med et uforutsigbart og varierende forløp. Omtrent 85 % av MS-pasientene har relapserende-remitterende MS (RRMS), som innebærer gjentatte angrep som går helt eller delvis tilbake. Disse angrepene varer i minst 24 timer med fravær av feber og infeksjoner, og oppstår i gjennomsnitt en eller to ganger i året der det assosieres med inflammasjon og utvikling av nye lesjoner. Etterhvert, ofte etter 15 - 20 år, vil mange med RRMS få en gradvis forverring med økende funksjonstap med eller uten angrep, dette kalles sekundær progressiv MS (SPMS). Per i dag finnes det ingen kliniske, immunologiske, patogenetiske eller MR- kriterier for overgangen fra RRMS til SPMS, noe som betyr at SPMS ofte blir diagnostisert i etterkant, basert på sykdomshistorien (2, 3). Når sykdommen går over i den progressive fasen reduseres inflammatorisk aktivitet. Begrepet relapserende MS (RMS) omfatter pasienter med enten RRMS, eller SPMS med angrep (4).

En liten gruppe (ca. 10 %) følger et forløp med gradvis forverring uten angrep. Dette kalles primær progressiv MS (PPMS). Diagnosen for PPMS stilles ut fra at det foreligger minst ett års sykehistorie med en progredierende utvikling av utfall fra sentralnervesystemet samt funn ved MR-undersøkelse og eventuelt analyser av ryggmargsvæske.

Det er høyere MS-insidens og prevalens hos kvinner enn hos menn. Sykdomsprevalens i Norge estimeres å være cirka 150-200 tilfeller per 100.000 innbyggere. Cirka 11 000 personer lever per i dag med påvist MS i Norge, og ca. 300- 400 nye personer får diagnosen hvert år (5-8).

Denne metodevurdering gjelder pasienter med høyaktiv RMS.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

MS er en alvorlig, kronisk nevrologisk sykdom som rammer sentralnervesystemet og som kan gi alvorlig funksjonssvikt og tap av leveår.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektivitet er dokumentert ved en kostnad-effekt analyse. Denne metodevurderingen er avgrenset til å vurdere om cladribin har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV HØYAKTIV RELAPSERENDE MULTIPPEL SKLEROSE

1.4.1 Behandling med cladribin

- **Indikasjon**
Behandling av voksne pasienter med høyaktiv relapserende multipel sklerose (MS) som er definert av kliniske funn eller bildediagnostiske funn.
- **Virkningsmekanisme**
Cladribin er et cytotoxisk legemiddel som hovedsakelig virker på lymfocytene. Disse immuncellene har en nøkkelrolle i den autoimmune inflammasjonen rettet mot myelin ved MS. Cladribin har lignende kjemisk struktur som purin, som er nødvendig for å lage DNA. Cladribin tas opp av celler i kroppen, særlig lymfocytter, og forstyrrer produksjonen av nytt DNA. Dette medfører celledød for lymfocytter og bremser sykdomsprogressjonen ved MS. Cladribin er fra før godkjent til behandling av noen typer leukemier.
- **Dosering**
Anbefalt kumulativ dose av cladribin er 3,5 mg/kg kroppsvekt i løpet av 2 år, administrert som én behandlingskur på 1,75 mg/kg per år. Hver behandlingskur består av 2 behandlingsuker, én i begynnelsen av den første måneden og én i begynnelsen av den andre måneden i samme behandlingsår. Hver behandlingssuke består av 4 eller 5 dager der pasienten mottar 10 mg eller 20 mg (én eller to tabletter) som en enkelt daglig dose, avhengig av kroppsvekten. Etter fullføring av de 2 behandlingssukene er det ikke nødvendig med ytterligere behandling med cladribin i år 3 og 4. Ny behandlingssopptatt etter år 4 har ikke blitt undersøkt.
- **Bivirkninger**
De mest klinisk relevante bivirkningene som ble rapportert for pasienter som fikk den anbefalte kumulative cladribindosen på 3,5 mg/kg over 2 år i kliniske studier var lymfopeni og herpes zoster. Forekomsten av herpes zoster var høyere i løpet av perioden med lymfopeni av grad 3 eller 4. Andre vanlige bivirkninger var oral herpes, redusert nøytrofiltall, utslett og alopesi. I kliniske studier og langtidsoppfølging av pasienter behandlet med en kumulativ dose på 3,5 mg/kg oral cladribin, ble tilfeller av malignitet observert oftere hos pasienter behandlet med cladribin (10 tilfeller i 3414 pasientår [0,29 tilfeller per 100 pasientår]) sammenlignet med pasienter som fikk placebo (3 tilfeller i 2022 pasientår [0,15 tilfeller per 100 pasientår])

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for cladribin (9).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer, sist oppdatert 30.05.2017, for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose (2). Behandlingsretningslinjer for MS er også beskrevet i Norsk MS-veileder (5). Målet med behandlingen av MS er å forbedre livskvaliteten, redusere varighet og hyppighet av sykdomsattakker og dermed potensielt hindre progressiv utvikling av funksjonssvikt. Tidlig diagnosestilling og tidlig igangsetting av sykdomsmodulerende (forebyggende) behandling er viktig for å begrense omfanget av permanent funksjonsnedsettelse.

I de nasjonale retningslinjene er høy-aktiv sykdom definert som sykdom hvor det foreligger ett eller flere attack siste år, samt en eller flere demografiske, kliniske eller MR-markører som kan indikere dårligere prognose. Slike faktorer kan eksempelvis være ung alder ved debut, frekvens eller alvorlighet av attack, restsymptomer etter attack, samt omfang av funn ved MR (antall, volum og områder av lesjoner, kontrastlesjoner, T1-hypodense-lesjoner ("black holes") eller tegn til atrofi) (2).

Det er LIS-avtale for sykdomsmodifiserende legemidler ved MS. LIS-MS spesialistgruppe har plassert følgende legemidler i kategori 3 (høyaktiv sykdom, infusjon og peroral behandling): alemtuzumab (Lemtrada), natalizumab (Tysabri), okrelizumab (Ocrevus) og cladribin (Mavenclad). Metodevurdering for okrelizumab pågår, og det er ikke besluttet om denne metoden kan tas i bruk eller ikke i spesialisthelsetjenesten.

De administrerende direktørene i helseregionene har vedtatt å benytte LIS-MS spesialistgruppens anbefalinger som instruks i egne helseforetak. Instruksen betyr at rimeligste alternativ skal velges blant de ulike behandlingsoalternativene.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over, mener Legemiddelverket mener at relevante komparatorer for denne metodevurderingen er alemtuzumab og natalizumab.

1.4.4 Behandling med alemtuzumab (Lemtrada)

- Indikasjon
Alemtuzumab er indisert hos voksne pasienter med RRMS med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn.
- Virkningsmekanisme
Alemtuzumab er et monoklonalt antistoff som bindes til proteinet CD52 på celleoverflaten til lymfocytter og som forårsaker celledød.
- Dosering
Anbefalt dose er 12 mg/dag administrert som intravenøs infusjon i 2 behandlingssykluser med 12 måneders mellomrom. I første behandlingssyklus administreres infusjonen i fem påfølgende dager, og i andre behandlingssyklus i tre påfølgende dager. Inntil 2 tilleggs-sykluser kan administreres ved behov, minst 12 måneder etter siste behandlingssyklus.

- **Bivirkninger**
De vanligste bivirkningene (hos ≥ 20 % av pasientene) var utslett, hodepine, feber og luftveisinfeksjoner. Alemtuzumab kan føre til antistoffdannelse og økt risiko for autoimmunmedierte lidelser som immunologisk trombocytopeni (ITP), thyreoideasykdommer eller i sjeldne tilfeller nefropatier, f.eks. antiglomerulær basalmembransykdom (anti-GBM-sykdom).

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for alemtuzumab (10).

