

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende cladribin til attackvis multipel sklerose

Handelsnavn	Mavenclad
Generisk navn	Cladribin
Firma	Merck
ATC-kode	L01BB04
Virkningsmekanisme	Purinanalog, immunmodulerende middel. Den aktive metabolit akkumuleres intracellulært, hæmmer DNA syntese og inducerer apoptose, hovedsageligt i lymfocytter.
Administration/dosis	Tabletter som gives peroralt i en kumulativ dosis over 2 år, med 1,75 mg/kg om året. Denne dosis gives over to uger; i den første uge i behandlingsårets første måned og den første uge i behandlingsårets anden måned. I hver behandlingsuge gives en dagsdosis over 4 eller 5 dage, hvor patienten modtager 10 eller 20 mg om dagen.
Forventet EMA-indikation	<i>Treatment of adult patients with highly active relapsing multiple sclerosis (MS) as defined by clinical or imaging features</i>
Godkendelsesdato	09.11.2017
Offentliggørelsesdato	09.11.2017
Dokumentnummer	9070
Versionsnummer	1.0
Fagudvalget Sekretariatets arbejdsgruppe	Sammensætningen af disse kan ses under punkt 7.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling, og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser, og lægemidler der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af hvilke lægemidler, der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen (multipel sklerose).....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	4
4	Høring.....	5
5	Resume af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	6
7	Sammensætning af fagudvalg.....	7
8	Bilag.....	8

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** cladribin som standardbehandling til patienter med attackvis multipel sklerose, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, herunder også patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling. Cladribin anbefales til følgende populationer under hensyntagen til nedenstående bekymringer:

- patienter, som er John Cunningham virus antistof (JCV) positive
- patienter, som er JCV negative
- patienter hvor behandling med fingolimod eller natalizumab ikke er en mulighed.

Medicinrådet udtrykker bekymring for den længerevarende effekt af cladribin, som potentielt kan stille patienter med sygdomsgennembrud efter to år i en situation, hvor de ikke kan tilbydes anden relevant andenlinjebehandling. Desuden udtrykker Medicinrådet bekymring for sent optrædende bivirkninger. Det understreges, at der ikke er taget stilling til indplacering af cladribin i relation til de øvrige godkendte lægemidler.

2 Introduktion

2.1 Om indikationen (multipel sklerose)

Multipel sklerose (MS) er en kronisk neurologisk lidelse med en prævalens på omkring 14.500 patienter i Danmark. Størstedelen af patienterne lider af attackvis sygdom (recidiverende multipel sklerose, RMS)

Yderligere baggrundsinformation findes i "*Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af cladribin til attackvis multipel sklerose*", bilag 7.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning om cladribin fra Merck den 11. september 2017.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af cladribin på 9 uger.

Sekretariatet fandt, at den endelige ansøgning ikke opfyldte protokollens beskrivelser på følgende punkter:

- Litteratursøgningen afveg fra protokollen ved at anvende en ikke-systematisk tilgang
- De indirekte sammenligninger var ikke korrigeret for placebo.

Efter aftale med Merck supplerede Medicinrådets sekretariat litteratursøgningen og udførte supplerende statistiske analyser.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at cladribin til patienter med recidiverende multipel sklerose (RMS) som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, giver

- ingen klinisk merværdi sammenlignet med fingolimod til patienter, som er JCV positive
- ingen klinisk merværdi sammenlignet med natalizumab til patienter, som er JCV negative
- ingen klinisk merværdi sammenlignet med alemtuzumab til patienter, hvor behandling med fingolimod eller natalizumab ikke er en mulighed.

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet har vurderet lægemidlet med en tidshorisont på fire år, på baggrund af det godkendte behandlingsregime. De kontrollerede, randomiserede kliniske studier af cladribin og komparatorer havde en varighed på to år, hvorfor vurderingen af klinisk merværdi blev foretaget med denne tidshorisont. For alle vurderinger var evidensens kvalitet meget lav. Medicinrådet vurderer på baggrund af observationelle studier, at der ikke er grundlag for at antage, at lægemidlernes effekt og bivirkninger ville ændres væsentligt med en tidshorisont på fire år. Derfor fastholdes vurderingen med denne tidshorisont, men den må betragtes som spekulativ. Medicinrådet udtrykker bekymring for den længerevarende effekt af cladribin, som potentielt kan stille patienter med sygdomsgennembrud efter to år i en situation, hvor de ikke kan tilbydes anden relevant andenlinjebehandling. Desuden udtrykker Medicinrådet bekymring for sent optrædende bivirkninger.

4 Høring

Medicinrådet har modtaget høringssvar fra Merck den 19. oktober 2017. Dette er vedlagt som bilag 1.

Høringssvaret opponerede ikke mod vurderingen af klinisk merværdi, men fremhævede enkelte tilfælde af upræcist sprogbrug, som sekretariatet efter aftale med fagudvalget har rettet. En liste over disse rettelser er vedlagt som bilag 2, og ændringer foretaget efter høringssvar er fremhævet i vurderingsrapporten, der er vedlagt som bilag 7.

5 Resume af økonomisk beslutningsgrundlag

Formålet med den sundhedsøkonomiske analyse er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af RMS i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af cladribin som standardbehandling. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i analyser indsendt af Merck.

Den økonomiske analyse er udført med en tidshorisont på fire år.

I forhold til analysen af gennemsnitlige omkostninger pr. patient vurderer Amgros, at analyseperspektiv, diskonteringsrate og den overordnede modeltilgang er acceptabel.

I forhold til budgetkonsekvensanalysen vurderer Amgros, at Mercks tilgang til antagelser om populationsstørrelser er behæftet med nogen usikkerhed, men at dette er acceptabelt, og at forventningen til det fremtidige markedsoptag synes at være høj.

Hovedkonklusionerne er, at

- Den samlede behandlingspris på tværs af populationer udgøres i meget høj grad af lægemiddelprisen.

- Cladribin er forbundet med lavere samlede behandlingsomkostninger end komparatorer per patient over en tidsperiode på fire år, men der vil være meromkostninger de første to år.
- Holder antagelserne, vil ibrugtagning af cladribin som standardbehandling over hele tidsperioden på fire år give mulighed for en besparelse, men der vil være meromkostninger i de første to år.

Beslutningsgrundlag og sundhedsøkonomisk analyse fra Amgros er vedlagt som bilag 3 og 4.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinerådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg

Stilling	Navn	Udpeget af
Overlæge, ph.d.	Lars Kristian Storr	Formand, Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
Overlæge, dr.med.	Thor Petersen	Region Midtjylland
Professor, centerleder, klinikchef	Egon Stenager	Region Syddanmark
Overlæge	Preben Borring Andersen	Region Sjælland
Klinisk Farmaceut	Hilde Omestad	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Afdelingslæge	Elisabeth Penninga	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Patient		Danske Patienter
Patientrepræsentant		Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<p><i>Projekt- og metodeansvarlig:</i> Jane Skov jsk@medicinraadet.dk Tlf.: 21 34 01 89</p>	<p>Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø</p>
<p><i>Projekt- og metodeansvarlig:</i> Anne Bjørnskov Jensen ajs@medicinraadet.dk</p>	
<p><i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Anne Bjørnskov Jensen, Jane Skov, Ole Nørgaard, Jan Odgaard-Jensen, Lauge Neimann Rasmussen, Charlotte Wulff Johansen, Tenna Bekker</p>	

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Høringssvar fra ansøger
- 2) Rettelsesark efter høringssvar
- 3) Amgros' beslutningsgrundlag til Medicinrådet
- 4) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse: Cladribin (Mavenclad)
- 5) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af cladribin til attackvis multipel sklerose
- 6) Endelige ansøgning fra Merck (pdf)
- 7) Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af cladribin til attackvis multipel sklerose efter høring inkl. bilag

Til Medicinrådet

19. oktober, 2017

Hørings svar til vurderingsrapporten

I forbindelse med modtagelsen af vurderingsrapporten, accepterer Merck Medicinrådets vurdering på niveau 4, svarende til "ingen klinisk merværdi", hvilket betyder, at cladribin over for den enkelte komparator er bedømt ligeværdig baseret på de definerede kriterier.

1. Specifikke bemærkninger

Merck har følgende specifikke bemærkninger og anmoder om ændring af enkelte formuleringer, da de er vigtige for opfattelsen af behandlingen og for offentligheden generelt.

Det gælder følgende:

Side 2 vedr.

- Ingen klinisk merværdi sammenlignet med fingolimod til patienter, som er JCV positive
- Ingen klinisk merværdi sammenlignet med natalizumab til patienter, som er JCV negative
- Ingen klinisk merværdi sammenlignet med alemtuzumab til patienter, hvor behandling med fingolimod eller natalizumab ikke er en mulighed.

Merck anmoder om, at der formuleres en yderligere konkluderende bemærkning om, at konklusionerne er ensbetydende med at cladribin individuelt er bedømt ligeværdigt med fingolimod til JCV positive patienter, natalizumab til JCV negative patienter og alemtuzumab til patienter, hvor behandling med fingolimod eller natalizumab ikke er en mulighed. Denne definitions-terminologi fremgår også af metodehåndbogen afsnit 6.3.2.



Side 6 vedr.

Den formodede vedvarende immunsuppressive effekt af cladribin giver på den anden side anledning til bekymring for, hvorledes bivirkninger kan håndteres i klinisk praksis, og om patienter efter endt behandling med cladribin kan modtage efterfølgende behandling med DMT's. Dette er adresseret således i EPAR'en:

Behandlingen beskrives her og andre steder herunder side 32 (i vurderingsrapporten) som værende vedvarende immunsuppressiv. En mere korrekt og dækkende terminologi vil være kortvarig og forbigående immunsuppressiv effekt. Merck gør opmærksom på, at data understøtter, at hovedparten af patienterne kun oplever en kortvarig og let lymfocytopeni som er i modsætning til vedvarende immunsuppressiv behandling. I forhold til allerede markedsførte lægemidler til MS behandling, som er vedvarende immunsuppressive, anses MAVENCLAD for at være en immunrekonstitutions-behandling, som virker ved kortvarig lymfocytopeni efterfulgt af en lymfocyt nydannelse med en mere favorabel sammensætning.

Side 22 vedr.

Her ses en forskel på 2,6 procentpoint mellem patienter i cladribinbehandling sammenlignet med natalizumab, hvilket antyder en større effekt af natalizumab. Forskellen er dog væsentligt mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint. Samtidig ses ingen statistisk signifikant forskel i de relative værdier. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at cladribin ikke har klinisk merværdi sammenlignet med natalizumab, hvad angår vedvarende sygdomsforværring.

Merck anmoder om at slette "hvilket antyder en større effekt af natalizumab". Dette er det eneste sted i rapporten, at der konkluderes på baggrund af ikke-signifikante forskelle. Alternativt vil det være korrekt med den tilsvarende formulering samtlige steder, hvor MAVENCLAD er bedre, men ikke opfylder signifikans- og "forskelskriterieret".

Side 29 vedr.

Fagudvalget vurderer, at der på dette effektmål ikke er klinisk merværdi af cladribin i forhold til alemtuzumab. Da alemtuzumab er sammenlignet med interferon, som grundet bivirkninger forventes at give anledning til større frafald end placebo, vil denne sammenligning umiddelbart forventes at være til fordel for alemtuzumab, hvorfor fagudvalget ikke finder grundlag for at tildele cladribin en negativ merværdi på den eksisterende baggrund.

Merck anmoder om, at ændre den sidste del af sætningen "hvorfor fagudvalget ikke finder grundlag for at tildele cladribin en negativ merværdi på den eksisterende baggrund" til "hvorfor det ikke findes muligt at vurdere klinisk merværdi".



Side 31 vedr.

Studiet konkluderer, at cladribinbehandling i to år efterfulgt af to års placebo resulterer i vedvarende klinisk effekt, som svarer til fire års behandling med cladribin. Ligeledes er der ikke væsentlige ændringer i bivirkningsprofilen fra to til fire år. Fagudvalget udtrykte bekymring for at patienterne, som i CLARITY modtog placebo og cladribin i extension-studiet, måske har dårligere effekt af behandlingen, end patienter som behandlede tidligere, hvad der dog kun er et spinkelt datagrundlag for. Desuden bemærker

Merck anmoder om, at slette sætningen "Fagudvalget udtrykte bekymring..." da behandlingssekvensen med 2 års placebo efterfulgt af cladribin ikke er relevant for den godkendte indikation og kliniske anvendelse. Det er usandsynligt, at man vil afvente med behandling såvel med cladribin som med andre lægemidler.

Side 33 vedr.

Fagudvalget finder ikke, at dette svar er tilstrækkeligt til at afvise bekymringen for den vedvarende immunsuppressive effekt, og at behandling med et førstelinjepræparat ikke er et optimalt alternativ ved behandlingssvigt på et andenlinjepræparat.

Fagudvalget fastholder sin bekymring for langtidsbivirkninger, men understreger, at en sådan er relevant for alle nye lægemidler.

Ud over kommentaren under side 6 vedrørende vedvarende immunsuppressiv effekt, skal det understreges, at Merck ikke peger på et permanent skift til et 1. linie præparat, men et evt. midlertidigt skift, indtil kriterier for opstart af evt. anden relevant behandling, herunder anden 2. linie behandling, er opfyldt.

Endvidere omfatter det fulde kliniske studieprogram mere end 2.000 patienter behandlet med cladribin svarende til 10.000 patient år, og over 1.100 patienter fulgt i mere end 8 år i registerstudiet PREMIERE. Efter Merck's opfattelse er der derfor et solidt datagrundlag særligt vedrørende sikkerhed og tolerabilitet, som visse steder ikke afspejles i vurderingens ordlyd.

Side 33 vedr.

For alle sammenligninger var evidensens kvalitet efter 2 år meget lav, og efter 4 år er konklusionerne yderst spekulative og evidensens kvalitet meget lav.

Merck anmoder om, at sætningens ordlyd præciseres, da det er evidensen af sammenligningsgrundlaget mellem komparatorerne og MAVENCLAD der er af lav kvalitet. Derfor anbefaler Merck, at sætningen formuleres således: "For alle sammenligninger var evidensens kvalitet efter 2 år meget lav, og efter 4 år var evidensen af sammenligningsgrundlaget ligeledes meget lav, hvorfor det ikke findes muligt at konkludere på den samlede kliniske merværdi i forhold til komparatorerne."



2. Generelle bemærkninger

Merck har endvidere følgende generelle bemærkninger. De af Medicinrådets fastsatte kriterier for at vise merværdi er generelt stringente, og andre virksomheder vil ligeledes erfare dette. Disse kriterier skal dække alle typer behandlinger uanset sygdomsområde, hvorfor de i visse tilfælde bliver meget generelle.

Set i det lys kommer alle fordele ved et specifikt produkt ikke frem i en generel analyse. Merck konkluderede i sin oprindelige ansøgning, at der specielt på den generelle bivirkningsprofil og andelen af patienter som opnåede NEDA efter 2 år, var klinisk merværdi overfor alle 3 komparatorer på enkelte af de parametre som indgår i analysen.



Hørings svar fra Merck

Medicinrådets sekretariat modtog rettidigt høringssvar fra Merck den 19. oktober 2017. Høringssvaret opponerer ikke mod den tildelte kategori, men rummer diverse generelle og specifikke kommentarer til vurderingsrapporten.

Der er indføjet enkelte mindre præciseringer i rapporten, der ikke ændrer de overordnede konklusioner.

Side 2: Der indføjes ikke en yderligere konkluderende bemærkning.

Side 6: Efter ønske fra Merck erstattes "vedvarende immunosuppressiv effekt" med "længerevarende effekt".

Side 22: Afsnittet ændres til "den absolutte forskel mellem natalizumab og cladribin er ikke signifikant og væsentlig mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel"

Side 29: Den markerede sætning ændres til "Sammenligningen vanskeliggøres af, at alemtuzumab er sammenlignet med interferon, der forventes at give anledning til større frafald end placebo, hvorfor cladribin tildeles ingen klinisk merværdi på denne baggrund"

Side 31: Denne sætning slettes ikke, da fagudvalget netop udtrykte denne bekymring.

Side 33: Fagudvalgets har eksplicit udtryk bekymring helt på protokolniveau og finder ikke, at denne bekymring kan afvises. "Vedvarende immunosuppressiv effekt" erstattes med "længerevarende effekt"

Side 33: Denne sætning ændres ikke, da fagudvalget netop fastholder konklusionerne efter 4 år, men har behov for at udtrykke at konklusionerne er yderst spekulative.

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' anbefaling til Medicinrådet om vurdering af Mavenclad (cladribin) til standardbehandling af recidiverende multipel sklerose (RMS). Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger sammenholdt med den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	09-11-2017
Firma	Merck
Lægemiddel	Mavenclad (cladribin)
Indikation	Cladribin kan anvendes til voksne patienter med RMS med høj sygdomsaktivitet, defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske tegn.

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Mavenclad anbefales som standardbehandling til alle vurderede populationer.

Overordnet konklusion

Behandling med Mavenclad set over en 4-årig periode, som er valgt af Medicinrådet som relevant tidshorisont, er forbundet med væsentligt lavere samlede behandlingsomkostninger (lægemiddel, administration, monitorering, patienttid og transport) end behandling med Gilenya (fingolimod), Tysabri (natalizumab) og Lemtrada (alemtuzumab). Ser man udelukkende på omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne, er det overordnede billede det samme.

Amgros har indgået en aftale med Merck om indkøb af Mavenclad med rabat ift. listepriisen. Ovenstående anbefalinger, bygger på den forhandlede aftalepris på Mavenclad og de eksisterende aftalepriser på Gilenya, Tysabri og Lemtrada.

Konklusion per population

Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive (P1)

På trods af, at Medicinrådet har vurderet Mavenclad til ingen klinisk merværdi at have, er de omkostninger, der er forbundet med behandlingen så rimelige, at Amgros vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de omkostninger, der er forbundet med behandling med Mavenclad. Amgros anbefaler derfor, at Medicinrådet anbefaler Mavenclad til standardbehandling for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive.

Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative (P2)

På trods af, at Medicinrådet har vurderet Mavenclad til ingen klinisk merværdi at have, er de omkostninger, der er forbundet med behandlingen så rimelige, at Amgros vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de omkostninger, der er forbundet med behandling med Mavenclad. Amgros anbefaler derfor, at Medicinrådet anbefaler Mavenclad til standardbehandling for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative.

Patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed (P3)

På trods af, at Medicinrådet har vurderet Mavenclad til ingen klinisk merværdi at have, er de omkostninger, der er forbundet med behandlingen så rimelige, at Amgros vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de omkostninger, der er forbundet med behandling med Mavenclad. Amgros anbefaler derfor, at Medicinrådet anbefaler Mavenclad til standardbehandling for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed.

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Kommentar	Anbefaling som standardbehandling
P1	Gilenya (fingolimod)	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Lavere behandlingsomkostning end behandling med Gilenya over 4 år	Ja
P2	Tysabri (natalizumab)	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Lavere behandlingsomkostning end behandling med Tysabri over 4 år	Ja
P3	Lemtrada (alemtuzumab)	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Lavere behandlingsomkostning end behandling med Lemtrada over 4 år	Ja

Supplerende informationer

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Den forhandlede aftalepris på Mavenclad påvirker nedenstående resultater i mindre grad. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på AIP, er forskellen på behandlingsomkostningerne større, end de er i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra afrapporteringen på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med Mavenclad er forbundet med lavere omkostninger sammenlignet med behandling med hhv. Gilenya (fingolimod), Tysabri (natalizumab) og Lemtrada (alemtuzumab). Behandling med Mavenclad (cladribin) er altså billigste alternativ over 4 år i de tre definerede populationer.

Tabel 1: Estimerede inkrementelle omkostninger pr. patient over en 4-årig tidshorisont, AIP

Population	Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, pr patient, kr.
P1	Mavenclad (cladribin)	Gilenya (fingolimod)	-182.520
P2	Mavenclad (cladribin)	Tysabri (natalizumab)	-176.347
P3	Mavenclad (cladribin)	Lemtrada (alemtuzumab)	-69.964

Under første del af behandlingen er behandling med Mavenclad (cladribin) forbundet med højere omkostninger end behandling med Gilenya (fingolimod) og Tysabri (natalizumab) pga. højere lægemiddelomkostninger i de første to år. Samlet set over 4 år er cladribin det alternativ, der er forbundet med de laveste omkostninger, da behandling med cladribin ikke er nødvendig i år 3 og 4.

Budgetkonsekvenser

Amgros vurderer budgetkonsekvenserne som noget usikre, da det er svært at opnå et kvalificeret estimat for antallet af patienter, som vil blive igangsat behandling med Mavenclad (cladribin). Da behandlingsomkostningerne ved behandling med Mavenclad (cladribin) over en 4-årig periode er lavere end behandling med alle tre komparatorer vil budgetkonsekvenserne for Mavenclad (cladribin) over en 4-årig betyde reducerede omkostninger. Størrelsen på de reducerede omkostninger afhænger af hvor mange patienter, der igangsættes behandling.

Anbefaling af cladribin som standardbehandling kan potentielt medføre nettobesparelser over en 4-årig tidshorisont på 20,5 mio. kr. Antagelserne, der ligger til grund for denne vurdering bygger efter Amgros' vurdering på et noget optimistisk markedsoptag. Såfremt den kliniske effekt ved behandling med cladribin varer ved i år 3 og år 4 kan man dog sige at desto flere patienter der fremover vil modtage behandling med cladribin og som ellers ville have modtaget enten Gilenya (fingolimod), Tysabri (natalizumab) eller Lemtrada (alemtuzumab) desto højere er det potentielle besparelspotentiale.

Tabel 2: Budgetkonsekvenser ved anbefaling af Mavenclad som standardbehandling, mio. kr., udiskonterede omkostninger

Population	År 1	År 2	År 3	År 4	Total år 1-4
P1	10,5	22,5	-6,3	-39,6	-12,9
P2	6,4	13,5	-3,1	-22,3	-5,5
P3	-0,8	-0,1	-0,1	-1,2	-2,1
I alt	16,1	36,0	-9,4	-63,2	-20,5

I tabel 2 er budgetkonsekvenserne beregnet over 4 år, hvilket undervurderer det reelle økonomiske besparelspotentiale ved behandling med Mavenclad (cladribin), da analysen ikke afspejler den økonomiske effekt der ligger ud over de 4 år. Igangsættes patienter i behandling med cladribin i år 2 vil kun det ene af de to behandlingsfrie år indgå i analysens resultater. Igangsættes patienter i behandling med cladribin i år 3 og 4 vil ingen af de to behandlingsfrie år indgå i analysens resultater.

Effekten kan illustreres ved en mere simpel beregning af de potentielle budgetkonsekvenser over fire år ved igangsættelse af behandling med Mavenclad (cladribin) af eksempelvis 150 patienter i første år. De 150 patienter er valgt til illustration, da Merck antager at den årlige vækst i antal patienter er på ca. 150 patienter. I beregningen antages det, at 60 % af de 150 patienter ville have modtaget behandling med Gilenya (fingolimod), 35% ville have modtaget behandling med Tysabri (natalizumab) og 5 % ville have modtaget behandling med Lemtrada (alemtuzumab). Ved at se isoleret på de 150 patienter vil de økonomiske konsekvenser i år 1 være 7,7 mio. kr. i meromkostninger, i år 2 vil meromkostningerne være på 8,5 mio. kr., i år 3 vil der være reducerede omkostninger på 22,9 mio. kr. og i år 4 vil de reducerede meromkostninger være på 23,5 mio. kr. Over hele den 4-årige periode vil behandling med cladribin i stedet for alternativerne betyde reducerede omkostninger på 30,2 mio. kr.

Kontraktforhold

Amgros har indgået en aftale på lægemidlet Mavenclad (cladribin). Kontraktperioden er gældende fra d. 1. november 2017 til d. 31. marts 2019 og kan opsiges med 3 måneders varsel. Kontrakten kører parallelt med eksisterende aftaler for andre sammenlignelige lægemidler indenfor terapiområdet, herunder bl.a. kontrakterne på Gilenya (fingolimod), Tysabri (natalizumab) og Lemtrada (alemtuzumab). Den indgåede aftalepris kan fremfindes på Amgros' leverandørhjemmeside, som kræver log-in for leverandørerne.

MAVENCLAD (CLADRIBIN)

MULTIPEL SKLEROSE

AMGROS 24. oktober 2017

Resumé

Baggrund

Cladribin er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af voksne patienter med recidiverende multipel sklerose (RMS) med høj sygdomsaktivitet, defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske tegn. Merck estimerer at 2.430 patienter kandiderer til behandling med cladribin i den ansøgte indikation. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Merck.

Analyse

I analysen estimeres omkostningerne forbundet med behandling med cladribin til tre populationer:

- P1: Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive
- P2: Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative
- P3: Patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed.

For patienter i P1 sammenlignes behandling med cladribin med behandling med fingolimod, for patienter i P2 sammenlignes behandling med cladribin med behandling med natalizumab og for patienter i P3 sammenlignes behandling med cladribin med behandling med alemtuzumab.

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP på cladribin, fingolimod, natalizumab og alemtuzumab og ikke reelle aftalepriser.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive (P1) viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient over fire år i behandling med cladribin er 182.520 kr. lavere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med fingolimod. De 182.520 kr. i lavere omkostning over fire år svarer til en lavere omkostning pr. år på 45.630 kr.

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative (P2) viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient over fire år i behandling med cladribin er 176.347 kr. lavere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med natalizumab. De 176.347 kr. i lavere omkostning over fire år svarer til en lavere omkostning pr. år på 44.087 kr.

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed (P3) viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient over fire år i behandling med cladribin er 69.964 kr. lavere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med alemtuzumab. De 69.964 kr. i lavere omkostning over fire år svarer til en lavere omkostning pr. år på 17.491 kr.

Amgros vurderer, at anbefaling af cladribin som standardbehandling potentielt kan medføre nettobesparelser over de næste fire år på 20,5 mio. kr.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling over en 4-årig periode med cladribin er forbundet med lavere omkostninger end behandling med fingolimod, natalizumab og alemtuzumab uanset om der ses på de samlede behandlingsomkostninger eller om man vurderer behandlingerne i et mere snævert perspektiv og kun ser på lægemiddelomkostningerne.

INDHOLD

1. Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af recidiverende multipel sklerose	5
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
1.5 Tidshorisont	6
2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
Modelbeskrivelse	7
Omkostninger	7
2.2 Resultater	15
Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive (P1)	15
Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative (P2)	16
Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed (P3)	17
Sensitivitetsanalyser	19
3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse	22
Patientpopulation og markedsandel	22
Resultater	23
Sensitivitetsanalyser	25
4. Diskussion	26
Referencer	27

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Merck
Handelsnavn:	Mavenclad
Generisk navn:	Cladribin
Indikation:	Multipel sklerose
ATC-kode:	L01BB04

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	11-09-2017
Endelig rapport færdig:	24-10-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	43 dage
Arbejdsgruppe:	Asbjørn Lydert Hansen Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen
Kliniske eksperter:	Mads Henrik Ravnborg Thor Petersen Rie Forsberg Karen Schreiber Anne Hansen Claudia Christina Hilt Pfleger Anne Buus Hochheim Magnussen
<p>Kliniske eksperter har bidraget med afklaringer af forudsætninger i analysen og validering af estimater, herunder især ressourceforbruget forbundet med administration og monitorering af behandlingerne. Amgros er ansvarlig for rapportens indhold. Kliniske eksperter har ikke været involveret i en konsensusproces eller haft nogen review-funktion ved udarbejdelse af rapporten.</p>	

1. BAGGRUND

Cladribin er godkendt af Europakommissionen til behandling af attackvis multipel sklerose (MS). Merck er markedsføringsstilladelsesindehaver af cladribin og har den 11. september 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af cladribin som standardbehandling af MS på danske sygehuse. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, Merck har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af MS i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af cladribin som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med cladribin med behandling med hhv. fingolimod, natalizumab og alemtuzumab.

1.2 Patientpopulation

Der findes overordnet tre typer af MS: Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose (RRMS), Sekundær Progressiv Multipel Sklerose (SPMS) og Primær Progressiv Multipel Sklerose (PPMS). Den hyppigste type er RRMS, som defineres ved attackvise tilbagefald med forværring af symptomer eventuelt efterfulgt af en periode med forbedring af symptomer. RRMS kan ændre karakter, så der kommer tiltagende symptomer uden bedring og dermed gå over i et progressivt forløb kaldet SPMS. Endelig bruges betegnelsen Recidiverende Multipel Sklerose (RMS) om patienter med RRMS samt patienter med SPMS, som oplever attacker. Cladribin anvendes til behandling af recidiverende multipel sklerose (Medicinrådet, 2017).

I Danmark har knap 14.500 personer MS, hvilket svarer til 250 per 100.000, og antallet af nye tilfælde ligger nogenlunde konstant på ca. 4-500 personer om året (Medicinrådet, 2017).

1.3 Behandling af recidiverende multipel sklerose

Behandling med cladribin

Indikation

Cladribin kan anvendes til voksne patienter med RMS med høj sygdomsaktivitet, defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske tegn (Medicinrådet, 2017).

Virkningsmekanisme

Cladribin er et syntetisk immunmodulerende middel, som har en sygdomsmodificerende effekt på MS. Den aktive metabolit akkumuleres intracellulært, hæmmer DNA syntese og inducerer apoptose, hovedsageligt i lymfocytter (Medicinrådet, 2017).

Dosering

Cladribin gives oralt (p.o.) i en kumulativ dosis over 2 år, med 1,75 mg/kg om året. Denne dosis gives over to uger; i den første uge i behandlingsårets første måned og den første uge i behandlingsårets anden måned. I hver behandlingsuge gives en dagsdosis over 4 eller 5 dage, hvor patienten modtager 10 eller 20 mg om dagen. Efter 2 års behandling er der ikke behov for yderligere behandling i år 3 og 4.

Komparator

Medicinrådet har defineret fingolimod, natalizumab og alemtuzumab som komparatorer i sammenligningen med cladribin. De tre lægemidler er komparator i hhv. subpopulation 1, 2 og 3 defineret af Medicinrådet.

TABEL 1: DEFINEREDE SUBPOPULATIONER OG KOMPARATORER

Population	Komparator
P1: RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV positive. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV positive.	Fingolimod
P2: RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV negative. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV negative.	Natalizumab
P3: RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og hvor behandling med hverken natalizumab eller fingolimod er en mulighed. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling.	Alemtuzumab

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende populationer:

- Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive
- Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative
- Patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed.

1.5 Tidshorisont

Jævnfør Medicinrådets protokol evalueres den kliniske merværdi og omkostningerne forbundet med behandling med cladribin og de listede komparatorer over en tidshorisont på 4 år.

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient sammenlignes behandling med cladribin med behandling med hhv. fingolimod (P1), natalizumab (P2) og alemtuzumab (P3). Analysen vurderes i følgende afsnit.

Alle analyser i denne afrapportering er baseret på AIP.

2.1 Model, metode og forudsætninger

Modelbeskrivelse

Merck har indsendt en omkostningsanalyse, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger for behandling med cladribin og komparatorerne over 4 år. Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger afholdt på sygehusene til behandling af RMS-patienter, herunder omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidlet, administration af lægemidlet og monitorering af behandlingen samt patient- og transportomkostninger, inkluderes.

Da overlevelse ikke er en faktor, der varierer på tværs af behandlingerne, er analysen en simpel opgørelse af omkostningerne forbundet med behandlingen. Merck har estimeret de gennemsnitlige omkostninger gennem en mikroomkostningstilgang. Der er gennemført to kvalitative interviews med læger ved to universitetshospitaler og spørgeskemaundersøgelse ved tre andre danske MS-behandlingscentre. En mikroomkostningsanalyse offentliggjort i KORAs rapport "Andetvalgsbehandling ved multipel sklerose" (KORA, 2012) dannede baggrund for de gennemførte interviews. Disse er sammen med spørgeskemaundersøgelsen anvendt til at estimere ressourceforbruget ved behandling af RMS-patienter med høj sygdomsaktivitet i Danmark.

Værdisætningen af ressourceforbruget er så vidt muligt baseret på markedspriser eller takster fx:

- lægemiddelpriser er listepreiser fra www.medicinpriser.dk
- laboratoriedydelser jf. oplysninger fra relevante leverandører
- enkelte procedurer baseres på DRG takster
- lønudgift til sygehuspersonale jf. Amgros' vejledning
- værdi af patienttid jf. Amgros' vejledning
- værdi af patienttransport jf. Amgros' vejledning

De estimerede enhedsomkostninger præsenteres senere i denne afrapportering.

Da analysens tidshorisont strækker sig over fire år er det jf. Amgros retningslinjer relevant at diskontere udgifter, der afholdes i år 2, 3 og 4. Merck har anvendt en diskonteringsrente på 4 %.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at analyseperspektiv, tidshorisont, diskonteringsrente og den overordnede modeltilgang er acceptabel.

Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger Merck har inkluderet i analysen.

I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemidler

Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabellen nedenfor illustrerer de fire analyserede lægemidlers administrationsformer og doseringen af disse.

TABEL 2: DOSERING AF FINGOLIMOD, NATALIZUMAB, ALEMTUZUMAB OG CLADRIBIN

Behandlingsregime	Dosering
<p>Fingolimod (komparator P1)</p> <p>Per oral. Selvadministreres i hjemmet, men ved behandlingsstart gennemføres EKG med kardiologisk observation 6 timer, så patienten er på MS klinikken en hel dag.</p>	0,5 mg 1 gang i døgnet.
<p>Natalizumab (komparator P2)</p> <p>iv. infusion over en time efterfulgt af en times observation.</p>	300 mg infusion 1 gang hver 4. uge.
<p>Alemtuzumab (komparator P3)</p> <p>iv. infusion over 4 timer efterfulgt af 2 timers observation. Patienterne er i klinikken i minimum 6 timer.</p>	<p>Første behandlingsforløb består af 1 infusion daglig (svarende til 12 mg i døgnet) i 5 dage.</p> <p>Andet behandlingsforløb igangsættes 12 måneder senere og består af 1 infusion daglig (svarende til 12 mg i døgnet) i 3 dage.</p> <p>I løbet af 5 år får 42% af patienterne mindst 1 ekstra behandlingsforløb (svarende til 12 mg i døgnet) i 3 dage (Coles, et al., 2017).</p>
<p>Cladribin</p> <p>Per oral. Selvadministreres i hjemmet.</p>	<p>Anbefalet kumulativ dosis: 3,5 mg pr. kg. kropsvægt i løbet af to år, svarende til 1,75 mg pr. kg. kropsvægt i hhv. år 1 og år 2.</p> <p>Derefter 2 års medicinfri opfølgning. Årsdosen gives over 2 uger i henholdsvis måned 1 og måned 2.</p> <p>Dosis er beregnet ud fra en gennemsnitlig kropsvægt på 72,6 kg. (jf. gennemsnitsvægt i CLARITY og ORACLE studierne).</p>

På baggrund af ovenstående data om doseringer er den gennemsnitlige årlige dosis af hhv. fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin beregnet i tabel 3 nedenfor.

TABEL 3: GENNEMSNITLIG DOSIS PR. ÅR, MG.

Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	Total
Fingolimod (komparator P1)	182,6	182,6	182,6	182,6	730,5
Natalizumab (komparator P2)	3.913,4	3.913,4	3.913,4	3.913,4	15.653,6
Alemtuzumab (komparator P3)	60,00	36,00	0,00	15,12	111,12
Cladribin	127,00	127,00	0,00	0,00	254,00

På baggrund af den samlede årlige dosering samt omkostningen pr. mg., som fremgår af tabellen nedenfor, kan de samlede årlige gennemsnitsomkostninger forbundet med anskaffelse af hhv. fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin beregnes.

TABEL 4: GENNEMSNITLIGE LÆGEMIDDELOMKOSTNINGER PR. ÅR (UDISKONTEREDE OMKOSTNINGER), 1.000 KR.

Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	Total
Fingolimod (komparator P1) 873,76 kr./mg.	159.571	159.571	159.571	159.571	638.284
Natalizumab (komparator P2) 36,34 kr./mg.	142.217	142.217	142.217	142.217	568.867
Alemtuzumab (komparator P3) 4.173,4 kr./mg.	250.404	150.242	0	63.102	463.748
Cladribin 1.713,54 kr./mg.	217.619	217.619	0	0	435.238

I tillæg til ovenstående omkostninger kræver behandling med alemtuzumab co-medicinering med midler mod herpesinfektion, binyrebarkhormon og antihistamin. Omkostninger til anskaffelse af disse lægemidler er estimeret til ca. 4.600 kr. over fire år.

Amgros' vurdering

Doseringen af fingolimod, natalizumab og cladribin er i tråd med lægemidlernes SmPC. Doseringen af alemtuzumab i år fire bygger på en antagelse om, at 42 % genbehandles over tre gange med 12 mg. pr. behandling. Antagelsen stammer fra en publiceret artikel og Amgros har valideret dette estimat, hos en række danske klinikere, som mener, at antagelsen er valid.

Amgros vurderer derfor, at doseringen og beregningen af lægemiddelomkostningerne er acceptable.

Administration på neurologisk afdeling

Omkostninger forbundet med administrationen af fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin er estimeret gennem en mikroomkostningstilgang, hvor det involverede personales tid (læger og sygeplejersker), omfanget af lokale anvendelse og utensilier er estimeret gennem interviews og spørgeskemaundersøgelse med danske klinikere.

De behandlingsrelaterede personaleomkostninger dækker over læger og sygeplejerskers tid i forbindelse med behandlingsopstart, efterfølgende behandlinger og monitorering af behandlingen ved regelmæssige kontrolbesøg.

Omkostninger forbundet med lokale anvendelse dækker over den tid en behandling med fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin lægger beslag på ambulatorium og infusions- og observationsrum.

Forbruget af utensilier relaterer sig til iv. behandling.