1.4.5 Behandling med natalizumab (Tysabri)

- **Indikasjon**
Natalizumab er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi hos voksne med svært aktiv relapserende remitterende multippel sklerose for følgende pasientgrupper:
 - Pasienter med svært aktiv sykdom til tross for et fullstendig og adekvat behandlingsregime med minst én sykdomsmodifiserende behandling eller
 - Pasienter med raskt utviklende, alvorlig, relapserende remitterende multippel sklerose, definert ved to eller flere funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og med én eller flere gadoliniumladende lesjoner påvist ved MRI av hjernen eller en signifikant økning i T2 lesjonmengden sammenlignet med tidligere MRI av nyere dato.
- **Virkningsmekanisme**
Natalizumab er et monoklonalt antistoff som bindes til proteinet « $\alpha 4\beta 1$ integrin» på celleoverflaten til hvite blodceller. Dette hindrer de hvite blodcellene fra å bevege seg fra blodet og over i hjernevevet slik at inflammasjon og nerveskade forårsaket ved MS reduseres.
- **Dosering**
300 mg administreres ved intravenøs infusjon én gang hver 4. uke. Fortsatt behandling må revurderes nøye hos pasienter som ikke viser tegn på terapeutisk nytte av behandlingen etter 6 måneder. Fortsatt behandling etter >2 år bør kunne overveies etter revurdering av nytte-risikoforholdet.
- **Bivirkninger**
De hyppigst rapporterte bivirkningene inkluderer urinveisinfeksjoner, nasofaryngitt, utslett, hodepine, svimmelhet, kvalme, leddsmerter, feber og utmattelse. Natalizumab kan øke risikoen for infeksjoner, inkludert hjerneinfeksjonen progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), en potensielt dødelig infeksjon forårsaket av JC-viruset.

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for natalizumab (11).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Kladribin fikk markedsføringstillatelse i Europa 15-10-2017 til behandling av høyaktiv RMS. Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ved godkjenningen av kladribin er basert på en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie (CLARITY), se under.

Merck har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

2.1.1 Primærstudie

Tabell 1 Metode CLARITY

Design	Dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie. Pasientene ble randomisert 1:1:1 til å motta enten placebo, eller én av to kumulative doser kladribin
Pasientpopulasjon	N=1326, rekruttert fra 155 sentre i 32 land. Pasientene måtte ha diagnostisert RRMS, med minst ett angrep siste 12 måneder, og EDSS-skår ≤ 5.5
Intervensjon	To intervensjonsarmer: Kumulativ dose kladribin 5,25 mg/kg kroppsvekt, N=456: Pasientene mottok fire behandlingssykluser med kladribin, administrert daglig i de første fire eller fem dagene av hver 28-dagers behandlingssyklus. Etter 48 uker fikk pasientene to nye behandlingssykluser med kladribin. Kumulativ dose kladribin 3,5 mg/kg kroppsvekt, N=433: Pasientene mottok to behandlingssykluser med kladribin administrert daglig i de første fire eller fem dagene av hver 28-dagers behandlingssyklus, etterfulgt av to behandlingssykluser med placebo. Etter 48 uker fikk pasientene to nye behandlingssykluser med kladribin.
Komparator	Placebo administrert i hver behandlingssyklus som beskrevet over, N=437
Primære utfallsmål	Årlig angrepssyklus (ARR) etter 96 uker
Sekundære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> • Andel pasienter uten angrep ved uke 96 • Tid til vedvarende sykdomsprogresjon • Tid til første angrep • Andel pasienter som mottok redningsterapi med interferon beta-1a • Antall T1- og T2-lesjoner detektert med MRI per pasient etter 96 uker, inkludert antall nye lesjoner

Legemiddelverkets vurdering

CLARITY er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert internasjonal multisenterstudie. Utfallsmålene som er brukt er relevante og anerkjente for kliniske studier av legemidler rettet mot å modifisere det naturlige sykdomsforløpet ved MS. God randomiseringsprosedyre har sikret at behandlingssarmene er godt balansert mht. demografiske faktorer. Analyser av data fra studien er basert på den fulle intention-to-treat (ITT)-populasjonen, dvs. at alle randomiserte pasienter var inkludert i

analysen. For å sikre at studien opprettholdt dobbeltblinding, mottok alle pasienter det samme antallet tabletter, uavhengig av behandlingsarm. Vurdering av om kliniske hendelser kunne karakteriseres som attakker, ble gjort av en uavhengig blindet lege.

Legemiddelverket vurderer at CLARITY er egnet for denne metodevurderingen, men vil påpeke at relevant subgruppe – pasienter med høyaktiv RRMS - ble identifisert og analysert post hoc. Det ble vurdert som sannsynlig at pasienter med høyaktiv RRMS har en mer gunstig nytte-risikoprofil enn den fulle ITT-populasjonen.

2.1.2 Indirekte sammenligninger

Direkte sammenliknende studier mellom kladribin og andre godkjente sykdomsmodifiserende legemidler (DMT) til behandling av RRMS eller RMS er ikke funnet. Merck har derfor gjennomført et systematisk litteratursøk og en nettverksmetaanalyse for å analysere relativ effekt og sikkerhet av kladribin sammenlignet med andre DMT ved RRMS og høyaktiv RRMS.

Pasientpopulasjon, legemidler og utfallsmål i analysen er vist i tabellen under.

Tabell 2 Inklusjonskriterier for studieseleksjon

Pasienter	Voksne pasienter (≥ 18 år) med RRMS
Intervensjon	Kladribin Teriflunomid Glatirameracetat Fingolimod Alemtuzumab Dimetylfumarat Natalizumab Daklizumab Okrelizumab Interferon beta Peginterferon
Komparator	Alle inkluderte intervensjoner Placebo Støttebehandling (best supportive care)
Utfallsmål	Årlig attackrate (ARR) Sykdomsprogresjon (confirmed disease progression, CDP) Andel pasienter som er attackfrie ved 12 måneder og 24 måneder Andel pasienter uten tegn på sykdomsaktivitet ved 24 måneder (no evidence of disease activity, NEDA) Bivirkninger Frafall Helserelatert livskvalitet (EQ-5D)
Studiedesign	RCT

Totalt 13 060 artikler publisert fram til 4. januar 2017 ble identifisert og screenet. Av disse ble 44 studier inkludert i analysen.

Effektanalysene er gjort på ITT-populasjonen i de inkluderte studiene, og på subgruppen med høyaktiv sykdom. Resultater er presentert i kapittel 3.4.1.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har vurdert innsendt nettverksmetaanalyse etter ISPOR guidelines og PRISMA extension statement, se Vedlegg 1 Vurdering av nettverksmetaanalyse.

Oppsummert vurderer Legemiddelverket at pasientpopulasjon, inkluderte legemidler og utfallsmål er relevante for denne metodevurderingen og at evidensgrunnlaget er godt dokumentert.

Det er imidlertid begrensninger ved analysen. De inkluderte studiene ble utført over en 30-årsperiode (fra 1987 til 2017) og i denne perioden har behandlingsalgoritmen og diagnosekriteriene for RRMS endret seg. Studiene varierte også når det gjaldt studiekarakteristika (diagnostiske kriterier, studiefase, blinding), inkluderte pasienter (attakker tidligere år, sykdomsvarighet, tidligere behandlet vs. behandlingsnaiv) og definisjon av utfallsmål. Kladribin-studien CLARITY har brukt en annen definisjon av angrep og sykdomsprogresjon enn studier av de andre legemidlene i analysen. Definisjonen av høyaktiv sykdom varierte også mellom studiene, noe som påvirker resultatene av subgruppeanalysene.

Nettverksmetaanalysen gir derfor ikke entydig svar på relativ effekt og sikkerhet av kladribin sammenlignet med andre DMT til behandling av RMS. Spredningsmålene er vide, og overlapper mellom behandlingene. Legemiddelverket vurderer likevel at analysen er tilstrekkelig for å anta at kladribin ikke har vesentlig forskjellig effekt og sikkerhet sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab.

2.1.3 Pågående studier

Planlagte studier der inklusjon av pasienter ikke har startet:

- Evaluation of the Onset of Action in Highly Active Multiple Sclerosis (MS) (NCT03364036)
- Evaluation of Quality of Life (QoL) in Subjects With Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis (MS) – CLARIFY MS (NCT03369665)

Pågående studie der pasienter allerede er inkludert:

- Prospective observational Long-term Safety Registry of Multiple Sclerosis Patients Who Have Participated in Cladribine Clinical Trials (PREMIERE) Patients - Sikkerhetsregister

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Norske MS-pasienters alder ved diagnosetidspunktet er i gjennomsnitt ca. 35 år, og omtrent dobbelt så mange kvinner som menn får diagnosen. Når diagnosen er stilt, vil vanligvis behandling med DMT påbegynnes i løpet av få måneder (12).

Innsendt klinisk dokumentasjon

Populasjonen i CLARITY var i gjennomsnitt 37,9–39,1 år gamle avhengig av behandlingsarm, og omtrent 2/3 var kvinner. Pasientene hadde i gjennomsnitt levd med diagnosen i 7,9–9,3 år, og 26,1–32,5% var tidligere behandlet med DMT. Baselinekarakteristika for pasientpopulasjonen er vist i Tabell 3.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 3: Baselinekarakteristika for populasjonen i CLARITY (13)

Variable	Placebo (N=437)	Cladribine	
		3.5 mg/kg (N=433)	5.25 mg/kg (N=456)
Age — yr			
Mean	38.7±9.9	37.9±10.3	39.1±9.9
Range	18–64	18–65	18–65
Female sex — no. (%)	288 (65.9)	298 (68.8)	312 (68.4)
Mean weight — kg	70.3±15.4	68.1±14.6	69.3±14.8
Race — no. (%)†			
White	429 (98.2)	425 (98.2)	446 (97.8)
Black	1 (0.2)	2 (0.5)	4 (0.9)
Other	7 (1.6)	6 (1.4)	6 (1.3)
Previous therapy with any disease-modifying drug — no. (%)‡	142 (32.5)	113 (26.1)	147 (32.2)
Disease duration from first onset — yr			
Mean	8.9±7.4	7.9±7.2§	9.3±7.6
Range	0.4–39.5	0.3–42.3	0.4–35.2
EDSS score¶			
0 — no. (%)	13 (3.0)	12 (2.8)	11 (2.4)
1 — no. (%)	70 (16.0)	75 (17.3)	80 (17.5)
2 — no. (%)	127 (29.1)	133 (30.7)	119 (26.1)
3 — no. (%)	96 (22.0)	108 (24.9)	108 (23.7)
4 — no. (%)	83 (19.0)	71 (16.4)	84 (18.4)
≥5 — no. (%)	48 (11.0)	34 (7.9)	54 (11.8)
Mean score	2.9±1.3	2.8±1.2	3.0±1.4
Gadolinium-enhancing T ₁ -weighted lesions			
Patients with lesions — no. (%)	128 (29.3)	138 (31.9)	147 (32.2)
Mean no. of lesions	0.8±2.1	1.0±2.7	1.0±2.3
Mean volume of T ₂ -weighted lesions — mm ³	14,287.6±13,104.8	14,828.0±16,266.8	17,202.1±17,467.7

* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding.

† Race was determined by the investigators.

‡ The most commonly used drugs were intramuscular interferon beta-1a (Avonex, 11.2% of patients), subcutaneous interferon beta-1b (Betaseron, 10.6% of patients), subcutaneous interferon beta-1a (Rebif, 9.4% of patients), and subcutaneous glatiramer acetate (Copaxone, 6.5% of patients).

§ P=0.005 for the overall comparison among the three groups.

¶ Scores on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) range from 0 to 10, with higher scores indicating a greater degree of disability.

|| All imaging findings were based on all images that could be evaluated.

Nettverksmetaanalysen inkluderte studier med voksne pasienter (≥ 18 år) med RRMS eller der ≥ 80 % av studiepopulasjonen hadde RRMS. De fleste av studiene hadde rekruttert pasienter med en EDSS-skår ≤ 6 ved baseline som hadde hatt minst ett angrep siste år, eller 2 angrep siste 2 år. Baseline demografiske karakteristika var generelt sammenlignbar mellom studiene med unntak av sykdomsvarighet ved baseline som varierte fra 1,2 til 9,1 år. Pasientene i de inkluderte studiene hadde median alder rundt 35 år og flertallet var kvinner.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientpopulasjonen var godt balansert mellom de ulike behandlingsgruppene i CLARITY, og var generelt lik den som kan forventes i norsk klinisk praksis, både med hensyn på alder, tid siden diagnose og grad av uførhet målt ved EDSS-skår². For å bli inkludert i studien ble MS-diagnosen stilt etter McDonald's-kriteriene fra 2005 (14). Disse kriteriene har blitt revidert i senere år (15), så det er tenkelig at noen pasienter som i dag ville vært aktuelle for legemiddelbehandling i Norge er ekskludert fra studien. Indikasjonen til kladribin er imidlertid avgrenset til pasienter med høyaktiv sykdom. Legemiddelverket vurderer derfor at disse endringene i diagnosekriteriene ikke vil ha betydning for overførbareheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis.

Høyaktiv sykdom (HDA) var ikke et inklusjonskriterium i CLARITY, og resultatene i denne populasjonen ble undersøkt *post hoc*, da det ble vurdert som sannsynlig at denne populasjonen hadde en mer gunstig nytte-risikoprofil ved behandling med kladribin enn den totale MS-populasjonen. HDA ble da definert som pasienter med enten minst ett angrep siste år under behandling med DMT samt minst én T1 Gd+-lesjon eller ni T2-lesjoner, ELLER to eller flere angrep siste år med eller uten behandling med DMT.

Definisjonen av HDA som benyttes i norsk klinisk praksis (kapittel 1.4.2) er noe videre enn den som ble benyttet i *post hoc*-analysen av studien, med en større grad av subjektive vurderinger fra behandlende lege. Det er derfor sannsynlig at noen pasienter som klassifiseres som HDA i norsk klinisk praksis kan falle utenfor HDA-subgruppene i CLARITY-analysen.

I nettverksmetaanalysen er effektanalysene gjort på ITT-populasjonen i de inkluderte studiene, og på subgruppen med HDA. HDA var definert som i CLARITY-*post hoc*-analysen, se Vedlegg 1 Vurdering av nettverksmetaanalyse.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I henhold til godkjent preparatomtale (9) skal kladribin gis som en kumulativ dose på 3,5 mg/kg kroppsvekt i løpet av to år, administrert som én behandlingskur på 1,75 mg/kg per år. Hver behandlingskur består av to behandlingsuker, én i begynnelsen av den første måneden og én i begynnelsen av den andre måneden i samme behandlingsår.

Ifølge norske retningslinjer bør behandling med DMT fortsette så lenge pasienten er klinisk stabil (16).

² EDSS-skår: et mål på pasientens grad av uførhet ved MS. EDSS måler grad av uførhet i 8 funksjonelle systemer, og gir en skår fra 0 (ingen uførhet) til 10 (død som følge av MS).

Innsendt klinisk dokumentasjon

I CLARITY var det to intervensjonsarmer, hvor pasientene fikk enten kladribin med kumulativ dose 3,5 mg/kg eller 5,25 mg/kg i løpet av omtrent to år (96 uker). Kladribin 5,25 mg/kg viste en høyere forekomst av alvorlig lymfopeni og ikke noen klinisk relevant fordel sammenlignet med 3,5 mg/kg. Kladribin 3,5 mg/kg ble derfor godkjent dosering i preparatomtalen. Pasienter som fullførte CLARITY fikk mulighet til å delta i oppfølgingsstudien CLARITY-EXT (17).