I nedenstående tabel er det samlede omfang af dette ressourceforbrug illustreret. I analysen har Merck beskrevet hvert enkelt type besøg relateret til de forskellige behandlinger. Tabellen nedenfor er en summering af en detaljeret gennemgang af det anvendte ressourceforbrug.

TABEL 5: GENNEMSNITLIGT RESSOURCEFORBRUG RELATERET TIL ADMINISTRATION AF FINGOLIMOD, NATALIZUMAB, ALEMTUZUMAB OG CLADRIBIN PÅ NEUROLOGISK AFDELING

Behandlingsregime	Resource	År 1	År 2	År 3	År 4	Total
Fingolimod (komparator P1)	Lægetid (minutter)	198,4	93,4	93,4	93,4	478,5
	Sygeplejersketid (minutter)	122,3	122,3	122,3	122,3	489,0
	Facilitet: ambulatorie (minutter)	320,6	215,6	215,6	215,6	967,5
Natalizumab (komparator P2)	Lægetid (minutter)	245,9	184,1	184,1	184,1	798,3
	Sygeplejersketid (minutter)	544,1	512,9	512,9	512,9	2.082,6
	Facilitet: ambulatorie (minutter)	399,7	306,7	306,7	306,7	1.319,7
	Facilitet: Infusionsrum (minutter)	1.560,0	1.560,0	1.560,0	1.560,0	6.240,0
	Utensilier ved IV behandling	13,0	13,0	13,0	13,0	52,0
Alemtuzumab (komparator P3)	Lægetid (minutter)	243,4	183,4	183,4	208,6	818,70
	Sygeplejersketid (minutter)	602,3	392,3	122,3	323,9	1.440,60
	Facilitet: ambulatorie (minutter)	395,6	305,6	305,6	343,4	1.350,30
	Facilitet: Infusionsrum (minutter)	1.800,0	1.080,0	0,0	756,0	3.636,00
	Utensilier ved IV behandling	5,0	3,0	0,0	1,3	9,26
Cladribin	Lægetid (minutter)	198,4	93,4	93,4	93,4	478,5
	Sygeplejersketid (minutter)	122,3	62,3	62,3	62,3	309,0
	Facilitet: ambulatorie (minutter)	320,6	155,6	155,6	155,6	787,5

Behandlingerne med fingolimod og cladribin er forbundet med væsentligt færre ressourcer til administration end behandlingerne natalizumab og alemtuzumab. Forskellen skyldes i hovedtræk administrationsformen (fingolimod og cladribin administreres peroralt og natalizumab og alemtuzumab administreres intravenøst) samt hyppigheden af besøg på sygehuset.

Ovenstående ressourceforbrug er efterfølgende værdisat ved brug af enhedsomkostninger fundet i KORAs rapport "Andetvalgsbehandling ved multipel sklerose" (KORA, 2012) og Amgros' vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger.

TABEL 6: VÆRDISÆTNING AF ENHEDSOMKOSTNINGER

Ressource	Værdisætning, kr.	Kilde til værdisætning
Lægetid, time	754,0	Amgros vejledning, Værdisætning af enhedsomkostninger (reservelæge)
Sygeplejersketid, time	523,0	Amgros vejledning, Værdisætning af enhedsomkostninger
Ambulatorierum, pr. patient, time	13,1	KORA rapport 3618 (tabel 6), 12,55 i 2012 prisniveau
Infusionsrum, pr. patient, time	16,5	KORA rapport 3618 (tabel 6), 15,85 i 2012 prisniveau
Utensilier ved IV behandling, pr. infusion	264,3	KORA rapport 3618 (tabel 6), 250 kr. i 2011, omregnet 2017 prisniveau $264,28=1,06*250$ (Baseret på Notat fra Center for anvendt sundhedstjenesteforskning, Jan Sørensen, oktober 2011)

Amgros' vurdering

Spørgerammen, som Merck har anvendt til at estimere ressourceforbruget, stammer fra KORAs rapport "Andetvalgsbehandling ved multipel sklerose" (KORA, 2012). Værdisætningen af ressourceforbruget er sket i tråd med Amgros' retningslinjer. Er der anvendt enhedsomkostninger fra før 2017, er disse omregnet til 2017-prisniveau.

Amgros har haft dialog med en række danske klinikere, der behandler med lægemidlerne på nuværende tidspunkt. To af de fire behandlende steder, som Amgros har haft kontakt med, fandt, at det estimerede ressourceforbrug stemmer overens med dansk klinisk praksis. De øvrige to behandlingssteder havde mindre korrektioner til det anvendte tidsforbrug. De mindre variationer afdelingerne imellem, ligger ikke ud over de variationer, man kan forvente fra afdeling til afdeling og forskellene har en minimal betydning for analysens samlede resultater. Amgros vurderer derfor, at estimererne af det anvendte ressourceforbrug overordnet set afspejler organiseringen i dansk klinisk praksis, og at estimeringen af administrationsomkostningerne derfor er acceptabel.

Tests, blodprøver, scanninger mv.

Merck har estimeret behovet for tests, blodprøver, scanninger mv. vha. et spørgeskema, som oprindeligt er anvendt i KORAs rapport "Andetvalgsbehandling ved multipel sklerose" (KORA, 2012). Merck har indhentet besvarelser fra tre danske klinikere, der danner baggrund for behovet for kardiologisk monitorering, MR scanning, øjenundersøgelse, basis-blodprøve, blodprøve: VZV-antistof, blodprøve: antistof mod lægemiddel, JC-virustest (plasma), vaccination mod VZV, EKG, quantiferontest og lumbalpunktur og JC-virustest (spinalvæske) ved behandling med fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin i hhv. år 1, 2, 3 og 4. Resultaterne er illustreret i tabellen nedenfor.

TABEL 7: GENNEMSNITLIGT BEHOV FOR TESTS, BLODPRØVER, SCANNINGER MV. VED BEHANDLING MED FINGOLIMOD, NATALIZUMAB, ALEMTUZUMAB OG CLADRIBIN

Behandlingsregime	Ressource	År 1	År 2	År 3	År 4	Total
Fingolimod (komparator P1)	Kardiologisk monitorering, antal	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
	MR-scanning	1,1	1,1	1,1	1,1	4,3
	Øjenundersøgelse	1,0	0,0	0,0	0,0	1,1
	Basis blodprøve	4,0	2,0	2,0	2,0	10,0
	Blodprøve: VZV-antistof	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
	EKG	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
Natalizumab (komparator P2)	MR-scanning	1,1	1,1	1,1	1,1	4,4
	Basis blodprøve	4,0	2,0	2,0	2,0	10,0
	Blodprøve: VZV-antistof	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
	Blodprøve: antistof mod lægemiddel	3,0	0,0	0,0	0,0	3,0
	JC-virustest, plasma	2,0	2,0	2,0	2,0	8,0
	EKG	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
Alemtuzumab (komparator P3)	MR-scanning	1,1	1,1	1,1	1,1	4,3
	Basis blodprøve	12,0	12,0	12,0	17,0	53,0
	Blodprøve: VZV-antistof	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
	Vaccination mod VZV	0,01	0,0	0,0	0,0	0,01
	EKG	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
	Quantiferontest	0,01	0,0	0,0	0,0	0,01
Cladribin	MR-scanning	1,1	1,1	1,1	1,1	4,3
	Basis blodprøve	4,0	2,0	2,0	2,0	10,0
	Blodprøve: VZV-antistof	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
	Vaccination mod VZV	0,01	0,0	0,0	0,0	0,01
	EKG	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
	Quantiferontest	0,01	0,0	0,0	0,0	0,01

Ovenstående ressourceforbrug er efterfølgende værdisat gennem forskellige kilder, som alle er illustreret i tabellen nedenfor.

TABEL 8: VÆRDISÆTNING AF ENHEDSOMKOSTNINGER

Ressource	Værdisætning, kr.	Kilde til værdisætning
JC-virustest, spinalvæske, antal	1.162,0	SSI diagnostik nr 282 (ekskl. moms og lønsumsafgift), http://www.ssi.dk/Diagnostik/Diagnostik%20-%20priser/Virus.aspx , gældende per juni 2017
JC-virustest, plasma, stk.	0,0	Betales af Biogen Idec, som markedsfører natalizumab
MR-scanning, stk.	5.053,0	www.okportal.dk , speciallægehjælp takstmappe, gyldig fra 4-5 2017, ydelsenr 5012, "MR-scanning ved sygdom i hjernen med kontraststof 5012 5063,03"
Øjenundersøgelse, mindre, stk.	438,0	Ambulante DAGS takster 2017, PG130 Mindre øjenundersøgelse
Basisblodprøve, stk.	231,0	Kilde: Klinisk biokemisk afdeling Rigshospitalet. Juni 2017
Blodprøve: VZV, stk.	1.328,0	SSI diagnostik nr 238 (ekskl. moms og lønsumsafgift), http://www.ssi.dk/Diagnostik/Diagnostik%20-%20priser/Virus.aspx , gælden per juni 2017
Tysabri antistoftest, stk.	590,0	MS-research. http://www.ms-research.dk/neuroimmunology-laboratory.htm . Opslag 23. maj 2017
Vaccination mod VZV, stk.	1.114,0	SSI, Zostavax, 1 dose, http://www.ssi.dk/Bestil/Vacciner/Vacciner.aspx , gælden pr juni 2017
EKG, stk.	170,1	www.okportal.dk , speciallægehjælp takstmappe, gyldig fra 4-5 2017, Elektrokardiogram (EKG) - 12 afledninger, ydelse nummer 7227
Observation på kardiologisk afd./kardiologisk vurdering, stk.	1.137,0	DAGS 2017, PG04G, almindelig kardiologisk undersøgelse
Quantiferontest, stk.	673,0	Kilde: Klinisk biokemisk afdeling Rigshospitalet. Juni 2017

Amgros' vurdering

Spørgerammen Merck har anvendt til at estimere ressourceforbruget stammer fra KORAs rapport "Andetvalgsbehandling ved multipel sklerose" (KORA, 2012). Værdisætningen af ressourceforbruget er sket i tråd med Amgros' retningslinjer.

Amgros har haft dialog med en række danske klinikere, der behandler med lægemidlerne på nuværende tidspunkt og disse klinikere finder, at det estimerede ressourceforbrug overordnet set stemmer overens med dansk klinisk praksis.

Amgros vurderer derfor, at estimeringen af administrationsomkostningerne er acceptabel.

Patienttid og transport

Merck definerer omkostninger forbundet med patienttid som den tid patienter bruger på sygehuset og den tid patienten bruger på transport til og fra behandling. Tidsforbruget afhænger af antal besøg på sygehus samt varighed af besøg på sygehus.

Merck antager, at ambulante aktiviteter samles på samme dag, således, at antal kontakter (og dermed transport til og fra sygehus) så vidt muligt minimeres. Konkret betyder det, at en neurologisk undersøgelse, blodprøvetagning og evt. infusion gennemføres under ét besøg. Merck antager dog, at MR-scanning sker på en anden dag end den neurologiske undersøgelse.

Den estimerede forbrugte patienttid og antal transporter til og fra sygehus for behandling med hhv. fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin er illustreret i tabellen nedenfor.

TABEL 9: GENNEMSNITLIGE ANTAL TRANSPORTER TIL/FRA SYGEHUS OG PATIENTTID VED BEHANDLING MED FINGOLIMOD, NATALIZUMAB ALEMTUZUMAB OG CLADRIBIN

Behandlingsregime	Ressource	År 1	År 2	År 3	År 4	Total
Fingolimod (komparator P1)	Antal transporter til/fra sygehus	5,0	3,0	3,0	3,0	14,0
	Patienttid (timer)	19,0	14,0	14,0	14,0	61,0
Natalizumab (komparator P2)	Antal transporter til/fra sygehus	14,0	14,0	14,0	14,0	56,0
	Patienttid (timer)	51,0	49,0	49,0	49,0	198,0
Alemtuzumab (komparator P3)	Antal transporter til/fra sygehus	9,0	7,0	3,0	5,5	24,5
	Patienttid (timer)	51,0	35,0	8,0	26,1	120,1
Cladribin	Antal transporter til/fra sygehus	5,0	3,0	3,0	3,0	14,0
	Patienttid (timer)	14,0	8,0	8,0	8,0	38,0

Transport til og fra behandling er værdisat til 100 kr. pr besøg på sygehus. En times patienttid værdisættes til 180 kr./timen.

Amgros' vurdering

Antallet af besøg og patienttiden, der bruges på disse er sket gennem interviews med danske klinikere og lægger sig op af tidligere gennemgåede tilgang til estimering af personaletid. Værdisætningen af patienttid og transport er sket i tråd med Amgros' retningslinjer.

Amgros vurderer på denne baggrund, at patienttid og transport er opgjort og værdisat på en acceptabel måde.

2.2 Resultater

Som beskrevet i ovenstående afsnit, mener Amgros i store træk, at analysen er fornuftigt opbygget og estimater af ressourceforbrug og værdisætning af dette er sket i tråd med Amgros' retningslinjer. Amgros har valideret centrale forudsætninger og estimater med en række danske klinikere, som overordnet finder, at det estimerede ressourceforbrug stemmer overens med dansk klinisk praksis.

Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger derfor på indsendte model.

Medicinerådet har som tidligere nævnt defineret tre subpopulationer:

- (P1) Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive
- (P2) Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative
- (P3) Patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed.

Den eneste forskel i de økonomiske analyser af hver enkelt subpopulation er hvilken komparator med cladribin sammenlignes med. Behandling med cladribin af patienter i P1 sammenlignes med fingolimod, behandling med cladribin af patienter i P2 sammenlignes med natalizumab og behandling med cladribin af patienter i P3 sammenlignes med alemtuzumab. Resultaterne af analyserne for de enkelte subpopulationer præsenteres enkeltvis i det følgende.

Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive (P1)

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med cladribin er 182.520 kr. lavere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med fingolimod. De 182.520 kr. i lavere omkostning over fire år svarer til en lavere omkostning pr. år på 45.630 kr.

Tabellen nedenfor illustrerer hvordan omkostningerne for behandling med fingolimod og cladribin er fordelt over den 4-årige tidshorisont.

TABEL 10: GENNEMSNITLIGE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER

Behandling	Omkostning År 1	Omkostning År 2	Omkostning År 3	Omkostning År 4	Forskel pr. år (cladribin overfor komparator)	Forskel over 4 år (cladribin overfor komparator)
Fingolimod	176.575	164.019	157.711	151.645	-45.630	-182.520
Cladribin	232.139	218.272	8.676	8.342	0	0

Forskellen er større, hvis man ikke diskonterer fremtidige omkostninger. I så fald er den 4-årige meromkostning ved behandling med fingolimod på 210.404 kr. sammenlignet med behandling med cladribin.

I tabellen nedenfor illustreres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med hhv. fingolimod og cladribin fordelt på omkostninger til anskaffelse af lægemidler, ydelser på hospitalet og omkostninger forbundet med patienttid og transport.

Ser man isoleret set på omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidler viser tabellen, at disse omkostninger er 175.527 kr. lavere ved behandling med cladribin sammenlignet med behandling med fingolimod over en 4-årig periode.

TABEL 11: GENNEMSNITLIGE ÅRLIGE OMKOSTNINGER PR. PATIENT FORDELT PÅ OMKOSTNINGSELEMENTER, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	År 3	År 4	Total
Fingolimod	Lægemediel	159.571	153.434	147.532	141.858	602.395
	Ydelser på hospital	13.084	7.874	7.571	7.280	35.808
	Patienttid og transport	3.920	2.712	2.607	2.507	11.746
	Total	176.575	164.019	157.711	151.645	649.949
Cladribin	Lægemediel	217.619	209.249	0	0	426.868
	Ydelser på hospital	11.500	7.350	7.067	6.795	32.713
	Patienttid og transport	3.020	1.673	1.609	1.547	7.849
	Total	232.139	218.272	8.676	8.342	467.430
Inkrementel omkostning		55.564	54.253	-149.035	-143.303	-182.520

Behandling med cladribin er altså forbundet med lavere samlede omkostninger og isoleret set til anskaffelse af lægemidler sammenlignet med behandling med fingolimod.

Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative (P2)

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med cladribin er 176.347 kr. lavere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med natalizumab. De 176.347 kr. i lavere omkostning over fire år svarer til en lavere omkostning pr. år på 44.087 kr.

Tabellen nedenfor illustrerer hvordan omkostningerne for behandling med natalizumab og cladribin er fordelt over den 4-årige tidshorisont.

TABEL 12: GENNEMSNITLIGE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER

Behandling	Omkostning År 1	Omkostning År 2	Omkostning År 3	Omkostning År 4	Forskel pr. år (cladribin overfor komparator)	Forskel over 4 år (cladribin overfor komparator)
Natalizumab	174.487	162.604	156.350	150.336	-44.087	-176.347
Cladribin	232.139	218.272	8.676	8.342	0	0

Forskellen er større, hvis man ikke diskonterer fremtidige omkostninger. I så fald er den 4-årige meromkostning ved behandling med natalizumab på 203.901 kr. sammenlignet med behandling med cladribin.

I tabellen nedenfor illustreres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med hhv. natalizumab og cladribin fordelt på omkostninger til anskaffelse af lægemidler, ydelser på hospitalet og omkostninger forbundet med patienttid og transport.

Ser man isoleret set på omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidler viser tabellen, at disse omkostninger er 110.013 kr. lavere ved behandling med cladribin sammenlignet med behandling med natalizumab over en 4-årig periode.

TABEL 13: GENNEMSNITLIGE ÅRLIGE OMKOSTNINGER PR. PATIENT FORDELT PÅ OMKOSTNINGSELEMENTER, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	År 3	År 4	Total
Natalizumab	Lægemiddel	142.217	136.747	131.487	126.430	536.882
	Ydelser på hospital	21.690	16.030	15.413	14.821	67.954
	Patienttid og transport	10.580	9.827	9.449	9.086	38.941
	Total	174.487	162.604	156.350	150.336	643.777
Cladribin	Lægemiddel	217.619	209.249	0	0	426.868
	Ydelser på hospital	11.500	7.350	7.067	6.795	32.713
	Patienttid og transport	3.020	1.673	1.609	1.547	7.849
	Total	232.139	218.272	8.676	8.342	467.430
Inkrementel omkostning		57.652	55.668	-147.674	-141.994	-176.347

Behandling med cladribin er altså forbundet med lavere samlede omkostninger og isoleret set til anskaffelse af lægemidler sammenlignet med behandling med natalizumab.

Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed (P3)

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed, viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med cladribin er 69.964 kr. lavere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med alemtuzumab. De 69.964 kr. i lavere omkostning over fire år svarer til en lavere omkostning pr. år på 17.491 kr.

Tabellen nedenfor illustrerer hvordan omkostningerne for behandling med alemtuzumab og cladribin er fordelt over den 4-årige tidshorisont.

TABEL 14: GENNEMSNITLIGE BEHANDLINGSSOMKOSTNINGER, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER

Behandling	Omkostning År 1	Omkostning År 2	Omkostning År 3	Omkostning År 4	Forskel pr. år (cladribin overfor komparator)	Forskel over 4 år (cladribin overfor komparator)
Alemtuzumab	282.314	167.525	12.371	75.183	-17.491	-69.964
Cladribin	232.139	218.272	8.676	8.342	0	0

Forskellen er større, hvis man ikke diskonterede fremtidige omkostninger. I så fald er den 4-årige meromkostning ved behandling med alemtuzumab på 76.581 kr. sammenlignet med behandling med cladribin.