I nettverksmetaanalysen er kladribin 3,5 mg/kg benyttet som intervensjon.

Legemiddelverkets vurdering

I den innsendte dokumentasjonen ble kladribin brukt i henhold til godkjent preparatomtale, og forventet klinisk praksis. Ettersom det i CLARITY-EXT ikke ble vist noen ytterligere klinisk relevant effekt ved å dosere kladribin i tredje og fjerde behandlingsår, er slik bruk ikke vurdert i denne metodevurderingen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I LIS-avtalen for 2018 er DMT til behandling av MS kategorisert i tre grupper, avhengig av sykdomsaktivitet og administrasjonsform (18). I kategori 3 (høyaktiv sykdom, infusjon og peroral behandling) er det i dag to legemidler – alemtuzumab og natalizumab – som er henholdsvis første- og andrevalg. Behandlende lege skal i utgangspunktet velge det rimeligste alternativet i den aktuelle legemiddelkategorien, men kan avvike fra denne rangeringen dersom medisinske årsaker taler for det.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I CLARITY ble kladribin sammenlignet med placebo. I nettverksmetaanalysen er alle godkjente DMT til behandling av RRMS inkludert, herunder alemtuzumab og natalizumab.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at ettersom kladribin er plassert i kategori 3 i LIS-anbudet, er de to legemidlene som befinner seg i denne kategorien – alemtuzumab og natalizumab – de behandlingsoalternativene som i størst grad vil fortrenkes ved å innføre kladribin i behandlingstilbudet. Nettverksmetaanalysen muliggjør en indirekte sammenligning mellom kladribin og disse to.

Okrelizumab (Ocrevus) fikk markedsføringstillatelse i Europa i januar 2018, og kan også være aktuell for denne pasientpopulasjonen. Metodevurdering for okrelizumab pågår, og det er ikke besluttet om denne metoden kan tas i bruk eller ikke i spesialisthelsetjenesten. Okrelizumab er derfor ikke vurdert som aktuell komparator i metodevurderingen av kladribin.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

De viktigste resultatene fra CLARITY-studien og nettverksmetaanalysen er gjengitt under.

Primært utfallsmål i CLARITY: årlig attackrate (ARR)

Det primære utfallsmålet i CLARITY-studien var årlig attackrate (annualized relapse rate – ARR), definert som gjennomsnittlig antall angrep pasientene opplevde per år i løpet av studieperioden. I studien ble et angrep definert som en økning i 2 poeng i minst ett funksjonelt system i EDSS, eller en økning i 1 poeng i minst to funksjonelle systemer som varte i minst 2 timer, som skjedde uten feber og som kom etter minst 30 dager med klinisk stabilitet eller forbedring. Alle mistenkte angrep ble evaluert av en uavhengig blindet lege, som vurderte om en klinisk hendelse oppfylte kriteriene for angrep.

ARR for cladribin 3,5 mg/kg og 5,25 mg/kg var statistisk signifikant lavere enn for placebo for ITT-populasjonen (Tabell 4).

Tabell 4: Årlig attackrate ved 96 uker i CLARITY-studien (13)

End Point	Placebo (N = 437)	Cladribine	
		3.5 mg/kg (N = 433)	5.25 mg/kg (N = 456)
Relapse rate (primary end point)			
Annualized relapse rate (95% CI)	0.33 (0.29–0.38)	0.14 (0.12–0.17)	0.15 (0.12–0.17)
Relative reduction in annualized relapse rate for cladribine vs. placebo — %†		57.6	54.5
P value‡		<0.001	<0.001

Sekundært utfallsmål i CLARITY: Andel angrepfrie pasienter ved 96 uker

Et av de viktigste sekundære utfallsmålene var andelen pasienter som ikke opplevde angrep i løpet av studieperioden på 96 uker. Andelen angrepfrie pasienter etter 96 uker var signifikant lavere for cladribin 3,5 mg/kg og 5,25 mg/kg sammenlignet med placebo for ITT-populasjonen (Tabell 5).

Tabell 5: Andel angrepfrie pasienter ved 96 uker i CLARITY-studien (13)

Relapse-free rate			
Patients without relapse — no. (%)	266 (60.9)	345 (79.7)	360 (78.9)
Odds ratio for cladribine vs. placebo (95% CI)§		2.53 (1.87–3.43)	2.43 (1.81–3.27)
P value¶		<0.001	<0.001

Sekundære utfallsmål i CLARITY: Tid til 3 måneder med vedvarende forverring i EDSS-skår og andel pasienter uten 3 måneder vedvarende forverring i EDSS-skår

To sekundære utfallsmål ble brukt for å måle forverring i uførhet etter EDSS-skalaen. I CLARITY var definisjonen på forverring en økning i EDSS-skår på minst 1 poeng, eller 1,5 poeng hvis baseline-skår for pasienten var 0, som vedvarte i minst 3 måneder. Tid til 3 måneders vedvarende forverring var signifikant lengre for begge kladribingrubbene sammenlignet med placebo, og andel pasienter uten 3 måneders vedvarende forverring var signifikant høyere for kladribingrubbene sammenlignet med placebo for ITT-populasjonen (Tabell 6)

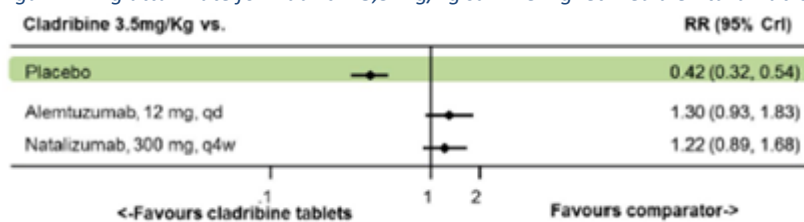
Tabell 6: Tid til 3 måneder med vedvarende forverring i EDSS-skår og andel pasienter uten 3 måneder vedvarende forverring i EDSS-skår (13)

Time to 3-mo sustained change in EDSS score			
10th Percentile of time to event — mo**	10.8	13.6	13.6
Hazard ratio for cladribine vs. placebo (95% CI)††		0.67 (0.48–0.93)	0.69 (0.49–0.96)
P value††		0.02	0.03
Patients without a 3-mo sustained change in EDSS score			
Patients with no change — no. (%)	347 (79.4)	371 (85.7)	387 (84.9)
Odds ratio for cladribine vs. placebo (95% CI)‡		1.55 (1.09–2.22)	1.46 (1.03–2.07)
P value¶		0.02	0.03

Resultater fra nettverksmetaanalysen

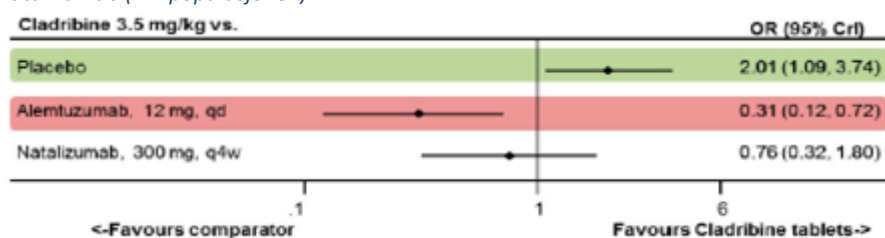
Resultatene fra den indirekte sammenligningen av **ARR** i ITT-populasjonen, viser at alemtuzumab og natalizumab er numerisk bedre enn kladribin, men forskjellen er ikke statistisk signifikant (Figur 1).

Figur 1: Årlig attackrate for kladribin 3,5 mg/kg sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab (ITT-populasjonen)



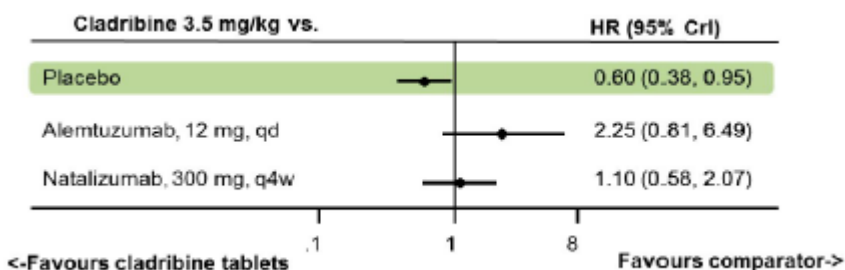
Resultatene fra den indirekte sammenligningen av andel pasienter i ITT-populasjonen som er **attakkfrie etter 12 måneder** viser en statistisk signifikant bedre effekt med alemtuzumab sammenlignet med kladribin, mens andelen attakkfrie pasienter er generelt lik mellom kladribin og natalizumab (Figur 2).

Figur 2: Andel pasienter som er attakkfrie etter 12 måneder for kladribin 3,5 mg/kg sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab (ITT-populasjonen)



Resultater fra den indirekte sammenligningen av andel pasienter med **3 måneders vedvarende forverring i EDSS-skår** etter 24 måneder i ITT-populasjonen viser at alemtuzumab er numerisk bedre enn kladribin, men forskjellen er ikke statistisk signifikant. Det var ingen forskjell i effekt mellom natalizumab og kladribin (Figur 3).

Figur 3: 3 måneders vedvarende forverring i EDSS-skår etter 24 måneder for kladribin 3,5 mg/kg sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab (ITT-populasjonen)



I nettverksmetanalysen er det også gjort indirekte sammenligninger for HDA-subgruppen. Analysene viser ingen statistisk signifikante forskjeller mellom kladribin og natalizumab eller alemtuzumab for utfallsmålene ARR, 3 måneders vedvarende forverring etter EDSS-skår (kladribin kun sammenlignet med natalizumab), og 6 måneders vedvarende forverring etter EDSS-skår (kladribin kun sammenlignet med alemtuzumab).

Legemiddelverkets vurdering

Kladribin har i CLARITY-studien vist signifikant bedre effekt enn placebo på attakkreduksjon og bremsing av sykdomsprogresjon. De viktigste utfallsmålene som ble benyttet er relevante og anerkjente i kliniske studier av DMT ved MS (4).

Langtidseffekten av kladribin ble evaluert i en oppfølgingsstudie, CLARITY-EXT. Denne studien demonstrerte at effekten av kladribin, både på attakkreduksjon og bremsing av sykdomsprogresjon, vedvarte i 4 år etter behandlingsstart – uavhengig av om pasienten fortsatte behandling med kladribin i år

3 og 4 eller stoppet etter år 2 (17). Det foreligger per i dag ingen data for om effekten av kladribin vedvarer utover år 4, og effekten av ny behandlingsoppstart etter år 4 er heller ikke undersøkt (9).

Resultater fra nettverksmetaanalysen, for både ITT-populasjonen og HDA-populasjonen, har ikke vist at kladribin har vesentlig forskjellig effekt sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab. Det er begrensninger ved analysen. De inkluderte studiene ble utført over en 30-årsperiode (fra 1987 til 2017) og i denne perioden har behandlingsalgoritmen og diagnosekriteriene for RRMS endret seg. Studiene varierte også når det gjaldt studiekarakteristika, inkluderte pasienter og definisjon av utfallsmål. Kladribin-studien CLARITY har brukt en annen definisjon av attack og sykdomsprogresjon enn studier av de andre legemidlene i analysen. Subgruppeanalysen for HDA-populasjonen må også tolkes med forsiktighet. Færre studier er med i nettverket, og resultatene er mindre robuste. Definisjonen av HDA varierte mellom studiene og det mangler data på baselinekarakteristika for subgruppene slik at en vurdering av potensielle effektmodifiserende faktorer ikke er mulig (se vedlegg 1).

Definisjonen av HDA er noe videre og mer subjektiv i norsk klinisk praksis enn den som ble benyttet i *post hoc*-analysen av CLARITY og i nettverksmetaanalysen. Legemiddelverket mener derfor det er sannsynlig at noen pasienter som ville blitt klassifisert å ha HDA i norsk klinisk praksis, ikke er inkludert i nettverksmetaanalysen for HDA-populasjonen, men inngår i analysen av ITT-populasjonen. Legemiddelverket mener i så måte at det er akseptabelt å anta at resultatene for ITT-populasjonen kan generaliseres til å også gjelde HDA-pasienter i norsk klinisk praksis.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

De hyppigst rapporterte bivirkningene blant pasientene som ble behandlet med kladribin i CLARITY var hodepine, lymfopeni, nasofaryngitt, infeksjon i øvre luftveier og kvalme (Tabell 7). De fleste bivirkningene var hovedsakelig milde til moderate i alvorlighetsgrad. Aktivisering av latent herpes zoster forekom i 20 av pasientene som ble behandlet med kladribin. Én pasient opplevde reaktivering av latent tuberkulose under behandling og døde. Totalt 10 (1,1 %) pasienter i kladribingruppene utviklet neoplasmer i løpet av studieperioden, mot 0 pasienter i placebogruppen. Andelen pasienter som trakk seg fra studien som følge av bivirkninger var 3,5 %, 7,9 % og 2,1 % i henholdsvis kladribin 3,5 mg/kg, kladribin 5,25 mg/kg og placebogruppen.

Tabell 7: Bivirkninger i CLARITY-studien (13)

Adverse Event	Placebo (N=435)	Cladribine		
		3.5 mg/kg (N=430)	5.25 mg/kg (N=454)	Combined Doses (N=884)
Any adverse event — no. of patients (%)	319 (73.3)	347 (80.7)	381 (83.9)	728 (82.4)
Most common adverse events — no. of patients (%) [*]				
Headache	75 (17.2)	104 (24.2)	94 (20.7)	198 (22.4)
Lymphocytopenia	8 (1.8)	93 (21.6)	143 (31.5)	236 (26.7)
Nasopharyngitis	56 (12.9)	62 (14.4)	58 (12.8)	120 (13.6)
Upper respiratory tract infection	42 (9.7)	54 (12.6)	52 (11.5)	106 (12.0)
Nausea	39 (9.0)	43 (10.0)	50 (11.0)	93 (10.5)
Ratio of mild-to-moderate events to severe events [*]				
Headache	186:3	258:6	260:5	518:11
Lymphocytopenia	11:0	118:5	180:15	298:20
Nasopharyngitis	95:0	107:0	91:0	198:0
Upper respiratory tract infection	80:0	118:0	99:1	217:1
Nausea	48:1	73:1	68:1	141:2
Any serious adverse event — no. of patients (%)	28 (6.4)	36 (8.4)	41 (9.0)	77 (8.7)
Infections and infestations [†]	7 (1.6)	10 (2.3)	13 (2.9)	23 (2.6)
Neoplasms (benign, malignant, and unspecified) [‡]	0	6 (1.4)	4 (0.9)	10 (1.1)
Death [§]	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)	4 (0.5)

^{*} Listed are preferred terms from the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) for symptoms that were reported by at least 10% of the patients in any group. Investigators rated the severity of the event according to the following definitions: mild (the event or symptom is easily tolerated); moderate (the event or symptom interferes with or reduces the usual level of activity); and severe (the event or symptom causes substantial impairment of functioning, reduces the usual level of activity, or endangers the patient's life).

[†] This category, which is listed as a system organ class in MedDRA, includes three patients with herpes zoster among those receiving cladribine: one in the 3.5-mg group and two in the 5.25-mg group.