I tabellen nedenfor illustreres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med hhv. alemtuzumab og cladribin fordelt på omkostninger til anskaffelse af lægemidler, ydelser på hospitalet og omkostninger forbundet med patienttid og transport.

Ser man isoleret set på omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidler viser tabellen, at disse omkostninger er 24.097 kr. lavere ved behandling med cladribin sammenlignet med behandling med natalizumab over en 4-årig periode.

TABEL 15: GENNEMSNITLIGE ÅRLIGE OMKOSTNINGER PR. PATIENT FORDELT PÅ OMKOSTNINGSELEMENTER, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER

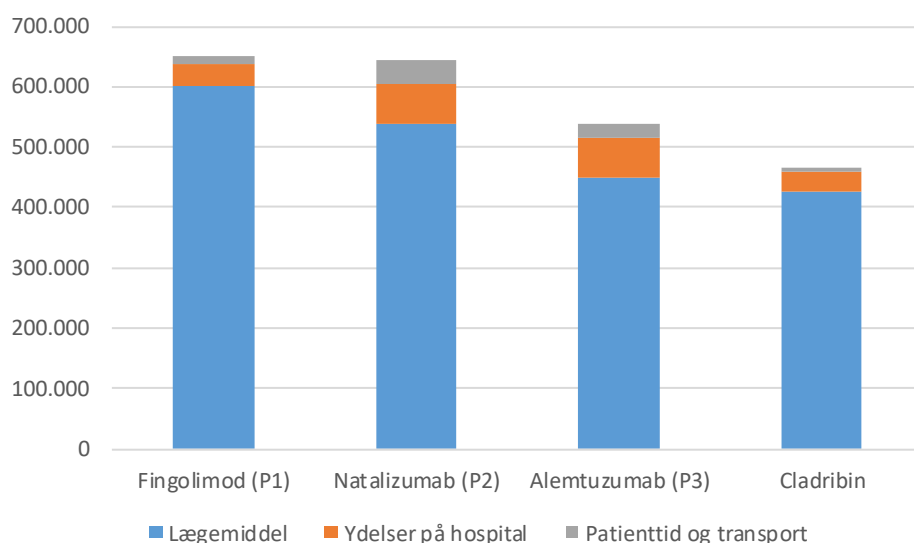
Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	År 3	År 4	Total
Alemtuzumab	Lægemiddel	250.404	144.464	0	56.097	450.965
	Ydelser på hospital	21.830	16.331	10.762	14.425	63.348
	Patienttid og transport	10.080	6.731	1.609	4.661	23.080
	Total	282.314	167.525	12.371	75.183	537.393
Cladribin	Lægemiddel	217.619	209.249	0	0	426.868
	Ydelser på hospital	11.500	7.350	7.067	6.795	32.713
	Patienttid og transport	3.020	1.673	1.609	1.547	7.849
	Total	232.139	218.272	8.676	8.342	467.430
Inkrementel omkostning		-50.175	50.747	-3.695	-66.841	-69.963

Behandling med cladribin er altså forbundet med lavere samlede omkostninger og isoleret set til anskaffelse af lægemidler sammenlignet med behandling med alemtuzumab.

Sammenfatning

Overordnet kan det konkluderes, at cladribin er forbundet med lavere omkostninger end fingolimod, natalizumab og alemtuzumab uanset om der ses på de samlede behandlingsomkostninger eller om man vurderer behandlingerne i et mere snævert perspektiv og kun ser på lægemiddelomkostningerne. De samlede behandlingsomkostninger over fire år er illustreret i figuren nedenfor.

FIGUR 1: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER OVER 4 ÅR, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER



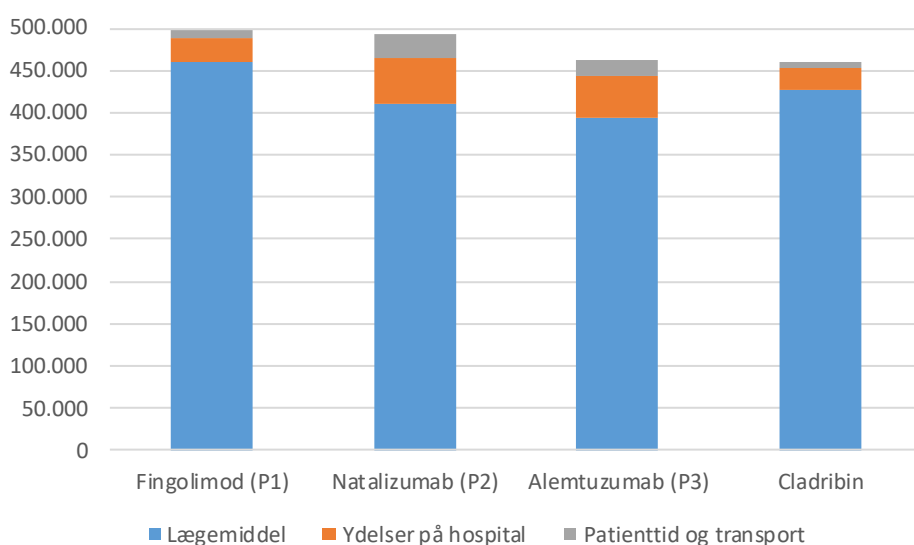
Sensitivitetsanalyser

Merck har leveret en analyse i Excel, hvor det bl.a. er muligt at ændre tidshorisonten, diskonteringsrenten og hvilke omkostningselementer, der inkluderes i analysen. Merck noterer sig, at analysen er et redskab til "overblik og følsomhedsanalyse".

Diskonteringsrenten er fastlagt i Amgros' retningslinjer og de forskellige omkostningselementers effekt på de samlede behandlingsomkostninger er afdækket i ovenstående afsnit. Amgros mener dog, at en interessant følsomhedsanalyse er at vurdere behandlingsomkostningerne over et kortere tidshorisont end de 4 år, der er anvendt i hovedanalysen. Dette kan være relevant, hvis man ønsker at vurdere behandlingerne i et kortere budgetmæssigt perspektiv.

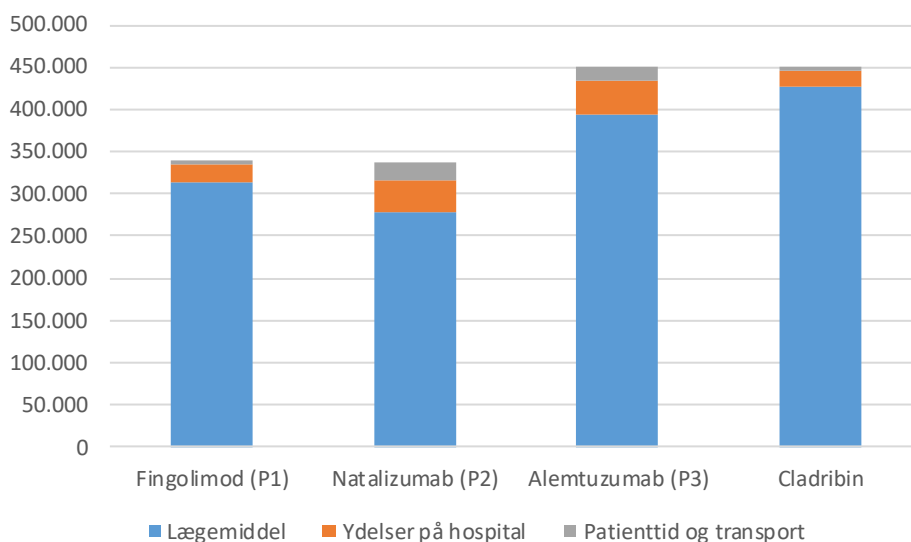
I figuren nedenfor ses de samlede behandlingsomkostninger over 3 år. Ses de samlede omkostninger over 3 år er behandling med cladribin forbundet med de laveste samlede omkostninger af alle alternativer. Omkostningerne er dog stort set på niveau med alemtuzumab.

FIGUR 2: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER OVER 3 ÅR, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER



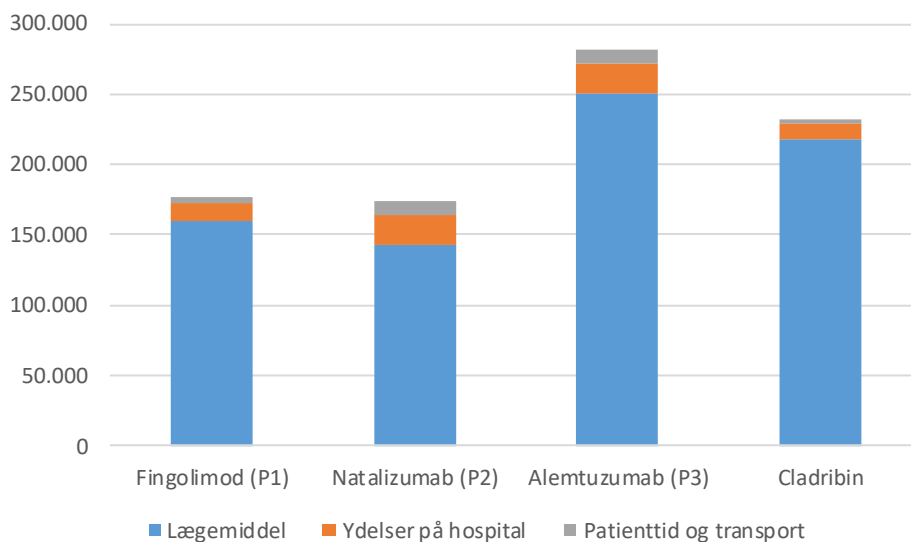
I figuren nedenfor ses de samlede behandlingsomkostninger over 2 år. Ses de samlede omkostninger over 2 år er behandling med cladribin og alemtuzumab forbundet med de højeste omkostninger af alle alternativer. Fingolimod og natalizumab er forbundet med ca. 110.000 kr. lavere omkostninger end cladribin over 2 år.

FIGUR 3: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER OVER 2 ÅR, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER



I figuren nedenfor ses de samlede behandlingsomkostninger over 1 år. Ses de samlede omkostninger over 1 år er behandling med cladribin forbundet med lavere omkostninger end behandling med alemtuzumab. Fingolimod og natalizumab er forbundet med ca. 55.000 kr. lavere omkostninger end cladribin over 1 år.

FIGUR 4: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER OVER 1 ÅR, KR.



Under første del af behandlingen er behandling med cladribin forbundet med højere omkostninger end behandling med fingolimod og natalizumab pga. de høje lægemiddelomkostninger i de første to år. Samlet set over 4 år er cladribin det alternativ, der er forbundet med de laveste omkostninger, behandling med cladribin ikke er nødvendig i år 3 og 4.

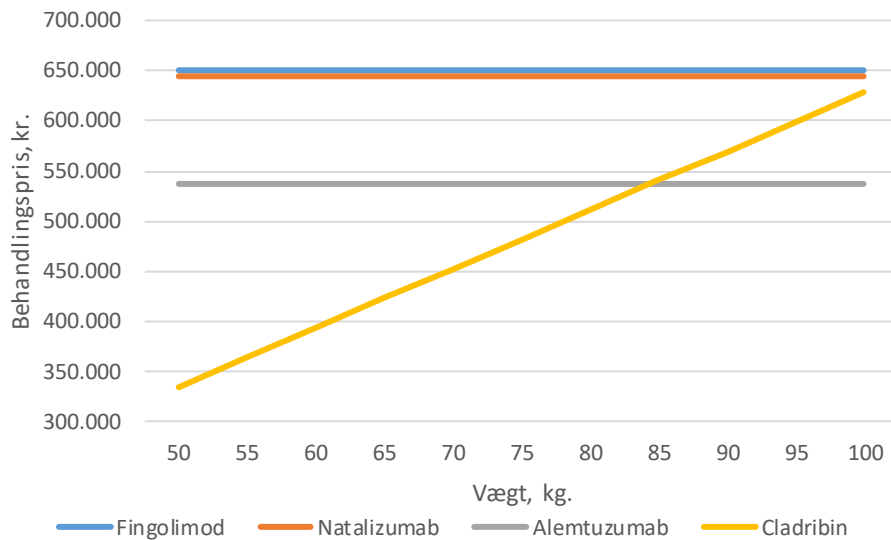
Da den samlede behandlingspris på tværs af alle alternativer, i meget høj grad udgøres af lægemiddelprisen, er analysens resultater ubetinget mest følsom overfor prisniveauet på lægemidlerne.

Da det i altovervejende grad er lægemiddelprisen, der påvirker analysens resultater, kan det være interessant at illustrere betydningen af, at Cladribin, som den eneste vurderede behandling, doseres vægtafhængigt. Cladribin doseres i en kumulativ dosis over 2 år, med 1,75 mg/kg om året. Analysen tager udgangspunkt i en

gennemsnitlig dosis beregnet ud fra en gennemsnitlig kropsvægt på 72,6 kg. (jf. gennemsnitsvægt i CLARITY og ORACLE studierne). At doseringen af cladribin er vægtafhængig betyder, at omkostningen forbundet med et behandlingsforløb varierer afhængigt af patientens vægt, mens omkostningen for behandling med fingolimod, natalizumab og alemtuzumab ikke varierer afhængigt af vægt.

Figuren nedenfor illustrerer betydningen af patientens vægt for de samlede behandlingsomkostninger over 4 år med hhv. fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin.

FIGUR 5: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER OVER 4 ÅR AFHÆNGIGT AF PATIENTENS VÆGT, DISKONTEREDE OMKOSTNINGER, KR.



Patientens vægt påvirker i høj grad de samlede behandlingsomkostninger med cladribin. Jo højere vægt patienten har, desto tættere kommer de samlede behandlingsomkostninger på de tre komparatorers. Omvendt betyder en lavere vægt, at omkostningerne falder tilsvarende.

3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

Budgetkonsekvenserne er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Analysen tager derfor udgangspunkt i to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

Tidshorizonten for budgetkonsekvensanalysen er 4 år i lighed med tidshorizonten i omkostningsanalysen.

Patientpopulation og markedsandel

Budgetkonsekvenserne er beregnet under antagelsen, at det samlede antal patienter i 2. linjebehandling for RMS, i udgangspunktet er 2.430. De 2.430 patienter antages i dag at modtage behandling med enten fingolimod, natalizumab eller alemtuzumab. Merck er kommet frem til estimatet for patientpopulationens størrelse ved at omregne salgsdata fra DLI til et estimeret antal patienter i behandling. Fordelingen af patienter i hhv. P1, P2 og P3 er ligeledes beregnet på baggrund af salgsdata fra DLI. Merck antager, at 55 % af de 2.430 patienter er i behandling med fingolimod, 41 % af patienterne er i behandling med natalizumab og 4 % er i behandling med alemtuzumab. Merck forventer, at den samlede population på 2.430 patienter stiger med 6 % årligt med henvisning til Sundhedsstyrelsens rapport "Indsatsen for patienter med multipel sklerose i sundhedsvæsenet 2016", der viser, at den samlede MS-population er steget med ca. 6 % over de seneste år. Ifølge Merck har salget af fingolimod, natalizumab og alemtuzumab udviklet sig i takt med den samlede udvikling af MS-patienter i de seneste år, hvorfor stigningen på 6 % kan overføres til de relevante subpopulationer, der analyseres i denne analyse.

Tabellen nedenfor illustrerer på baggrund af ovenstående antagelser den forventede udvikling i antallet af RMS-patienter, der modtager hhv. fingolimod, natalizumab og alemtuzumab de næste år, såfremt cladribin anbefales af Medicinrådet som standardbehandling.

TABEL 16: ANTAL PATIENTER DE KOMMENDE ÅR UDEN CLADRIBIN SOM STANDARDBEHANDLING

Lægemiddel	År 1	År 2	År 3	År 4
Fingolimod (P1)	1.337	1.417	1.502	1.592
Natalizumab (P2)	996	1.056	1.119	1.187
Alemtuzumab (P3)	97	103	109	116
Cladribin	0	0	0	0
Antal patienter i alt	2.430	2.576	2.730	2.894

Godkendes cladribin som standardbehandling forventer Merck, at 13 % af patienterne modtager cladribin i år 1, 26 % af patienterne modtager cladribin i år 2, 38 % modtager cladribin i år 3 og 49 % modtager cladribin i år 4.

Merck forventer, at 60 % af de patienter, der vil modtage behandling med cladribin, ellers ville have modtaget behandling med fingolimod, 35 % ville have modtaget behandling med natalizumab og 5 % ville have modtaget behandling med alemtuzumab.

Under forudsætning af ovenstående antagelser forventer Merck, at udviklingen i antallet af RMS-patienter, der modtager hhv. fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin ser ud som i tabellen nedenfor.

TABEL 17: ANTAL PATIENTER DE KOMMENDE ÅR MED CLADRIBIN SOM STANDARDBEHANDLING

Lægemiddel	År 1	År 2	År 3	År 4
Fingolimod (P1)	1.147	1.015	879	741
Natalizumab (P2)	886	822	756	690
Alemtuzumab (P3)	81	70	57	45
Cladribin	316	670	1.038	1.418
Antal patienter i alt	2.430	2.576	2.730	2.894

Det antages, at de patienter som starter behandling med cladribin, alternativt ville starte på en af de andre 2. linjebehandlinger. Desuden antager Merck, at ingen patienter dør, og at alle patienter (hhv. med eller uden cladribin som standardbehandling) starter behandling på anden linje i første budgetår. I første budgetår er samtlige patienter derfor i første behandlingsår. I andet budgetår vil behandlingsomkostningen være et mix af første og andet behandlingsår og så fremdeles.

Amgros' vurdering af estimeret patientpopulation og markedsandel

Medicinerådet har ikke defineret en populationsstørrelse i protokollen. Merck har derfor forsøgt at estimere populationsstørrelserne ved at omregne salgsdata fra DLI til antal af patienter i behandling med fingolimod, natalizumab og alemtuzumab. Merck antager, at størrelsen af hhv. P1, P2 og P3 svarer til det estimerede antal behandling med hhv. fingolimod, natalizumab og alemtuzumab. Denne tilgang til estimeringen af populationsstørrelserne er behæftet med nogen usikkerhed, men det er Amgros' vurdering, at tilgangen er acceptabel, da enhver estimering af hvor mange patienter, der findes i hver subpopulation vil være behæftet med usikkerhed.

Merck har ikke underbygget antagelsen om forventet fremtidigt markedsoptag på hhv. 13 %, 26 %, 38 % og 49 % i år 1, år 2, år 3 og år 4. Antagelser om fremtidigt markedsoptag vil altid være behæftet med meget stor usikkerhed. I betragtning af, at der findes eksisterende behandlingsvejledninger og rekommandationer på området, og at konkurrencen i øvrigt er betydelig synes det forventede markedsoptag dog at være højt.