[‡] This MedDRA system organ class includes five patients with benign uterine leiomyoma and one each of stage 0 cervical in situ carcinoma (considered precancerous), melanoma, ovarian carcinoma, pancreatic carcinoma, and myelodysplastic syndrome; the last was probably reactive bone marrow changes caused by tuberculosis infection and not true myelodysplasia (for details, see the Supplementary Appendix).

[§] Four deaths occurred during the study and two after patients withdrew from the study. Causes of death were suicide and hemorrhagic stroke (in the placebo group), acute myocardial infarction and metastatic pancreatic carcinoma (in the cladribine 3.5-mg group), and drowning and cardiopulmonary arrest considered secondary to exacerbation of latent tuberculosis (in the cladribine 5.25-mg group).

Resultater fra nettverksmetaanalysen viser at risikoen for å oppleve bivirkninger (uansett type) er numerisk høyere for alemtuzumab sammenlignet med cladribin, og numerisk lavere for natalizumab. Likevel er ikke disse forskjellene statistisk signifikant. Sannsynligheten for å oppleve *alvorlige* bivirkninger (uansett type) er numerisk høyere for cladribin sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab, men denne forskjellen er heller ikke vist å være statistisk signifikant. Risikoen for infeksjoner er omtrent tilsvarende for alle tre behandlingsalternativer, og risikoen for lymfopeni er omtrent tilsvarende for cladribin og alemtuzumab, mens dette ikke er en rapportert bivirkning for natalizumab. Andelen pasienter som avsluttet behandling som følge av bivirkninger var generelt lik for cladribin, alemtuzumab og natalizumab.

Legemiddelverkets vurdering

Bivirkningene som ble rapportert i CLARITY var hovedsakelig av mild til moderat art. Ettersom lymfopeni er en vanlig bivirkning ved behandling med kladribin skal lymfocytallet være normalt før behandlingsstart i år 1, og skal ha normalisert seg før ny behandling i år 2. Lymfocytallet skal i tillegg monitoreres 2 og 6 måneder etter behandlingsstart i hvert behandlingsår. For å unngå aktivering av latente infeksjoner bør pasienten screenes for spesielt tuberkulose og hepatitt B og C før oppstart av behandling (9).

I CLARITY-studien ble det observert en tendens til økt forekomst av malignitet i studiepopulasjonen som ble behandlet med kladribin. En uavhengig metaanalyse av risiko for malignitet ved bruk av kladribin sammenlignet med andre DMT til behandling av MS, fant imidlertid ingen statistisk signifikant økning i risikoen, men poengterte at en økning i risiko ikke kan utelukkes og at mer langtidsdata behøves for å fastslå dette med sikkerhet (19).

I nettverks metaanalysen er sammenligning av bivirkninger begrenset av ulik rapportering av bivirkninger mellom studiene, og forskjeller i hvilke spesifikke bivirkninger som er forbundet med de enkelte DMT. Legemiddelverket vurderer at frafall på grunn av bivirkninger («treatment discontinuation due to AEs») er et relevant mål for å sammenligne bivirkningsbyrden for kladribin med andre DMT. Det var ingen signifikant forskjell mellom kladribin og alemtuzumab eller natalizumab for dette utfallsmålet.

3.4.3 Helsenytte/helsetap Innsendt klinisk dokumentasjon

I CLARITY er helserelatert livskvalitet et tertiært utfallsmål. Resultater er ikke rapportert i innsendt dokumentasjon. Helserelatert livskvalitet (EQ-5D) er også et utfallsmål i nettverksmetaanalysen.

Legemiddelverkets vurdering

Analysene av helserelatert livskvalitet (EQ-5D) fra nettverksmetaanalysen er ikke vurdert nærmere av Legemiddelverket. Få studier er med i nettverket, og resultatene er mindre robuste. Alemtuzumab og natalizumab, som er relevante komparatorer i denne metodevurderingen, var ikke med i nettverket.

4 LIS-ANBUD

Legemiddelverket vurderer at resultater fra nettverksmetaanalysen ikke har vist at kladribin har vesentlig forskjellig effekt og sikkerhet sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab.

På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket at kladribin kan inngå i LIS-anbud for MS på like vilkår som alemtuzumab og natalizumab, dvs. til behandling av RMS hos pasienter med høyaktiv sykdom (kategori 3).

Merck Norge har levert LIS-tilbud på kladribin for perioden 01.03.2018 – 28.02.2019.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

DMT ved MS inngår i LIS-anbud, og årlig omsetning er om lag 850 millioner kroner. Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av vekst i antall pasienter med MS som får behandling med DMT, samt LIS-anbudspriser og –anbefalinger.

Det antas at innføring av kladribin ikke vil utvide bruken av DMT ved MS, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Siden LIS-avtalen legger til grunn at rimeligste alternativ skal velges, vil innføring av kladribin ikke ha budsjettkonsekvenser av betydning.

Statens legemiddelverk, 08-03-2018

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Morten Søndena
David Mwaura
Kirsti Hjelme

saksutredere

REFERANSER

1. Norsk legemiddelhåndbok. Multippel sklerose 2016 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/9813/?ids=9814#i9814>].
2. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose 2017 [Available from: [https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/multippel-sklerose/seksjon?Tittel=sykdomsmodulerende-behandling-av-aktiv-1338#pasienter-med-aktiv-inflammatorisk-multippel-sklerose-\(ms\),-definert-som-nylig-klinisk-attakk-eller-p%C3%A5visning-av-nye-lesjoner-ved-mr,-b%C3%B8r-tilbys-sykdomsmodulerende-legemiddelbehandling](https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/multippel-sklerose/seksjon?Tittel=sykdomsmodulerende-behandling-av-aktiv-1338#pasienter-med-aktiv-inflammatorisk-multippel-sklerose-(ms),-definert-som-nylig-klinisk-attakk-eller-p%C3%A5visning-av-nye-lesjoner-ved-mr,-b%C3%B8r-tilbys-sykdomsmodulerende-legemiddelbehandling)].
3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
4. European medicines agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 2015.
5. Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose (MS) i samarbeid med MS-forbundet. Norsk MS-veileder 2017 [Available from: <https://helse-bergen.no/norsk-ms-veileder>].
6. Simpson Jr S, Taylor BV. The Scandinavian paradox revisited: Editorial comment on Berg-Hansen et al. 'High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway'. Sage Publications Sage UK: London, England; 2014.
7. Swank RL, Lerstad O, Strøm A, Backer J. Multiple sclerosis in rural Norway: its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *New England Journal of Medicine*. 1952;246(19):721-8.
8. Berg-Hansen P, Moen S, Harbo H, Celius E. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(13):1780-2.
9. European Medicines Agency. Mavenclad - Preparatomtale. 2017.
10. European medicines agency. Preparatomtale (SPC) Lemtrada,.
11. European medicines agency. Preparatomtale (SPC) Tysabri,.
12. Aarseth JH, Smedal, T., Skår, A. B. Norsk Multippel Sklerose Register & Biobank - Årsrapport 2016 med plan for forbedringstiltak for 2017. 2017.
13. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416-26.
14. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005;58(6):840-6.
15. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
16. Helsedirektoratet. Multippel sklerose - Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose. 2017.

17. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. 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*. 2017;1352458517727603.
18. Sykehusinnkjøp. LIS-avtale 1805 MS for immunmodulerende (sykdomsmodifiserende) medikamenter med indikasjonen multipel sklerose (MS). 2018.
19. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(6):e158.
20. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value in Health*. 2014;17(2):157-73.
21. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Annals of internal medicine*. 2015;162(11):777-84.

VEDLEGG 1 VURDERING AV NETTVERKSMETAANALYSE

Relevans og troverdighet av innsendt nettverksmetaanalyse er vurdert etter ISPOR guidelines (20) og PRISMA extension statement (21).