Resultater

Merck har valgt udelukkende at præsentere de samlede omkostninger til de patienter de antager potentielt vil modtage behandling med cladribin dvs. 316, 670, 1.038 og 1.418 patienter hhv. i år 1, 2, 3 og 4. Amgros har dog valgt at præsentere de samlede behandlingsomkostninger for hele populationen med og uden cladribin som standardbehandling, da vi mener det illustrerer de omkostninger, der er forbundet med behandlingen bedre.

Resultat af budgetkonsekvensanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive (P1)

Under de nævnte antagelser om populationernes størrelse og markedsandele er budgetkonsekvenserne ved anbefaling af cladribin som standardbehandling til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive (P1), illustreret i nedenstående tabel.

TABEL 18: BUDGETKONSEKVENSER VED ANBEFALING AF CLADRIBIN SOM STANDARDBEHANDLING TIL PATIENTER I P1, MIO. KR., UDISKONTEREDE OMKOSTNINGER

Scenarie	Lægemiddel	År 1	År 2	År 3	År 4	Total år 1-4
Cladribin ikke standardbehandling	Fingolimod	236,0	246,1	259,3	274,1	1015,6
	Total	236,0	246,1	259,3	274,1	1015,6
Cladribin som standardbehandling	Fingolimod	202,5	176,3	151,8	127,6	658,3
	Cladribin	44,0	92,3	101,2	106,9	344,4
	Total	246,5	268,6	253,0	234,5	1002,7
Budgetkonsekvens		10,5	22,5	-6,3	-39,6	<u>-12,9</u>

I de første to år vil anbefaling af cladribin som standardbehandling medføre meromkostninger på i alt 33 mio. kr., fordi cladribin under første del af behandlingen er dyrere end fingolimod. Efter de første to år er der reducerede omkostninger på 6,3 mio.kr. i år 3 og 39,6 mio. kr. i år 4. Over den 4-årige tidshorisont vil de samlede budgetkonsekvenser være 12,9 mio. kr. lavere end hvis cladribin ikke anbefales som standardbehandling.

Resultat af budgetkonsekvensanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative (P2)

Under de nævnte antagelser om populationernes størrelse og markedsandele er budgetkonsekvenserne ved anbefaling af cladribin som standardbehandling til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative (P2), illustreret i nedenstående tabel.

TABEL 19: BUDGETKONSEKVENSER VED ANBEFALING AF CLADRIBIN SOM STANDARDBEHANDLING TIL PATIENTER I P2, MIO. KR., UDISKONTEREDE OMKOSTNINGER

Scenarie	Lægemiddel	År 1	År 2	År 3	År 4	Total år 1-4
Cladribin ikke standardbehandling	Natalizumab	173,8	181,6	191,4	202,4	749,3
	Total	173,8	181,6	191,4	202,4	749,3
Cladribin som standardbehandling	Natalizumab	154,5	141,3	129,3	117,7	542,9
	Cladribin	25,7	53,8	59,0	62,3	200,9
	Total	180,2	195,1	188,4	180,1	743,8
Budgetkonsekvens		6,4	13,5	-3,1	-22,3	<u>-5,5</u>

I de første to år vil anbefaling af cladribin som standardbehandling medføre meromkostninger på i alt 19,9 mio. kr., fordi cladribin under første del af behandlingen er dyrere end natalizumab. Efter de første to år er der reducerede omkostninger på 3,1 mio.kr. i år 3 og 22,3 mio. kr. i år 4. Over den 4-årige tidshorisont vil de samlede budgetkonsekvenser være 5,5 mio. kr. lavere end hvis cladribin ikke anbefales som standardbehandling.

Resultat af budgetkonsekvensanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed (P3)

Under de nævnte antagelser om populationernes størrelse og markedsandele er budgetkonsekvenserne ved anbefaling af cladribin som standardbehandling til patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed (P3), illustreret i nedenstående tabel.

TABEL 20: BUDGETKONSEKVENSER VED ANBEFALING AF CLADRIBIN SOM STANDARDBEHANDLING TIL PATIENTER I P3, MIO. KR., UDISKONTEREDE OMKOSTNINGER

Scenarie	Lægemiddel	År 1	År 2	År 3	År 4	Total år 1-4
Cladribin ikke standardbehandling	Alemtuzumab	27,4	23,8	17,9	16,6	85,7
	Total	27,4	23,8	17,9	16,6	85,7
Cladribin som standardbehandling	Alemtuzumab	23,0	16,1	9,4	6,4	54,9
	Cladribin	3,7	7,7	8,4	8,9	28,7
	Total	26,6	23,8	17,8	15,3	83,6
Budgetkonsekvens		-0,8	-0,1	-0,1	-1,2	<u>-2,1</u>

Over alle fire år vil anbefaling af cladribin som standardbehandling medføre reducerede behandlingsomkostninger for patienter i populationen. Over den 4-årige tidshorizont vil de samlede budgetkonsekvenser være 2,1 mio. kr. lavere end hvis cladribin ikke anbefales som standardbehandling.

Samlede budgetkonsekvenser

Overordnet kan det konkluderes, at anbefaling af cladribin som standardbehandling potentielt kan medføre nettobesparelser over en 4-årig tidshorizont på 20,5 mio. kr. Antagelserne, der ligger til grund for denne vurdering bygger efter Amgros' vurdering på et noget optimistisk markedsoptag. Såfremt den kliniske effekt ved behandling med cladribin varer ved i år 3 og år 4 kan man dog sige, at desto flere patienter der fremover vil modtage behandling med cladribin og som ellers ville have modtaget enten fingolimod, natalizumab eller alemtuzumab, desto højere er det potentielle besparelspotentiale.

Sensitivitetsanalyser

I de præsenterede budgetkonsekvensanalyser er budgetkonsekvenserne beregnet over 4 år, hvilket undervurderer det reelle økonomiske besparelspotentiale ved behandling med cladribin, da analysen ikke afspejler den økonomiske effekt der ligger ud over de fire år. Igangsættes patienter i behandling med cladribin i år 2, vil kun det ene af de to behandlingsfri år indgå i analysens resultater. Igangsættes patienter i behandling med cladribin i år 3 og 4, vil ingen af de to behandlingsfri år indgå i analysens resultater.

Effekten kan illustreres ved en mere simpel beregning af de potentielle budgetkonsekvenser over fire år ved igangsættelse af behandling med cladribin af eksempelvis 150 patienter i første år. De 150 patienter er valgt til illustration, da Merck antager, at den årlige vækst i antal patienter i behandling med enten fingolimod, natalizumab eller alemtuzumab er på ca. 150 patienter. I beregningen antages det, ligesom det antages i grundanalysen, at 60 % af de 150 patienter ville have modtaget behandling med fingolimod, 35% ville have modtaget behandling med natalizumab og 5 % ville have modtaget behandling med alemtuzumab. Ved at se isoleret på de 150 patienter vil de økonomiske konsekvenser i år 1 være 7,7 mio. kr. i meromkostninger, i år 2 vil meromkostningerne være på 8,5 mio. kr., i år 3 vil der være reducerede omkostninger på 22,9 mio. kr. og i år 4 vil der være reducerede omkostninger på 23,5 mio. kr. Over hele den 4-årige tidshorizont vil behandling med cladribin i stedet for alternativerne betyde reducerede omkostninger på 30,2 mio. kr.

4. DISKUSSION

De præsenterede analyser foretages ikke på baggrund af aftalepriser, men på baggrund af AIP. Analysens resultater afspejler derfor nødvendigvis ikke de reelle omkostninger, der er forbundet med anskaffelse af de analyserede lægemidler.

Behandling med cladribin er forbundet de med laveste omkostninger af de analyserede behandlinger set over en tidshorizont på fire år. At cladribin er forbundet med de laveste omkostninger skyldes i overvejende grad, at behandling i år 3 og 4 ikke er nødvendig, da effekten af behandlingen i år 1 og 2 varer ved. Det er overvejende sandsynligt, at en gruppe patienter ikke oplever, at effekten varer ved i år 3 og 4, hvorfor genbehandling med cladribin eller behandling med en anden 2. linjebehandling vil være nødvendig. Samtidig er det sandsynligt, at en gruppe patienter vil opleve en vedvarende effekt udover år 4. Begge faktorer vil have en betydelig effekt på de samlede omkostninger forbundet med behandling med cladribin. Amgros vurderer, at den største usikkerhed forbundet med vurderingen af behandlingsomkostningerne er relateret til omfanget af den vedvarende effekt af cladribin.

Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Fremtidige rabatter på fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin, vil derfor have en stor betydning for hvilke behandlinger, der vil være forbundet med de laveste omkostninger.

Analysen af meromkostninger sker over et begrænset tidsperspektiv, hvilket betyder, at omkostningerne kun kan estimeres indenfor denne periode. Amgros vurderer dog, at den anvendte tidshorizont fanger de vigtigste forskelle i omkostninger behandlingsregimerne imellem.

Overordnet set vurderer Amgros, at Merck har indsendt en grundig analyse, der gør det muligt at vurdere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient i behandling med cladribin sammenlignet med de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med fingolimod, natalizumab og alemtuzumab. Analysen afdækker ligeledes de estimerede budgetkonsekvenser ved anbefaling af cladribin som standardbehandling på en tilfredsstillende måde.

REFERENCER

- Coles, A., Cohen, J., Fox, E., Giovannoni, G., Hartung, H.-P., Havrdova, E., . . . Chiriac, M. (2017). Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up - Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*, 1107–1116.
- KORA. (2012). *Andetvalgsbehandling ved multipel sklerose - en analyse af omkostningerne i sygehusvæsenet (Projekt 3681)*. København: KORA.
- Medicinrådet. (2017). *Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af cladribin til behandling af attackvis multipel sklerose*.
- Merck. (2017). *Omkostningsanalyse af MAVENCLAD til behandling af RMS med høj sygdomsaktivitet - Sammenligning af Mavenclad med Gilenya, Tysabri og Lemtrada*.
- Sundhedsstyrelsen. (2016). *Indsatsen for patienter med multipel sklerose i sundhedsvæsenet*. København: Sundhedsstyrelsen.

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af cladribin til behandling af attackvis multipel sklerose

Handelsnavn	Mavenclad
Generisk navn	Cladribin
Firma	Merck
ATC kode	L01BB04
Virkningsmekanisme	Purinanalog, immunmodulerende middel. Den aktive metabolit akkumuleres intracellulært, hæmmer DNA syntese og inducerer apoptose, hovedsageligt i lymfocytter
Administration/dosis	Tabletter, gives som kumulativ dosis på 3,5 mg/kg kropsvægt over 2 år
Forventet EMA Indikation	Treatment of adult patients with highly active relapsing multiple sclerosis (MS) as defined by clinical or imaging features
Godkendelsesdato	28. august 2017
Offentliggørelsesdato	28. august 2017
Dokumentnummer	4428
Versionsnummer	1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe Fagudvalg	Anne Bjørnskov Jensen, Jane Skov, Lauge Neimann Rasmussen, Charlotte Wulff Johansen Fagudvalgets sammensætning kan ses i bilag 1

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Cladribin.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder cladribin til patienter med atakvis multipel sklerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod?	5
3.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder cladribin til patienter med atakvis multipel sklerose, som er JCV negative, sammenlignet med natalizumab?	6
3.3	Hvilken klinisk merværdi tilbyder cladribin til patienter med atakvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed.	6
3.4	Valg af effektmål.....	8
4	Litteratursøgning	10
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser	11
7	Referencer	12
	Bilag 1	14

Forkortelser

CDP	Confirmed Disability Progression
DMT	Disease Modifying Therapy
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
I.v.	Intravenøst
JCV	John Cunningham Virus antistof
MR	Magnetisk resonans (skanning)
MS	Multipel sklerose
NAbs	Neutraliserende Antistoffer
NEDA	No Evidence of Disease Activity
PML	Progressiv Multifokal Leukoencefalopati
P.o	Per os
PPMS	Primær Progressiv Multipel Sklerose
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RMS	Recidiverende Multipel Sklerose
RRMS	Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose
SAE	Serious Adverse Event
S.c.	Subkutan injektion
SD	Standard Deviation
SPMS	Sekundær Progressiv Multipel Sklerose

1 Formål

Protokollen har til formål at definere hvilke kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af cladribin med henblik på generel ibrugtagning til patienter med Attakvis (Recidiverende) Multipel Sklerose (RMS). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til de komparative analyser. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende cladribin tabletter modtaget 06.07.17.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af cladribin sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle kritiske og vigtige effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem cladribin og de valgte komparatorer af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i afsnit 4.

2 Baggrund

Multipel sklerose (MS) er en kronisk neurologisk lidelse, som hyppigst debuterer i alderen 25-45 år og forekommer ca. dobbelt så ofte hos kvinder som hos mænd. Årsagen er ukendt, men der findes flere disponerende arvelige og miljømæssige faktorer, som kan medvirke til en autoimmun reaktion mod molekyler på overfladen af en bestemt type celler (oligodendrocytter) som normalt beskytter og isolerer nervecellernes udløbere (aksoner) ved at omgive dem med myelinskeder. Sygdommen er karakteriseret ved spredte områder i centralnervesystemet med inflammation, demyelinisering og tab af aksoner [1]. MS patienter vil i varierende grad være præget af både fysiske og kognitive symptomer såsom synsnedsettelse, dobbeltsyn, spastiske lammelser af arme og/eller ben, føleforstyrrelser, dårlig balance, vandladningsforstyrrelser, forstoppelse, problemer med seksualfunktionen, smerter, træthed samt hukommelses- og koncentrationsproblemer.

Der findes overordnet tre typer af MS: Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose (RRMS), Sekundær Progressiv Multipel Sklerose (SPMS) og Primær Progressiv Multipel Sklerose (PPMS). Den hyppigste type er RRMS, som defineres ved attakvise tilbagefald med forværring af symptomer eventuelt efterfulgt af en periode med forbedring af symptomer. RRMS kan ændre karakter, så der kommer tiltagende symptomer uden bedring og dermed gå over i et progressivt forløb kaldet SPMS [2]. Endelig bruges betegnelsen Recidiverende Multipel Sklerose (RMS) om patienter med RRMS samt patienter med SPMS, som oplever angreb.

I Danmark har knap 14.500 personer MS, hvilket svarer til 250 per 100.000, og antallet af nye tilfælde ligger nogenlunde konstant på ca. 4-500 personer om året [3,4].

2.1 Nuværende behandling

Der findes ingen kurativ behandling. Den nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Therapies (DMTs)). De nuværende DMTs er overvejende virksomme ved attakvis sygdom. Målet med behandlingen er at forsinke udvikling af fysiske og mentale funktionstab, undgå angreb og derved give patienten den bedst mulige livskvalitet.

I første linje behandles patienter med RMS med interferoner eller syntetiske immunmodulerende lægemidler [5].

Patienter med høj sygdomsaktivitet (defineres klinisk og radiologisk), eller patienter som stadig har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, kan behandles med andenlinjeparater. Disse lægemidler er vurderet til at have en klinisk betydende større effekt end førstelinjebehandling [5] men også at medføre mere alvorlige bivirkninger. I den eksisterende behandlingsvejledning fra RADS anbefales fire lægemidler: natalizumab, fingolimod, daclizumab og alemtuzumab. Lægemidlerne anses for lige effektive, men er prioriteret efter risikoen for alvorlige bivirkninger, hvor daclizumab og alemtuzumab vurderes at have de sværeste. Natalizumab anbefales til patienter som er John Cunningham-virus (JCV) antistof negative, mens fingolimod anbefales til patienter, som er JCV positive, grundet risikoen for udvikling af progressiv multifokal leukoencephalopati (PML) under behandling med natalizumab [6]. Ifølge fagudvalget vil patienter som hverken kan behandles med natalizumab eller fingolimod i klinisk praksis oftest tilbydes behandling med alemtuzumab.

2.2 Cladribin

Cladribin er et syntetisk immunmodulerende middel, som har en sygdomsmodificerende effekt på MS. Det er indiceret til behandling af voksne patienter med RMS med høj sygdomsaktivitet, defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske tegn. Den aktive metabolit akkumuleres intracellulært, hæmmer DNA syntese og inducerer apoptose, hovedsageligt i lymfocytter. Cladribin gives oralt (p.o.) i en kumulativ dosis over 2 år, med 1,75 mg/kg om året. Denne dosis gives over to uger; i den første uge i behandlingsårets første måned og den første uge i behandlingsårets anden måned. I hver behandlingsuge gives en dagsdosis over 4 eller 5 dage, hvor patienten modtager 10 eller 20 mg om dagen. Efter 2 års behandling er der ikke behov for yderligere behandling i år 3 og 4.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål indeholder specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder cladribin til patienter med attakvis multipel sklerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod?

Population

RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV positive. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV positive.

Intervention

Cladribin p.o. i behandlingsregime som beskrevet i afsnit 2.2. i en periode på 4 år.

Komparator

Fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl.

Effektmål

Se tabel 1.

3.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder cladribin til patienter med attakvis multipel sklerose, som er JCV negative, sammenlignet med natalizumab?

Population

RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV negative. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV negative.

Intervention

Cladribin tabletter i behandlingsregime som beskrevet i afsnit 2.2. i en periode på 4 år.

Komparator

Natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge.

Effektmål

Se tabel 1.

3.3 Hvilken klinisk merværdi tilbyder cladribin til patienter med attakvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed.

Population

RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og hvor behandling med hverken natalizumab eller fingolimod er en mulighed. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling.

Intervention

Cladribin tabletter i behandlingsregime som beskrevet i afsnit 2.2. i en periode på 4 år.

Komparator

Alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12.

Effektmål

Se tabel 1.

Table 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle kritiske samt vigtige effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør Medicinrådets ansøgningsskema, som kan findes på Medicinrådets hjemmeside. For de relative værdier vurderes den kliniske merværdi på baggrund af tildelt kategori ifølge de væsentligheds-kriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler [7]. Der ønskes begrundelser, hvis der i den endelige ansøgning afviges fra de nedenfor angivne effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Vedvarende sygdomsforværring (indtræffer under opfølgningstiden og bekræftes efter 12 uger)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 3 procentpoint
Årlig attackrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal angreb per patient/år	Forskel på 0.1 angreb per patient/år
NEDA	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 5 procentpoint
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring på MSQOL-54	Forskel på 0,5 SD
MR	Mindre vigtig	-	-	-
Risiko for udvikling af neutraliserende antistoffer	Mindre vigtig	-	-	-
Kognitiv funktion	Mindre vigtig	-	-	-
Bekvemmelighed	Mindre vigtig	-	-	-
* For alle effektmål ønskes data med en opfølgningstid på 4 år. Er dette ikke muligt, ønskes data med den længst mulige opfølgningstid.				

Den samlede kliniske merværdi af cladribin baseres på en tidshorisont på 4 år.