RELEVANS

Pasienter

Analysen inkluderte studier med voksne pasienter (≥ 18 år) med RRMS eller der ≥ 80 % av studiepopulasjonen hadde RRMS. Studier som inkluderte > 20 % pasienter med PMS (progressiv MS), CIS (clinically isolated syndrome), SPMS (sekundær progressiv MS) eller barn/ungdom er ekskludert.

De fleste av studiene hadde rekruttert pasienter med en EDSS-skår ≤ 6 ved baseline som hadde hatt minst ett angrep siste år, eller 2 angrep siste 2 år. Baseline karakteristika var generelt sammenlignbar mellom studiene med unntak av sykdomsvarighet ved baseline som varierte fra 1,2 til 9,1 år. Pasientene i de inkluderte studiene hadde median alder rundt 35 år og flertallet var kvinner.

Effektanalysene er gjort på ITT-populasjonen i de inkluderte studiene, og på subgruppen med høyaktiv sykdom (HDA). ITT-populasjonen var i studiene vanligvis definert som alle pasienter med ≥ 1 angrep siste år eller ≥ 2 angrep siste to år.

Subgruppen med høyaktiv sykdom var definert som:

- a) pasienter med ≥ 1 angrep og ≥ 1 T1 Gd+lesjon eller ≥ 9 T2-lesjoner siste år under behandling med DMT, eller
- b) pasienter med ≥ 2 angrep siste år med eller uten behandling med DMT

Legemiddelverkets vurdering:

Populasjonene i studiene som inngår i analysen er relevant.

Definisjonen av høyaktiv sykdom varierte mellom studiene. I CLARITY ble pasienter ansett å ha høyaktiv sykdom hvis de oppfylte enten definisjon a) eller b) over. Ingen av de andre studiene rapporterte en kombinasjon av definisjon a) eller b). Subgruppen med høyaktiv sykdom i CLARITY er derfor en bred subgruppe sammenlignet med subgruppene som er rapportert for komparatorene.

Intervensjoner

Legemidler som er godkjent av EMA til behandling av RRMS er inkludert. Dette er følgende legemidler: cladribin, teriflunomid, glatirameracetat, fingolimod, alemtuzumab, dimetylfumarat, natalizumab, daklizumab, okrelizumab, interferon beta og peginterferon. Studier som sammenlignet disse legemidlene med hverandre, med placebo eller med støttebehandling (best supportive care) er inkludert. Inklusjon er også avgrenset til studier der godkjente doseringer av legemidlene er brukt. Legemidler som brukes off-label til behandling av MS (eks. rituksimab) er ekskludert, samt studier med kombinasjonsterapi.

Legemiddelverkets vurdering:

Alle godkjente legemidler som er relevante å bruke til behandling av RRMS i Norge er inkludert i analysen, herunder alemtuzumab og natalizumab, som er de mest relevante komparatorene for denne metodevurderingen.

Utfallsmål

Følgende utfallsmål er analysert:

- Årlig attackrate (ARR)
- Sykdomsprogresjon (confirmed disease progression, CDP):
 - CDP i 3 måneder ved 24 måneder (CDP3M)
 - CDP i 6 måneder ved 24 måneder (CDP6M)
- Andel pasienter som er attackfrie ved 12 måneder og 24 måneder
- Andel pasienter uten tegn på sykdomsaktivitet ved 24 måneder (no evidence of disease activity, NEDA)
- Bivirkninger
- Frafall
- Helsereelatert livskvalitet (EQ-5D)

ARR var definert som gjennomsnittlig antall bekreftede attack per pasient, justert for oppfølgingstid i studien for å beregne årlig rate. Definisjonen av attack og CDP som ble rapportert i de individuelle studiene ble akseptert i analysene.

Legemiddelverkets vurdering:

Utfallsmålene for effekt er kjente og vanlig brukte i studier av MS. Det er laget separate nettverksmetaanalyser for de ulike utfallsmålene.

Definisjonen av utfallsmålene attack og sykdomsprogresjon var forskjellig i CLARITY og de andre inkluderte studiene. Attack var vanligvis definert som nye eller forverrede symptomer som varte i mer enn 24 timer og som skjedde uten feber eller infeksjon. I CLARITY var definisjonen av attack i tillegg basert på EDSS. For sykdomsprogresjon var det forskjell i definisjonen hvis baseline-EDSS-skår var $\geq 5,0$. I CLARITY ble sykdomsprogresjon definert som $\geq 0,5$ poeng økning i EDSS, mens de andre studiene brukte ≥ 1 poeng økning i EDSS. Utfallsmålene er i hovedsak sammenlignbare mellom studiene, men det kan ikke utelukkes at forskjellen kan påvirke effektsammenligningen.

Det er positivt at utfallsmål for sikkerhet og helsereelatert livskvalitet er inkludert. Hvordan bivirkninger ble rapportert, varierte imidlertid mellom studiene og medførte heterogenitet og potensiell bias i analysene. Eksempelvis varierte det om MS-attack ble inkludert som en bivirkning eller ikke. Hvilke spesifikke bivirkninger som er forbundet med de enkelte DMT varierer også, og gjør en sammenligning vanskelig. Av de ulike utfallsmål for tolerabilitet og sikkerhet som ble analysert, vurderer Legemiddelverket at frafall på grunn av bivirkninger («treatment discontinuation due to AEs») er et relevant mål for å sammenligne bivirkningsbyrden for cladribin med øvrige DMT. Analysene av helsereelatert livskvalitet (EQ-5D) er ikke vurdert nærmere av Legemiddelverket. Få studier er med i nettverket, og resultatene er mindre robuste. Alemtuzumab og natalizumab, som er relevante komparatorer i denne metodevurderingen, var ikke med i nettverket.

Kontekst

De 44 studiene som ble inkludert i analysen er publisert mellom 1987 og 2017, og det varierte hvilke diagnostiske kriterier som var brukt i de ulike studiene: 30 studier brukte McDonald's, 9 studier Poser's, 1 studie begge og i 4 studier var dette uklart.

Legemiddelverkets vurdering:

De inkluderte studiene er publisert over en 30-årsperiode, og i denne perioden har behandlingsalgoritmen og diagnosekriteriene for RRMS endret seg. Dette påvirker overførbarheten av resultatene. Forbedringen i diagnostiske kriterier for MS har medført at pasienter diagnostiseres tidligere i dag og kan delta i kliniske studier på et tidligere stadium av sykdommen. En konsekvens av dette, er at pasienter som er inkludert i de eldste studiene har flere angrep sammenlignet med pasienter i studier som er utført de senere årene. For de 44 studiene i denne analysen, ble det observert at i placeboarmen var både ARR i løpet av studieperioden og gjennomsnittlig EDSS-skår ved baseline redusert i nyere studier sammenlignet med eldre studier.

TROVERDIGHET

Evidensgrunnlaget

Det er gjort et systematisk litteratursøk i MEDLINE, Embase, MEDLINE In-Process og CENTRAL. Det er også søkt etter konferansesammendrag samt pågående og upubliserte kliniske studier i relevante internettsider. Søket ble utført i januar 2017. Data for cladribin er hentet fra kliniske studierapporter. Inkludering er begrenset til engelskspråklige artikler.

Totalt 13 060 artikler publisert fram til 4. januar 2017 ble identifisert og screenet. Av disse var det 49 studier som møtte inkluderkriteriene og 44 studier som ble inkludert i analysen. Eksklusjon av fem studier er begrunnet: uregistrert legemiddel (2 studier), studiepopulasjon ikke relevant (2 studier), utfallsmål ikke relevant (1 studie).

Screening ble utført av to uavhengige personer i to trinn, først av titler og sammendrag og deretter av fulltekst. Dataekstraksjon ble gjennomført av to personer uavhengig av hverandre. Uenighet ved screening eller dataekstraksjon ble vurdert av en tredjeperson.