3.4 Valg af effektmål

Kritiske effektmål

Vedvarende sygdomsforværring (12 uger)

Vedvarende sygdomsforværring (Confirmed Disability Progression (CDP)) defineres som en ændring i Expanded Disability Status Scale (EDSS) score på 1 eller 0,5, hvis baseline EDSS var højere end 5,5 [10]. EDSS skalaen går fra 0 til 10 med ændringer på 0,5. En højere score betyder forværring af sygdommen. EDSS score fra 1,0 til 4,5 dækker over patienter som stadig har gangfunktion og er baseret på hæmning i otte forskellige funktionelle systemer. En EDSS score på 5,0 til 9,5 er defineret ved manglende gangfunktion [11]. Dette effektmål angives som kritisk, da et mål med behandlingen er at forsinke sygdomsprogression, selvom fagudvalget erkender, at der ikke er klar dokumentation for sammenhængen mellem sygdomsforværring over en kortere tidsperiode (som i kliniske studier) og vedvarende invaliditet [12]. Den vedvarende sygdomsforværring opgives som antal patienter, der oplever en sygdomsforværring, som bekræftes efter 12 uger i løbet af den samlede studie- og opfølgingsperiode. Den mindste klinisk relevante forskel mellem cladribin og komparator vurderes af fagudvalget at være på 10 procentpoint. Det vil sige, at hvis 10 procentpoint færre patienter oplever vedvarende sygdomsforværring under behandling med cladribin end under behandling med komparator, opfattes dette som en klinisk merværdi af cladribin.

Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAE) omfatter alle formodede bivirkninger registreret i de kliniske forsøg, uden at der nødvendigvis er en kausal sammenhæng mellem bivirkning og behandling. SAE er defineret som en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse. Fagudvalget vurderer, at hvis 3 procentpoint færre patienter oplever en SAE, vil det være klinisk relevant for lægemidlets eventuelle merværdi i forhold til komparator. Imidlertid kompliceres sådanne sammenligninger af forskellige bivirkningsprofiler for forskellige lægemidler. Derfor ønskes en fuld liste over alle registrerede SAEs med udspecificering af frekvens i hhv. interventions- og komparatorgruppe.

Vigtige effektmål

Årlig attackrate

Den årlige attackrate beskriver antal bekræftede angreb per patient/år. Dette effektmål betragtes som vigtigt, da forebyggelse af angreb er et behandlingsmål i sig selv, og fravær af angreb må forventes at have positiv indflydelse på patienternes livskvalitet.

Et angreb defineres som nye eller forværring af eksisterende symptomer af mere end 24 timers varighed i fravær af feber eller infektion, forudgået af en stabil neurologisk tilstand i minimum 30 dage. Symptomerne skal desuden kunne tilskrives multipel sklerose og skal være ledsaget af objektiv neurologisk forværring [8,9]. De nuværende lægemidler, som anbefales til andenlinjebehandling af multipel sklerose, kan reducere den årlige attackrate med 0,2-0,5 per patient/år i forhold til placebo og 0,17 i forhold til interferon [1]. En forskel i den årlige attackrate på 0,1 per patient/år vurderes af fagudvalget at være den mindste klinisk relevante forskel mellem cladribin og komparator.

NEDA

I mange nyere kliniske studier benyttes "no evidence of disease activity" (NEDA) som effektmål. Begrebet dækker over ingen klinisk eller radiologisk evidens for sygdomsprogression over en tidsperiode. Fagudvalget vælger at medtage NEDA som et vigtigt effektmål, da det afspejler både kliniske og radiologiske fund. På trods af argumenterne mod at benytte radiologiske fund som effektmål i sig selv

(se nedenfor under "mindre vigtige effektmål") udtrykte fagudvalget, at beslutninger af betydning for behandling træffes på baggrund af kombination af kliniske og radiologiske fund, hvilket NEDA reflekterer. En forbedring i antallet af patienter som opnår NEDA på 10 procentpoint mellem lægemidlet og komparator vurderes som klinisk relevant.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (*Withdrawals due to adverse events* eller *Discontinuation of study drug due to adverse events*): På grund af stor forskel i bivirkningsprofil mellem de forskellige DMTs anvendes behandlingsophør grundet bivirkning som et samlet mål for bivirkningstyngden på tværs af lægemidler. Heri vil alle bivirkninger som leder til behandlingsophør indgå, også dem der ikke klassificeres som SAEs. Dette effektmål indgik i den nuværende behandlingsvejledning fra RADS som overordnet mål for alvorlige bivirkninger [5]. Fagudvalget vurderer, at en reduktion på 5 procentpoint, i andelen af patienter der ophører med behandling grundet bivirkninger, vil være klinisk relevant for merværdien af et lægemiddel i forhold til komparator.

Livskvalitet (målt ved brug af instrumentet MSQOL-54)

MSQOL-54 er et sygdomsspecifikt og valideret mål for livskvalitet, der inkluderer selvrapporterede subjektive indikatorer for fysisk, emotionel og social funktionalitet og trivsel [13,14]. MSQOL-54 bygger på det hyppigt anvendte generiske instrument til måling af livskvalitet, SF-36. Det inkluderer alle domæner fra SF-36 og har derudover 18 sygdomsspecifikke domæner, som indeholder sundhedstilstand, seksuel funktion, tilfredshed med seksuel funktion, generel livskvalitet, kognitiv funktion, energi og social funktion. Skalaen går fra 0-100, hvor en højere score indikerer højere livskvalitet [15]. For helbredsrelateret livskvalitet anvendes ofte en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standarddeviationer (SD), også for patienter med MS, og fagudvalget har derfor valgt at anvende en forbedring på 0,5 SD som mindste klinisk relevante forskel [16,17].

Såfremt der ikke foreligger data fra MSQOL-54, foretrækkes data fra et andet valideret instrument som er relevant for patienter med MS, eksempelvis de generiske SF-36 og EQ-SD.

Mindre vigtige effektmål

Under udarbejdelsen af protokollen har fagudvalget vurderet, at nedenstående effektmål er mindre vigtige set i forhold til effektmålene i kategorierne "Kritiske effektmål" og "Vigtige effektmål". Disse effektmål vil ikke indgå i vurderingen af den kliniske merværdi.

MR skanning

Radiologiske undersøgelser med magnetisk resonans skanning (MR) anvendes diagnostisk og som surrogatmål i mange kliniske studier. Associationer mellem forandringer på MR skanninger over en to-årig periode og invaliditet på lang sigt hos MS patienter blev ikke fundet i et større observationelt studie [12]. Det er tvivlsomt om nuværende metoder kan vise en klar sammenhæng mellem radiologiske ændringer og effekt af behandling hos enkelte patienter i kortere tidsrum [18]. På baggrund af den manglende evidens og en klinisk vurdering af betydningen af MR fund over en kortere periode har fagudvalget valgt ikke at medtage MR parametre som vigtige eller kritiske effektmål, især fordi MR fund er indeholdt i det vigtige effektmål NEDA

Risiko for udvikling af neutraliserende antistoffer

Forekomsten af neutraliserende antistoffer (NAbs) for interferoner, særligt i høje koncentrationer, har vist en klar negativ effekt på attakrater [19]. Dette effektmål indgår også i den tidligere RADS behandlingsvejledning [5]. Neutraliserende antistoffer mod interferoner kan have en vedvarende negativ effekt, da de også kan hæmme kroppens egne interferoner efter endt behandling. Eftersom komparator i de ovenstående kliniske spørgsmål ikke er interferon, betragtes NABs her som et mindre vigtigt effektmål.

Selvom nogle patienter udvikler NAb's mod natalizumab, betragtes disse ikke som lige så klinisk betydningsfulde som NAb's mod interferoner.

Kognitiv funktion

Dette er et yderst vigtigt effektmål for patienterne, men fagudvalget finder ikke, der er en valideret metode til kvantificering af kognitiv funktion. Indtil et simpelt og brugbart instrument kan anvendes, betragtes dette effektmål som mindre vigtigt, og aspekter af mentale funktioner er indeholdt i livskvalitet.

Bekvemmelighed

Patienternes værdier og præferencer i forhold til hvor indgribende en behandling er, er naturligvis væsentlige, men intet instrument til måling af dette i forhold til lægemidlet og komparatorer anvendes. Derfor er dette effektmål betragtet som mindre vigtigt, og aspekter af bekvemmelighed er indeholdt i livskvalitet.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Mavenclad, cladribine	multiple sclerosis
Tysabri, natalizumab	
Gilenya, fingolimod	
Lemtrada, alemtuzumab	

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekst artikler. Artikler der ekskluderes ved fuldtekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram [<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>].

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekst artiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, fase I og fase IIa studier ekskluderes, studier med andre populationer end de valgte ekskluderes, studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekst artikler og data fra EMAs Scientific Discussion. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningskema.

Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppe analyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes.

6 Andre overvejelser

På baggrund af den vedvarende immunsuppressive effekt af cladribin (lymfocytopeni op til 4 år) stilles patienter med sygdomsgennembrud efter 2 år i en mulig situation, hvor de ikke kan tilbydes relevant andenlinjebehandling. Anvendelsen af cladribin kan således i nogle tilfælde på sigt medføre suboptimal behandling. Dette stiller skærpede krav til patientselektion og patientinformation.

Desuden er der særlig bekymring for sent optrædende bivirkninger, med baggrund i mange års klinisk brug af cladribin.

Ovennævnte bekymringer vil indgå i Rådets vurdering af den samlede kliniske merværdi af cladribin.

7 Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose. Version 4. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2016. Dok.nr. 266306.
2. Sundhedsstyrelsen. Indsatsen for patienter med multipel sklerose i sundhedsvæsenet. 2016. 33 sider.
3. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):520–32.
4. Russell MB, Kristensen JK, Hansen BL. Multipel sklerose - Lægehåndbogen [internet]. 2017 [citeret 7. august 2017]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/neurologi/tilstande-og-sygdomme/inflammatoriske-sygdomme/multipel-sklerose/>
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose. København; 2016.
6. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af kronisk hepatitis B Formål. 2016;1–5.
7. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. 2016.
8. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121–7.
9. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol.* 2005;58(6):840–6.
10. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D’Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;(9):CD011381.
11. Multiple Sclerosis Trust. Multiple Sclerosis Trust - Expanded Disability Status Scale [internet]. 2013 [citeret 16. august 2017]. Tilgængelig fra: <https://www.mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss>
12. Cree BAC, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol.* 2016;80(4):499–510.
13. Vickrey BG. Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument. Los Angeles, CA: UCLA Department of Neurology; 1995.
14. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res.* 1995;4(3):187–206.
15. Rintala A, Hakkinen A, Paltamaa J. Ten-year follow-up of health-related quality of life among ambulatory persons with multiple sclerosis at baseline. *Qual Life Res.* 2016;25(12):3119–27.
16. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41(5):582–92.

17. Jongen PJ. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs*. 2017;
18. Rocca MA, Battaglini M, Benedict RHB, De Stefano N, Geurts JGG, Henry RG, et al. Brain MRI atrophy quantification in MS. *Neurology*. 2017;88(4):403–13.
19. Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr K -M., Palace J, et al. Guidelines on use of anti-IFN- β antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN- β antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2005;12(11):817–27.

Bilag 1

Fagudvalgets sammensætning

Stilling	Navn	Udpeget af
Overlæge, ph.d.	Lars Kristian Storr	Formand, Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
Overlæge, dr. med.	Thor Petersen	Region Midtjylland
Professor, centerleder, klinikchef	Egon Stenager	Region Syddanmark
Overlæge	Preben Borring Andersen	Region Sjælland
Klinisk Farmaceut	Hilde Omestad	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Afdelingslæge	Elisabeth Penninga	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Patient		Danske Patienter
Patientrepræsentant		Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<p><i>Projekt- og metodeansvarlige:</i></p> <p>Jane Skov Mail: jsk@medicinraadet.dk Tlf: 21 34 01 89</p> <p>Anne Bjørnskov Jensen Mail: ajs@medicinraadet.dk Tlf: 21 34 07 98</p>	<p>Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø Tlf: 21 34 24 86</p>
<p><i>Fagudvalgskordinator:</i></p> <p>Charlotte Wulff Johansen Mail: cwj@medicinraadet.dk Tlf: 60 43 32 39</p>	



Endelig ansøgning vedrørende Mavenclad® til behandling af RMS med høj sygdomsaktivitet

Version 1.0

Udarbejdet af Merck A/S
Søborg, 8. september 2017

Kontaktpersoner:

Anders Elm Pedersen, Medical Manager (anders.elm@merckgroup.com, tlf.: +45 40 35 72 96)
Jens Christensen, Market Access Manager (jens.christensen@merckgroup.com, tlf.: +45 42 71 40 17)

Executive Summary

Denne ansøgning består af to dokumenter: nærværende ansøgningskema og en separat omkostningsanalyse, hvoraf det fremgår, at MAVENCLAD[®] tabletter er et omkostningsbesparende behandlingsalternativ. Beregninger viser således, at sammenlignet med MAVENCLAD[®] er Lemtrada 16%, Tysabri 39% og Gilenya 40% dyrere målt over 4 år.

MAVENCLAD[®], cladribin tabletter, er en ny innovativ selektiv immun-rekonstituerende behandling (SIRT) til patienter med attackvis multipel sklerose (RMS). Behandlingen tages hjemme over 10 behandlingsdage pr. år i år 1 og 2 og har en dokumenteret længerevarende effekt i yderligere 2 år. Dermed opnås 4 års effekt efter maksimalt 20 behandlingsdage i alt. Sikkerhedsprofilen af MAVENCLAD[®] er baseret på kliniske studier med mere end 2.000 patienter med en opfølgning i over 10.000 patient år.

Med udgangspunkt i Medicinrådets protokol for ibrugtagning af nye lægemidler vurderes anvendelsen af MAVENCLAD[®] til attackvis MS i 3 relevante patientpopulationer. Den kliniske merværdi i forhold til komparatorerne fingolimod, natalizumab og alemtuzumab baseres på 4-års data. Særligt på baggrund af effektmålene NEDA (attakker, sygdomsprogression og læsioner på MR scanning) samt effektmål for bivirkninger og evaluering af bivirkningsprofilen vurderer Merck, at der foreligger klinisk merværdi i forhold til disse komparatorer.

Konklusion i den sammenlignende analyse

MAVENCLAD vs. Gilenya

MAVENCLAD (cladribin) har klinisk merværdi i forhold til Gilenya (fingolimod) hos JC-virus antistofpositive RMS patienter med høj sygdomsaktivitet. Dette baseres på, at forskellen i NEDA er >10% efter 2 år. (Bemærk, der findes ikke sammenlignende NEDA data for 4 år).

MAVENCLAD vs. Tysabri

Ud fra de alvorlige bivirkninger (SAEs), som er listet på clinicaltrials.gov har MAVENCLAD (cladribin) klinisk merværdi i forhold til Tysabri (natalizumab) hos JC-virus antistofnegative RMS patienter med høj sygdomsaktivitet. Risikoen for PML ved behandling med Tysabri er en stigende bekymring.

På grund af bivirkningernes karakter, og på grund af at en højere andel af patienter behandlet med MAVENCLAD opnåede NEDA (ingen tegn på sygdomsaktivitet) efter 2 år sammenlignet med andelen af patienter med NEDA efter 2 års behandling med Tysabri, har MAVENCLAD klinisk merværdi i forhold til Tysabri. (Bemærk, der findes ikke sammenlignende NEDA data for 4 år).

MAVENCLAD vs. Lemtrada

Ud fra de alvorlige bivirkninger (SAEs), som er listet på clinicaltrials.gov har MAVENCLAD (cladribin) klinisk merværdi i forhold til Lemtrada, dels til RMS patienter med høj sygdomsaktivitet på 1. linje behandling, dels til behandlingsnaive patienter, hvor Gilenya og Tysabri *ikke* er en behandlingsmulighed. Desuden er der høj risiko for autoimmune bivirkninger ved Lemtrada, og i øvrigt mange hyppigt forekommende bivirkninger (hos 1-10% af patienterne) jf. produktresuméet for Lemtrada og medicin.dk.

Merck A/S kindly requests the Danish Medicines Council approve MAVENCLAD[®] tablets as standard treatment for patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RMS) as defined by clinical or imaging features. On 22 June 2017 EMA CHMP issued a positive opinion for cladribine tablets and the marketing authorization was granted on 22 August 2017 by the European Commission.

In the following, basic information on MAVENCLAD[®] is provided together with a description of the relevant literature, studies including patient characteristics and comparative analyses as required by the Medicine Council for the evaluation of added clinical value for the patient population versus the comparators chosen by the Medicine Council.

Patient populations and comparators:

RMS-patients with disease activity on 1st line treatment, who are JC virus antibody positive, and JC virus antibody positive treatment naïve RMS patients with high disease activity. **Comparator: Fingolimod (0,5 mg p.o. pr day)**

RMS-patients with disease activity on 1st line treatment, who are JC virus antibody negative, and JC antibody negative naïve RMS patients with high disease activity. **Comparator: Natalizumab (300 mg i.v. every 4 week)**

RMS-patients with disease activity on 1st line treatment as well as treatment naïve RMS patients where fingolimod or natalizumab is not a treatment option. **Comparator: Alemtuzumab (12 mg/day i.v. in 5 days in month 0 and in 3 days in month 12)**

The Medicine Council requested a comparison of 4-years data. These are available in published form in the extension trials FREEDOMS (fingolimod), STRATA (natalizumab), CARE-MS I and II EXTENSION (alemtuzumab) and CLARITY EXTENSION (cladribine tablets). Data not available as publications from these extension trials have been searched in the publications of the core trials, FREEDOMS, AFFIRM, CARE MS I+II and CLARITY.

No head-to-head studies have been conducted and extension studies do for ethical reasons not include placebo groups. To assess the added clinical value of MAVENCLAD[®], we have therefore performed an **indirect comparison of absolute values** of the requested outcomes.

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Basic information *basisinformation*

Contact information <i>kontaktoplysninger</i>	
Name	Anders Elm Pedersen
Title	Medical Manager
Area of responsibility	Medical Affairs
Phone	40 35 72 96
Email	anders.elm@merckgroup.com
Name	Jens Christensen
Title	Market Access Manager
Area of responsibility	Market Access
Phone	42 71 40 17
Email	jens.christensen@merckgroup.com
Name	Hans Elers Koch
Title	General Manager
Area of responsibility	
Phone	61 61 68 88
Email	hans.koch@merckgroup.com

Overview of the Technology <i>oversigt over lægemidlet</i>	
Generic name <i>generisk navn</i>	Cladribin Tabletter
Proprietary name <i>handelsnavn</i>	MAVENCLAD [®]
Marketing authorisation holder in Denmark <i>indehaver af markedsførings-tilladelse i Danmark</i>	Merck Serono Europe Limited 56 Marsh Wall London E14 9TP Storbritannien

Pharmacotherapeutic group <i>farmakoterapeutisk klasse</i>	Antineoplastiske stoffer, antimetabolitter, purin analoger
Active substance(s) <i>aktivt stof</i>	Cladribin
Pharmaceutical form(s) <i>lægemiddelform</i>	10 mg tabletter
ATC code <i>ATC kode</i>	ATC-kode: L01BB04
Mechanism of action <i>virkningsmekanisme</i>	Cladribin er en nukleosidanalog af deoxyadenosin. En chloresubstitution i purinringen beskytter cladribin mod at blive nedbrudt af adenosindeaminase, hvilket øger den tid, hvor cladribin prodrug er til stede intracellulært. En efterfølgende fosforylering af cladribin til den aktive trifosfat-form, 2 chlordeoxyadenosintrifosfat (Cd ATP), opnås særligt effektivt i lymfocytter, på grund af disses grundlæggende høje niveauer af deoxycytidinkinase (DCK) og relativt lave niveauer af 5' nukleotidase (5' NTase). En høj DCK til 5' NTase ratio favoriserer akkumuleringen af Cd ATP, og gør lymfocytterne særligt udsatte for celledød. Som følge af et lavere forhold mellem DCK og 5' NTase, er andre celler, der stammer fra knoglemarven, mindre påvirkede end lymfocytterne. DCK er det hastighedsbegrænsende enzym for konverteringen af cladribin prodrug til den aktive trifosfat-form, hvilket fører til en selektiv reduktion af både delende og hvilende T- og B-celler.
Therapeutic indication <i>terapeutisk indikation</i>	MAVENCLAD er indiceret til behandling af voksne patienter med attackvis multipel sklerose (MS) med høj sygdomsaktivitet, defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske tegn
Patient population(s) <i>patientpopulation(er)</i>	1) patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive: 50%* af 14.300** = 7.150 2) patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative: 50%* af 14.300** = 7.150 3) patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed: 20% til 25%* af ca. 2.500*** ~ 500 - 625 - average weight/body surface area (if relevant): 72,6 kg*** - gender distribution: Ca 1/3 mænd og 2/3 kvinder** * RADS MS Baggrundsnotat, Dec 2016 ** Sundhedsstyrelsens notat: Indsatsen for patienter med multipel sklerose i sundhedsvæsenet. Oktober 2016 *** Merck estimat jf omkostningsanalysen
Will dispensing be restricted to hospitals? <i>Bliver udlevering forbeholdt hospitaler</i>	Ja
Dosage regimen <i>dosering</i>	Den anbefalede kumulative dosis af MAVENCLAD er 3,5 mg/kg legemsvægt i løbet af 2 år, administreret som 1 behandlingsforløb på 1,75 mg/kg pr. år. Hvert behandlingsforløb består af 2 behandlingsuger, én i begyndelsen af den første måned og én i begyndelsen af den anden måned i det pågældende behandlingsår. Hver behandlingsuge består af 4 eller 5 dage, hvor en patient får 10 mg eller 20 mg (en eller to tabletter) som en enkelt daglig dosis, afhængigt af legemsvægten. Efter de 2 behandlingsforløb er gennemført, er der ikke behov for yderligere behandling med cladribin i år 3 og 4
Combination therapy and/or co-medication <i>kombinationsbehandling og/eller co-medicinering</i>	Nej
Packaging - types, sizes/number of units and concentrations <i>pakninger - typer, størrelser/antal enheder og styrker</i>	Orienteret polyamid (OPA)/aluminium (Al)/polyvinylchlorid (PVC) – aluminium (Al) blisterforseglet i en æske af pap, og fikseret i en børnesikret yderkarton. Pakningsstørrelser på 1, 4, 5, 6, 7 eller 8 tabletter.

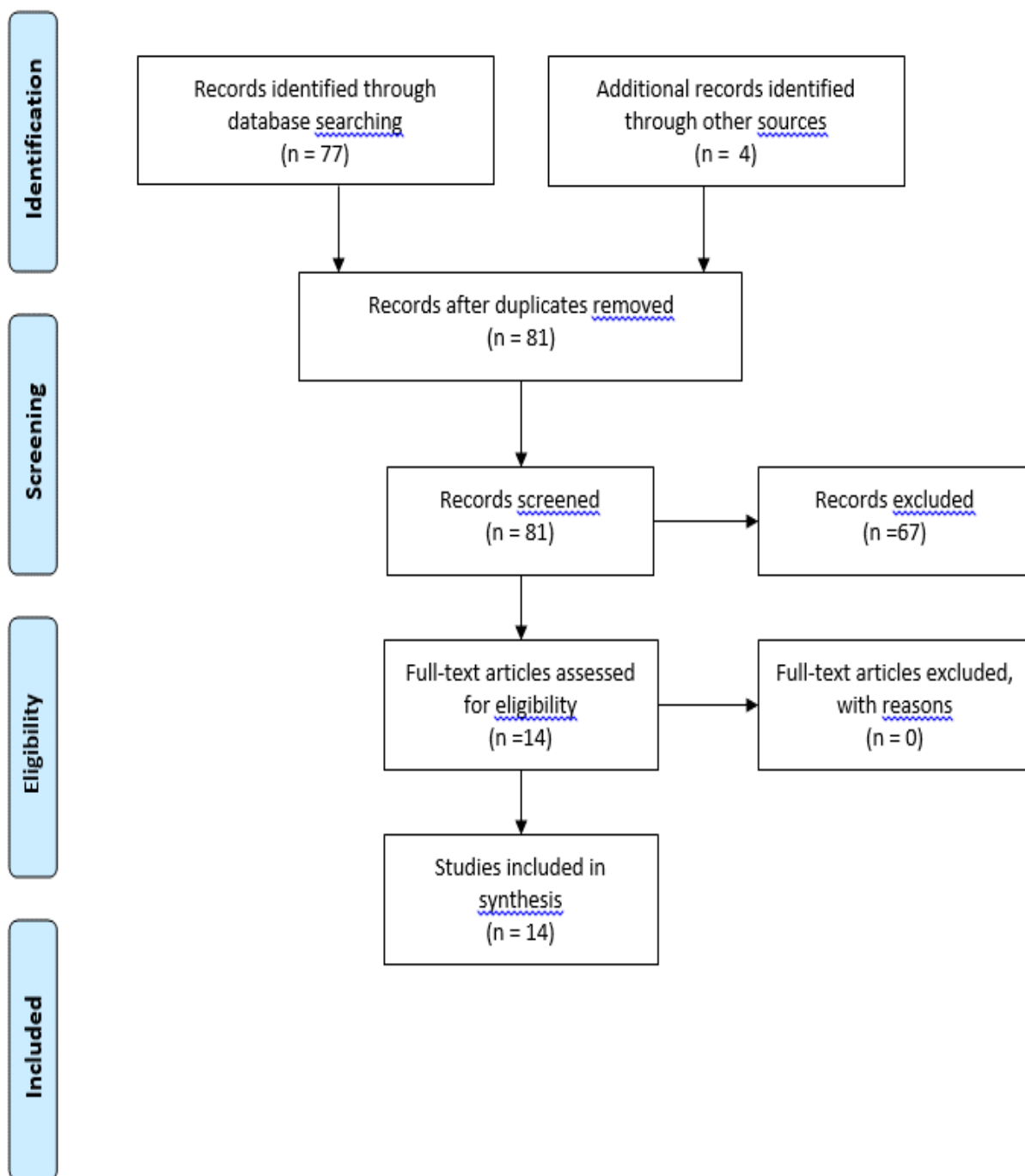
Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Literature search *litteratursøgning*

Databases and search terms <i>databaser og søgetermer/søgestreng</i>	Medline has been searched via PubMed and CENTRAL has been searched via Cochrane Library. Our search criteria were identification of data from core publications of clinical phase III and their respective extension trials for MAVENCLAD and comparators with prioritation of placebo controlled trials, since MAVENCLAD was investigated in a placebo controlled trial. These include CLARITY and CLARITY EXT for MAVENCLAD, FREEDOMS and the extension trial for Gilenya, the pooled extension study STRATA for Tysabri. For Lemtrada this include CARE-MS I and II and the extention trials, where Lemtrada was investigated against IFN. The use of MeSH terms did not identify additional publications and Medline was therefore searched with free-text onl. CENTRAL searches did not provide additional full publications.
Date of search <i>dato for søgning</i>	All searches were performed during week 35, 2017
Methods for literature selection <i>metode for litteraturselektion</i>	The following free-text search was performed in Medline via PubMed: cladribine and multiple sclerosis and clarity (n=21) fingolimod and gilenya and multiple sclerosis and freedoms (n=33) natalizumab and tysabri and multiple sclerosis and STRATA (n=5) alemtuzumab and lemtrada and multiple sclerosis and care-ms (n=0) alemtuzumab and multiple sclerosis and care-ms (n=18) Core publication on the extension trials for FREEDOMS, AFFIRM, CLARITY, CARE-MS I and II were selected. When applicable core publication from these Phase III trials were selected or publications containing the outcomes requested.
PRISMA flow diagram for literature selection <i>PRISMA flow diagram for litteraturselektion</i>	May be attached as a seperate file. http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx

Literature research strategy



Reference list (Studies included in synthesis)

- Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K.** Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Aug 1. PMID: 28817997.
- Arroyo González R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin DH, Lake SL, Giovannoni G;** CARE-MS I and II Investigators. Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Sep;23(10):1367-1376. PMID: 27885061.
- Bevan CJ, Cree BA.** Disease activity free status: a new end point for a new era in multiple sclerosis clinical research? *JAMA Neurol.* 2014 Mar;71(3):269-70. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5486. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2014 Jun;71(6):803. PubMed PMID: 24395449.
- Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, Schippling S, Selmaj KW, Traboulsee A, Compston DAS, Margolin DH, Thangavelu K, Chiriac MC, Jody D, Xenopoulos P, Hogan RJ, Panzara MA, Arnold DL;** CARE-MS II and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology.* 2017 Aug 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28835403.
- Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, Schippling S, Selmaj KW, Traboulsee A, Compston DAS, Margolin DH, Thangavelu K, Chiriac MC, Jody D, Xenopoulos P, Hogan RJ, Panzara MA, Arnold DL;** CARE-MS II and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology.* 2017 Aug 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28835403.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ;** CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb 4;362(5):416-26. PubMed PMID: 20089960.
- Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, Hamlett A, Viglietta V, Greenberg S;** CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol.* 2011 Apr;10(4):329-37. PMID: 21397565.
- Giovannoni 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. Accepted for publication in *Mult Scler J*, 31 July 2017
- Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung HP, Fox EJ, Giovannoni G, Schippling S, Selmaj KW, Traboulsee A, Compston DAS, Margolin DH, Thangavelu K, Rodriguez CE, Jody D, Hogan RJ, Xenopoulos P, Panzara MA, Coles AJ;** CARE-MS I and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology.* 2017 Aug 23. pii: 10.1212/WNL.0000000000004313. doi: 10.1212/WNL.0000000000004313. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28835401.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P;** FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb 4;362(5):387-401. PMID: 20089952.

Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, Sprenger T, Sormani MP, Smith T, Häring DA, Piani Meier D, Tomic D. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 Sep;22(10):1297-305. PMID: 26585439; PubMed Central PMCID: PMC5015759.

Kappos L, O'Connor P, Radue EW, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, Ritter S, Schlosshauer R, von Rosenstiel P, Zhang-Auberson L, Francis G. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology.* 2015 Apr 14;84(15):1582-91. PMID: 25795646; PubMed Central PMCID: PMC4408283.

O'Connor P, Goodman A, Kappos L, Lublin F, Polman C, Rudick RA, Hauswirth K, Cristiano LM, Forrestal F, Duda P. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology.* 2014 Jul 1;83(1):78-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000541. Epub 2014 Jun 4. Erratum in: *Neurology.* 2014 Aug 19;83(8):773. PubMed PMID: 24898925; PubMed Central PMCID: PMC4114173.

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006 Mar 2;354(9):899-910. PMID: 16510744.

Prosperini L, Fanelli F, Pozzilli C. Long-term assessment of No Evidence of Disease Activity with natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2016 May 15;364:145-7. PMID: 27084235.

Clinicaltrials.gov links to extension trials for FREEDOMS, STRATA, MS-CARE and CLARITY

Fingolimod:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00662649?term=NCT00662649&rank=1§=X30156>

Natalizumab:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00297232?term=strata+and+natalizumab&rank=1>

Alemtuzumab: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00930553?term=care-ms+extension&rank=1§=X30156>

Cladribine:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00641537?term=clarity+extension&rank=1>

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics *studiekarakteristika*

Trial	Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS)
NCT-number	NCT00289978
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. L Kappos et al. N Engl J Med, 2010 Data in the results section for Fingolimod 2 year obtained from this publication unless stated otherwise NEDA data (2 year) obtained from Kappos L et al. 2016. Multi Scler: 1297-305
Design/study type <i>Design/studietype</i>	Double-blinded randomised placebo-controlled phase 3 study to evaluate safety and efficacy of fingolimod 1,25 mg daily and 0,5 mg daily. Enrolled patients were randomly assigned 1:1:1 using a stratified permuted block randomisation scheme via an interactive response system. No cross-over was allowed. The investigators, patients, and sponsor were masked to treatment assignment.
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	24 month
<i>population (in- og eksklusionskriterier)</i>	Inclusion criteria: 1. Male and female patients between ages 18-55 with a diagnosis of multiple sclerosis 2. Patients with a relapsing-remitting disease course 3. Patients with EDSS score of 0-5.5 Exclusion criteria: 1. Patients with other chronic disease of the immune system, malignancies, acute pulmonary disease, cardiac failure etc 2. Pregnant or nursing woman
Intervention (n=)	Fingolimod 0.5 mg orally once daily. N=425
Comparison (n=) <i>komparator</i>	Placebo. N=418

<p>Primary and secondary endpoints <i>primære og sekundære endepunkter</i></p>	<p>Primary endpoint: 1. Estimated annualized aggregate relapse rate (ARR)</p> <p>Secondary endpoint: 1. Percentage of patients free of disability progression at month 24 assessed with the expanded disability status scale (EDSS) 2. Number of new or newly enlarged T2 lesions at month 24 in comparison with baseline</p>
<p>Method of analysis <i>analysemodel</i></p>	<p>All efficacy analyses were done for the intention-to-treat population. Standard methods used for analysis of endpoints</p>
<p>Subgroup analyses <i>subgruppeanalyser</i></p>	<p>N/A</p>

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics *studiekarakteristika*

Trial	Long-term Efficacy and Safety of fingolimod (FTY720) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis
NCT-number	NCT00662649
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. L Kappos et al. Neurology, 2015 Data in the results section for Fingolimod 4 year obtained from this publication unless stated otherwise
Design/study type <i>Design/studietype</i>	The extension study was designed to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of fingolimod in patients with multiple sclerosis and was an extension to the 24-month core study (NCT00289978)
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	24 month
<i>population (in- og eksklusionskriterier)</i>	Inclusion criteria: Patients should complete the 24 month core study
Intervention (n=)	Fingolimod 0.5 mg orally once daily. N= 331
Comparison (n=) <i>komparator</i>	None N=0
Primary and secondary endpoints <i>primære og sekundære endepunkter</i>	Primary endpoints: annualized relapse rate, time to first confirmed relapse at end of study Secondary endpoints: change in T2 lesions, change in brain volume, time to first 3-month EDSS progression
Method of analysis <i>analysemodel</i>	All efficacy analyses were done for the intention-to-treat. Standard methods used for analysis of endpoints
Subgroup analyses <i>subgruppeanalyser</i>	N/A

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics studiekarakteristika

Trial	Safety and Efficacy of Natalizumab in the Treatment of Multiple Sclerosis (AFFIRM)
NCT-number	NCT00027300
Publications - title, author, publikationer, tidsskrift, årstal	CH Polman et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. 2006, N Engl J Med Data in the results section for Natalizumab 2 year obtained from this publication unless stated otherwise NEDA data obtained from Bevan CJ et al. JAMA Neurol. 2014, p269-270 and L Prosperini et al. J Neurol Sci 2016, p145-7
Design/study type Design/studietype	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of Natalizumab in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
Follow-up opfølgningstid	24 month
population (in- og eksklusionskriterier)	Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> •Diagnosis of MS, as defined by McDonald et al., criteria # 1-4 (McDonald et al., 2001) •Between the ages of 18 and 50, inclusive. •Baseline EDSS score between 0.0 and 5.0, inclusive. •Have experienced at least one relapse within the 12 months prior to randomization. •Cranial MRI scan demonstrating lesion(s) consistent with MS. •Have given written informed consent to participate in the study. Exclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> •Primary progressive, secondary progressive, or progressive relapsing MS. •MS relapse has occurred, in the opinion of the investigator, within 50 days prior to randomization and/or the subject has not stabilized from a previous relapse. •A clinically significant infectious illness within 30 days prior to randomization. •History of, or abnormal laboratory results that in the opinion of the investigator, would preclude the administration of a recombinant humanized antibody immunomodulating agent for 116 weeks. •History of severe allergic or anaphylactic reactions or known drug hypersensitivity. •Unable to perform the Timed 25-foot Walk, 9HPT, and PASAT 3. •Abnormal blood tests performed at the Screening Visit.
Intervention (n=)	Natalizumab 300 mg IV every 4 weeks. N=627
Comparison (n=)	Placebo. N=315

<i>komparator</i>	
Primary and secondary endpoints <i>primære og sekundære endepunkter</i>	Primary Outcome Measures: •The primary objectives of this study are to determine whether natalizumab, when compared with placebo, is effective in reducing the rate of clinical relapses at 1 year and, in slowing the progression of disability at 2 years. [Time Frame: 1 year and 2 years] Secondary Outcome Measures: •Reduction in MRI changes and clinical relapses [Time Frame: 1 year]
Method of analysis <i>analysemetode</i>	All efficacy analysis were done for the intention to treat population. Standard methods used for analysis of endpoints
Subgroup analyses <i>subgruppeanalyser</i>	N/A

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics studiekarakteristika

Trial	Natalizumab (Tysabri) re-initiation of dosing (STRATA)
NCT-number	NCT00297232
Publications - title, author, publikationer, tidsskrift, årstal	P O'Connor et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. Neurology, 2014 Data in the results section for Natalizumab 4 year obtained from this publication unless stated otherwise
Design/study type Design/studietype	The study was designed to evaluate long term safety and efficacy in the core studies mentioned. Interventional, single group assignment, open label extension study open for patients that participated either of the following studies: AFFIRM, SENTINEL, STARS or Natalizumab safety EXT.
Follow-up opfølgningstid	Various due to different enrollment programs
population (in- og eksklusionskriterier)	Inclusion criteria: MS subjects who completed Study C-1801 (NCT00027300), C-1802 (NCT00030966), or C-1803 (NCT00097760) and a Dosing Suspension Safety Evaluation (neurological examination or a magnetic resonance imaging scan) or participated in the IMA 04001 (STARS) Study. •Subjects who are considered by the Investigator to be free of signs and symptoms suggestive of progressive multifocal leukoencephalopathy and willing to discontinue and remain free from concomitant immunosuppressive or immunomodulatory treatment (including IFN-beta and glatiramer acetate) while being treated with natalizumab during the study. •In addition, subjects who completed 48 weeks of treatment in Study 101-MS-322 (NCT00306592) in Canada will be allowed to enter this study at the start of the long-term treatment period (Week 52 - 480). Exclusion criteria: anti-drug antibodies, allergic reactions, immunosuppression, malignancy and more Please insert the inclusion and exclusion criteria related to NCT-number from www.clinicaltrials.gov
Intervention (n=)	Natalizumab 300 mg IV every 4 weeks. N=1094
Comparison (n=)	None. N=0
Primary and secondary endpoints primære og sekundære endepunkter	Primary endpoint: •Time to 24-week Confirmed Expanded Disability Status Scale (EDSS) Progression [Time Frame: up to 480 weeks] •Time to 48-week Confirmed EDSS Progression [Time Frame: up to 480 weeks] •Time to 24-week Confirmed EDSS Improvement Where Baseline \geq 2.0 [Time Frame: Up to 480 weeks]
Method of analysis analysemode	All efficacy analysis were done for the intention to treat population. Standard methods used for analysis of endpoints
Subgroup analyses subgruppeanalyser	N/A

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics studiekarakteristika

Trial	An Extension Protocol for Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab (CARE-MS I Extension)
NCT-number	NCT00930553
Publications - title, author, publikationer, tidsskrift, årstal	Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up Havrdova E et al. Neurology Aug 2017 epub ahead of print Data in the results section for Alemtuzumab 4 year obtained from this publication unless stated otherwise QoL data from Rafael Arroyo González et al. 2017. Multiple Sclerosis Journal, p1367-1376
Design/study type Design/studietype	Open-label, rater-blinded 5-year follow-up of the CARE-MS I study (NCT00530348): Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Enrolled patients were randomly allocated in a 2:1 ratio by an interactive response system to receive i.v. alemtuzumab 12 mg per day, once daily for 5 days at baseline and for 3 days at 12 month, or s.c. interferon beta 1a 44µg 3 times per week throughout the trial. Study duration was 2 years, and no cross-over was allowed. In the extension study, patients who received alemtuzumab during the core CARE-MS I trial were retreated as-needed with alemtuzumab 12 mg for 3 days
Follow-up opfølgningstid	3 years, constituting a total of 5 years of follow-up from CARE-MS I enrollment [Note, this paper only describes patients who were allocated to alemtuzumab in the core CARE-MS I study]
population (in- og eksklusionskriterier)	Inclusion criteria: received alemtuzumab in the phase 2 study CAMMS223, or in one of the two phase 3 studies CAMMS323 (aka CARE-MS I) or CAMMS324 (aka CARE-MS II); or received Rebif in CAMMS223 or CAMMS324, and completed the core studies. Exclusion criteria: Any off-label use of alemtuzumab (e.g. outside of above mentioned Genzyme-sponsored studies). Rebif participants from studies CAMMS223 and CAMMS324 with known bleeding disorders, ITP, intolerance of pulsed corticosteroids, history of malignancy, significant autoimmune disorder (other than MS), active infection or high risk of infection. [This is not the full list of exclusion criteria]
Intervention (n=)	n = 349. Received as-needed alemtuzumab retreatment for relapse or MRI activity, 12 mg i.v. per day for 3 day: n=110 (31.5%). Received other DMTs in years 3-5: n= 8 (2.3%)
Comparison (n=) komparator	No comparator in the open-label, rater-blinded extension of the head-to-head core study CARE-MS I.