Kvaliteten til de inkluderte studiene ble kritisk vurdert ved bruk av sjekklister til National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), German Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG) og French Haute Autorité de Santé (HAS). Risiko for bias ble generelt kategorisert som lav for de inkluderte studiene. Et unntak var en åpen studie av interferon beta (REFORMS, Singer 2012), som ble vurdert å ha høy risiko for bias. Noen studier, herunder studiene av alemtuzumab, var enkeltblindet (blindet for vurderer).

Det var heterogenitet mellom studiene når det gjaldt hvilke diagnostiske kriterier som var brukt (30 studier McDonald's, 9 studier Poser's, 1 studie begge og 4 studier uklart), blinding (33 studier dobbeltblindet, 9 studier blindet for vurderer, 1 åpen studie og 1 studie uklart), studiefase (27 studier fase III, 6 studier fase II, 3 studier fase IV og 8 studier ikke rapportert), størrelse (31 til 2244 pasienter) og publikasjons år (38 studier etter år 2000, 6 studier før år 2000). Systematiske forskjeller mellom studiene i alder, kjønn, antall angrep tidligere år og EDSS-skår ved baseline ble ikke funnet. Det var imidlertid variasjon i sykdomsvarighet mellom studiene, og i definisjonen av angrep og sykdomsprogresjon (se vurdering over).

Legemiddelverkets vurdering:

Evidensgrunnlaget er basert på et systematisk litteratursøk i januar 2017 som er gjort i flere ulike relevante databaser. Søkestrenger er vist i detalj. Inklusjons- og eksklusjonskriterier ble predefinert og er entydige. Seleksjon av studier er grundig beskrevet. Det er imidlertid en svakhet ved evidensgrunnlaget at inklusjon var begrenset til engelskspråklige artikler. Det var hele 26 studier som ble ekskludert fordi de ikke var engelskspråklige.

Studiene er knyttet sammen i separate, sammenhengende nettverk for hvert utfallsmål. Kvaliteten til de inkluderte studiene ble kritisk vurdert. Kilder til heterogenitet og aktuelle effektmodifiserende faktorer er oppsummert og vurdert.

Oppsummert er evidensgrunnlaget tilfredsstillende og godt dokumentert. Det er stor grad av metodologisk heterogenitet mellom de inkluderte studiene.

Analyse

Nettverksmetaanalysen er gjort ved bruk av Bayesiansk statistikk og analysene inkluderer både fixed og random effekt modeller. Det er brukt vague eller ikke-informative priors.

Konsistens mellom direkte og indirekte evidens er testet for nettverk med lukkede looper. Dette var tilfellet for ARR og CPD6M, og resultatene viste konsistens med unntak av ARR for sammenligningen av placebo versus interferon beta versus teriflunomid.

Statistisk heterogenitet ble estimert for parvise sammenligninger basert på I^2 , Tau og Cochran's Q-test. Det er utført flere sensitivitetsanalyser for å vurdere hvordan resultatene påvirkes av å utelate hhv. utliggere (outlier studies), studier som brukte Poser's diagnostiske kriterier eller hvor det var uklart hvilke kriterier som var brukt, studier publisert før år 2000, åpne studier eller studier hvor status for blinding var uklart, samt fase 2 studier. Det er også gjort meta regresjons-analyser på effektmodifiserende faktorer.

Subgruppeanalyser er gjort for pasienter med høyaktiv sykdom.

Legemiddelverkets vurdering:

Beskrivelsen av analysemetodikk er tilfredsstillende.

Rapportering og transparens

For hvert utfallsmål vises figur av nettverket som inngår i analysen med informasjon om antall RCT for hver direkte sammenligning. Estimer for relativ effekt av kladribin sammenlignet med komparatorer er presentert som attackrate ratio (RR) for ARR, hazard ratio (HR) for CDP6M og CDP3M og odds ratio (OR) for NEDA og bivirkninger. Mål på usikkerhet er presentert som 95 % CrI. Resultatene fra hver nettverksmetaanalyse er presentert i forestplot med tilhørende forklaring av resultatene. Resultater av sensitivitetsanalyser er vist i tabeller for hvert utfallsmål. Resultater er også oppsummert i tabeller med symboler for om kladribin har bedre effekt vs. komparator (\uparrow) dårligere effekt vs. komparator (\downarrow) eller lik effekt vs. komparator (\leftrightarrow) for hvert utfallsmål. Det er brukt fargekoder for å fremheve signifikans. De ulike legemidlene er også rangert etter sannsynlighet for å gi det beste resultatet for hvert utfallsmål ved hjelp av SUCRA (surface under the cumulative ranking curve). Funnelplot for visualisering av mulig publikasjonsbias er vist.

Legemiddelverkets vurdering:

Rapportering av resultater er god og transparent. Det er imidlertid en svakhet at resultater fra individuelle studier ikke er presentert. Det er derfor ikke mulig å validere resultatene fra nettverks metaanalysen ved å sammenligne disse resultatene med resultater fra de individuelle studiene.

Tolkning og konklusjon

Analysene viste at kladribin er signifikant bedre enn placebo på alle utfallsmål for effekt.

Analysen viste en statistisk signifikant større reduksjon i **ARR** for kladribin sammenlignet med teriflunomid, glatirameracetat, interferon beta og peginterferon. Det var ingen signifikant forskjell i ARR for kladribin sammenlignet med de øvrige DMT i analysen (fingolimod, alemtuzumab, dimetylfumarat, natalizumab, daklizumab, okrelizumab). SUCRA rangerer kladribin som nummer fire, etter alemtuzumab, natalizumab og okrelizumab.

Det var ingen signifikant forskjell i **sykdomsprogresjon (CDP3M og CDP6M)** mellom kladribin og de øvrige DMT i analysen.

Det var heller ingen signifikant forskjell i **fravall fra behandling på grunn av bivirkninger** mellom kladribin og de øvrige DMT i analysen.

I subgruppen med **høyaktiv sykdom** ble det vist en signifikant større reduksjon i ARR for kladribin sammenlignet med placebo, teriflunomid, glatirameracetat og interferon beta. Det var ingen signifikant forskjell i ARR for kladribin sammenlignet med de øvrige DMT i analysen (fingolimod, dimetylfumarat, natalizumab og alemtuzumab). Disse resultatene er i tråd med resultatene for ITT-populasjonen.

Sensitivitetsanalyser og meta-regresjon på effektmodifiserende faktorer viste generelt tilsvarende resultater som basecase-analysene.

Legemiddelverkets vurdering:

Tolkningen er balansert i forhold til resultatene.

Det er begrensninger ved analysen. De inkluderte studiene ble utført over en 30-årsperiode (fra 1987 til 2017) og i denne perioden har behandlingsalgoritmen og diagnosekriteriene for RRMS endret seg. Dette påvirker overførbarheten av resultatene. Studiene varierte også når det gjaldt studiekaraktistika (diagnostiske kriterier, studiefase, blinding), inkluderte pasienter (attakker tidligere år, sykdomsvarighet, tidligere behandlet vs. behandlingsnaiv) og definisjon av utfallsmål. Kladribin-studien CLARITY har brukt en annen definisjon av angrep og sykdomsprogresjon enn studier av de andre legemidlene i analysen.

Subgruppeanalysen for pasienter med høyaktiv sykdom har også begrensninger. Færre studier er med i nettverket, og resultatene er mindre robuste. Definisjonen av høyaktiv sykdom varierte også mellom studiene. Videre mangler det data på baselinekaraktistika for subgruppene slik at en vurdering av potensielle effektmodifiserende faktorer ikke er mulig.

Nettverksmetaanalysen gir ikke entydig svar på relativ effekt og sikkerhet av kladribin sammenlignet med andre DMT til behandling av RMS. Spredningsmålene er vide, og overlapper mellom behandlingene. Legemiddelverket vurderer at analysen er tilstrekkelig for å anta at kladribin ikke har vesentlig forskjellig effekt og sikkerhet sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab.

VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Merck Norge har ingen kommentarer til rapporten.