<p>Primary and secondary endpoints</p>	<p>Primary endpoints: Annualized Relapse Rate (ARR); Number of participants with sustained accumulation of disability (SAD)</p> <p>Secondary endpoints: Number of participants with sustained reduction in disability (SRD) assessed by EDSS; Change from initial study baseline in EDSS score; Percentage of participants without new or enlarging Magnetic Resonance imaging (MRI)-T2-Hypertense lesion activity; Percentage change from baseline in MRI-T2-Hypertense lesion volumes; Percentage of participants without new gadolinium-enhancing MRI lesion activity; Percent change from baseline in Brain Parenchymal Fractions (BPF)</p> <p>Percentage of Relapse Free participants</p> <p>Change from baseline in European Quality of Life-5 Dimension (EQ-5D) Visual Analog Scale Score</p>
<p>Method of analysis <i>analysemode</i> <i>l</i></p>	<p>Analyses were based on available data (without imputation) on all alemtuzumab 12 mg patients with up to 5 years of follow-up from first dose in CARE-MS I, with an interim cutoff date of October 4, 2014, in the extension.</p> <p>ARR was estimated using negative binomial regression with robust variance estimation and covariate adjustment for the geographic region. Proportions of patients with 6-month Clinical Disease Worsening (CDW, previously known as Sustained Accumulation of Disease, SAD) or 3-, 6-, or 12-month Confirmed Disease Improvement (CDI, previously known as Sustained Reduction of Disease, SRD) were estimated with the Kaplan-Meier method. Percentage of patients with improvement, stability, or worsening from the baseline EDSS score was reported.</p> <p>Safety data were reported as incidences (percentage of patients with ≥ 1 event) and exposure-adjusted incidence rates (EAIRs) per 100 patient-years ([number of patients with specific event divided by total annual exposure-time among patients at risk of initial occurrence of the event] x 100) in the reported time cohorts. Autoimmune AEs were reported using time of first AE occurrence over total follow-up time (0–5 years).</p>
<p>Subgroup analyses <i>subgruppe-analyser</i></p>	<p>N/A</p>

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics *studiekaraktistika*

Trial	An Extension Protocol for Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab (CARE-MS II Extension)
NCT-number	NCT00930553
Publications - title, author, publikationer, tidsskrift, årstal	Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up Coles AJ et al. Neurology Aug 2017 epub ahead of print Data in the results section for Alemtuzumab 4 year obtained from this publication unless stated otherwise QoL data from Rafael Arroyo González et al. 2017. Multiple Sclerosis Journal, p1367-1376
Design/study type <i>Design/studietype</i>	Open-label, rater-blinded 5-year follow-up of the CARE-MS II study (NCT00548405): Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial Eligible participants were randomly allocated in a 1:2:2 ratio by an interactive voice response system, stratified by site, to receive subcutaneous interferon beta 1a 44 µg, intravenous alemtuzumab 12 mg per day, or intravenous alemtuzumab 24 mg per day. Interferon beta 1a was given three-times per week and alemtuzumab was given once per day for 5 days at baseline and for 3 days at 12 months. The 24 mg per day group was discontinued to aid recruitment, but data are included for safety assessments. Study duration was 2 years, and no cross-over was allowed. In the extension study, patients who received alemtuzumab during the core CARE-MS II trial were retreated as-needed with alemtuzumab 12 mg for 3 days
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	3 years, constituting a total of 5 years of follow-up from CARE-MS I enrollment [Note, this paper only describes patients who were allocated to alemtuzumab in the core CARE-MS I study]
<i>population (in- og eksklusions-kriterier)</i>	Inclusion criteria: received alemtuzumab in the phase 2 study CAMMS223, or in one of the two phase 3 studies CAMMS323 (aka CARE-MS I) or CAMMS324 (aka CARE-MS II); or received Rebif in CAMMS223 or CAMMS324, and completed the core studies. Exclusion criteria: Any off-label use of alemtuzumab (e.g. outside of above mentioned Genzyme-sponsored studies). Rebif participants from studies CAMMS223 and CAMMS324 with known bleeding disorders, ITP, intolerance of pulsed corticosteroids, history of malignancy, significant autoimmune disorder (other than MS), active infection or high risk of infection. [This is not the full list of exclusion criteria]

Intervention (n=)	n = 393. Received as-needed alemtuzumab retreatment for relapse or MRI activity, 12 mg i.v. per day for 3 day: n=175 (42,1%). Received other DMTs in years 3-5: n= 17 (2.6%)
Comparison (n=) <i>komparator</i>	No comparator in the open-label, rater-blinded extension of the head-to-head core study CARE-MS I.
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints: Annualized Relapse Rate (ARR); Number of participants with sustained accumulation of disability (SAD)</p> <p>Secondary endpoints: Number of participants with sustained reduction in disability (SRD) assessed by EDSS; Change from initial study baseline in EDSS score; Percentage of participants without new or enlarging Magnetic Resonance imaging (MRI)-T2-Hypertense lesion activity; Percentage change from baseline in MRI-T2-Hypertense lesion volumes; Percentage of participants without new gadolinium-enhancing MRI lesion activity; Percent change from baseline in Brain Parenchymal Fractions (BPF)</p> <p>Percentage of Relapse Free participants</p> <p>Change from baseline in European Quality of Life-5 Dimension (EQ-5D) Visual Analog Scale Score</p>
Method of analysis <i>analysemodel</i>	<p>Analyses were based on available data (without imputation) on all alemtuzumab 12 mg patients with up to 5 years of follow-up from first dose in CARE-MS I, with an interim cutoff date of October 4, 2014, in the extension.</p> <p>ARR was estimated using negative binomial regression with robust variance estimation and covariate adjustment for the geographic region. Proportions of patients with 6-month Clinical Disease Worsening (CDW, previously known as Sustained Accumulation of Disease, SAD) or 3-, 6-, or 12-month Confirmed Disease Improvement (CDI, previously known as Sustained Reduction of Disease, SRD) were estimated with the Kaplan-Meier method. Percentage of patients with improvement, stability, or worsening from the baseline EDSS score was reported.</p> <p>Safety data were reported as incidences (percentage of patients with ≥ 1event) and exposure-adjusted incidence rates (EAIRs) per 100 patient-years ([number of patients with specific event divided by total annual exposure-time among patients at risk of initial occurrence of the event] x 100) in the reported time cohorts. Autoimmune AEs were reported using time of first AE occurrence over total follow-up time (0–5 years).</p>
Subgroup analyses <i>subgruppe-analyser</i>	Not applicable

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics studiekarakteristika

Trial	A Safety and Efficacy Study of Oral Cladribine in Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (CLARITY)
NCT-number	NCT00213135
Publications - title, author, publikationer, tidsskrift, årstal	G Giovannoni et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. 2010. N Engl J Med. Data in the results section for Cladribine 2 year obtained from this publication unless stated otherwise. NEDA data were from Giovannoni G et al. Lancet Neurol 2011;10:329–37. QoL data were from D Afolabi et al. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. 2017. Multiple Sclerosis Journal
Design/study type Design/studietype	A Phase III, Randomized, Double-blind, Three-arm, Placebo-controlled, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral Cladribine in Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS). 3,5 mg/kg and 5,25 mg/kg was investigated.
Follow-up opfølgningstid	24 month
Population (inclusion and exclusion criteria) population (in- og eksklusionskriterier)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Male or female, between 18 and 65 years of age (inclusive, at time of informed consent) • Has definite MS according to the McDonald criteria • Relapsing-remitting disease with 1 or more relapses within 12 months prior to Study Day 1 • Must have been clinically stable and not has a relapse within 28 days prior to Study Day 1 • Has MRI consistent with MS at the pre-study evaluation according to the Fazekas criteria • Has a EDSS score from 0 to 5.5, inclusive • Weighed between 40-120 kilogram (kg), inclusive <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Has secondary progressive MS (SPMS) or primary progressive MS (PPMS) • Prior use of disease modifying drugs (DMDs) within the last 3 months, or 2 or more prior treatment failures with DMDs on the basis of efficacy • Has significant leukopenia (white blood cell count less than 0.5 times the lower limit of normal of the central laboratory) within 28 days prior to Study Day 1 • Has received cladribine, mitoxantrone, total lymphoid irradiation, myelosuppressive therapy, campath-1h, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate or natalizumab • Has received oral or systemic corticosteroids or adrenocorticotrophic hormone within 28 days prior to Study Day 1 • Has compromised immune function or infection • Has received oral or systemic corticosteroids or adrenocorticotrophic hormone within 28 days prior to Study Day 1 • Has received cytokine-based therapy, intravenous immunoglobulin therapy, or plasmapheresis within 3 months prior to Study Day 1 • Has platelet and absolute neutrophil counts below the lower limit of normal range within 28 days prior to Study Day 1 • Has prior or current history of malignancy

<p>Population (inclusion and exclusion criteria) (Cont)</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Has a history of persistent anemia, leukopenia, neutropenia, or thrombocytopenia after immunosuppressive therapy •Has systemic disease that, in the opinion of the Investigator, might interfere with subject safety, compliance or evaluation of the condition under Study (for example, insulin-dependent diabetes, Lyme disease, clinically significant cardiac, hepatic, or renal disease, Human Immunodeficiency Virus, or Human T-Cell Lymphotropic Virus Type-1) •Has a psychiatric disorder that, in the opinion of the Investigator, was unstable or would preclude safe participation in the study •Has allergy or hypersensitivity to gadolinium, to cladribine or any of its excipients •Has used any investigational drug or experimental procedure within 6 months prior to Study Day 1
<p>population (in- og</p>	<p>Cladribine Tablets, 3,5mg/kg accumulated dose. N=433</p>
<p>Comparison (n=) komparator</p>	<p>Placebo. N=437</p>
<p>Primary and secondary endpoints <i>primære og sekundære endepunkter</i></p>	<p>Primary Outcome Measures: •Annualized Qualifying Relapse Rate [Time Frame: Week 96] A qualifying relapse was defined as an increase of 2 points in at least one functional system of the expanded disability status scale (EDSS) or an increase of 1 point in at least two functional systems (excluding changes in bowel or bladder function or cognition) in the absence of fever, lasting for at least 24 hours and to have been preceded by at least 30 days of clinical stability or improvement. Expanded disability status scale (EDSS) assesses disability in 8 functional systems. An overall score ranging from 0 (normal) to 10 (death due to multiple sclerosis [MS]) was calculated. The annualized relapse rate for each treatment group was calculated as the total number of confirmed relapses divided by the total number of days on study multiplied by 365.25.</p>

<p>Primary and secondary endpoints <i>primære og sekundære endepunkter (Cont)</i></p>	<p>Secondary Outcome Measures: •Percentage of Relapse-free Participants [Time Frame: Week 96] A qualifying relapse was defined as an increase of 2 points in at least one functional system of the EDSS or an increase of 1 point in at least two functional systems (excluding changes in bowel or bladder function or cognition) in the absence of fever, lasting for at least 24 hours and to have been preceded by at least 30 days of clinical stability or improvement. Expanded disability status scale (EDSS) assesses disability in 8 functional systems. An overall score ranging from 0 (normal) to 10 (death due to MS) was calculated.</p> <p>•Time to Disability Progression [Time Frame: Baseline up to Week 96] Time to disability progression was defined as the time to a sustained increase in EDSS score of at least 1 point if baseline EDSS score between 0.5 and 4.5 inclusively, or at least 1.5 points if the baseline EDSS score was 0, or at least 0.5 point if the baseline EDSS score was at least 5, over a period of at least three months. Expanded disability status scale (EDSS) assesses disability in 8 functional systems. An overall score ranging from 0 (normal) to 10 (death due to MS) was calculated. Tenth Percentile of time to sustained increase in EDSS score was reported using Kaplan-Meier survival curve.</p> <p>•Mean Number of Combined Unique (CU) Lesions, Active Time Constant 2 (T2) Lesions, and Active Time Constant 1 (T1) Gadolinium-Enhanced (Gd+) Lesions Per Participant Per Scan [Time Frame: Week 96] Mean Number of CU lesions, active T2 lesions, and active T1 Gd+ lesions were measured by using magnetic resonance imaging (MRI) scans.</p>
<p>Method of analysis <i>analysemodel</i></p>	<p>All efficacy analyses were done for the intention-to-treat. Standard methods used for analysis of endpoints</p>
<p>Subgroup analyses <i>subgruppeanalyse</i></p>	<p>N/A</p>

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics *studiekaraktistika*

Trial	CLARITY Extension Study
NCT-number	NCT00641537
Publications - title, author, <i>publikationer,</i> <i>tidsskrift,</i> <i>årstal</i>	G Giovannoni 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. 2017. Multiple Sclerosis Journal, accepted for publication Data in the results section for Cladribine 4 year obtained from this publication unless stated otherwise
Design/study type <i>Design/studiet</i> <i>ype</i>	A Phase IIIb, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group, Extension Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Cladribine in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Completed Trial 25643 (CLARITY)
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	24 month

<p>Population (inclusion and exclusion criteria) (in- og eksklusionskriterier)</p>	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomized in Trial 25643 and satisfied one of the following: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Completed randomized treatment course and scheduled visits for the full 96 weeks; or ◦ Did not complete the randomized treatment course in Trial 25643 but elected to receive rescue treatment with Rebif®, another beta-interferon, or glatiramer acetate and completed scheduled clinic visits for the full 96 weeks; or ◦ Did not complete the randomized treatment course in Trial 25643, declined rescue with Rebif®, another beta-interferon, or glatiramer acetate and still completed scheduled clinic visits for the full 96 weeks; or ◦ Did not complete the randomized treatment course in Trial 25643, were not eligible for rescue option with Rebif®, and still completed scheduled clinic visits for the full 96 weeks • Male or female, between 18 and 65 years of age (inclusive, at time of informed consent for Trial 25643) • No medical history or evidence of latent tuberculosis infection (LTBI) or tuberculosis (TB), as evidenced by TB skin test or chest X-ray <p>• All of the following laboratory hematologic parameters evaluated as normal (as define below, inclusively) within 28 days of first dosing of blinded study medication at study Day 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Hemoglobin = 11.6 to 16.2 gram per deciliter (g/dL) ◦ Leukocytes (total white blood cell) = 4.1 to $12.3 \cdot 10^3$ per microliter ◦ Absolute lymphocyte count (ALC) = 1.02 to $3.36 \cdot 10^3$ per microliter ◦ Absolute neutrophil count (ANC) = 2.03 to $8.36 \cdot 10^3$ per microliter ◦ Platelet count = 140 to $450 \cdot 10^3$ per microliter <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subjects who were not enrolled in Trial 25643 • Subject has moderate to severe renal impairment • Use of mitoxantrone, total lymphoid irradiation, myelosuppressive therapy, campath-1h, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate or natalizumab at any time during and since Trial 25643 • Use of cytokine or anti-cytokine therapy, intravenous immunoglobulin (IVIG) or plasmapheresis at any time during and since Trial 25643
<p>Intervention (n=)</p>	<p>Cladribine Tablets, 3,5mg/kg annual accumulated dose. (2 years cladribine+2years placebo) N=98</p>
<p>Comparison (n=) komparator</p>	<p>None</p>

<p>Primary and secondary endpoints <i>primære og sekundære endepunkter</i></p>	<p>Primary Outcome Measures: •Percentage of Participants With at Least 1 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade 3 or 4 Lymphocyte Toxicity [Time Frame: Baseline up to Week 120] Lymphocyte toxicity was assessed using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). CTCAE grade for absolute lymphocyte counts included: Grade 1 = less than lower limit of normal; Grade 2 = less than 800 per cubic millimeter (/mm³); Grade 3 = less than 500/mm³; Grade 4 = less than 200/mm³.</p> <p>•Number of Participants With Adverse Events (AEs) and Serious Adverse Events (SAEs) [Time Frame: Baseline up to week 120] An AE was defined as any untoward medical occurrence in the form of signs, symptoms, abnormal laboratory findings, or diseases that emerges or worsens relative to baseline during a clinical study with an Investigational Medicinal Product (IMP), regardless of causal relationship and even if no IMP has been administered. SAE: Any AE that resulted in death; was life threatening; resulted in persistent/significant disability/incapacity; resulted in/prolonged an existing in-patient hospitalization; was a congenital anomaly/birth defect; or was a medically important condition.</p> <p>•Median Time to Recovery From Grade 3 or 4 Lymphocyte Toxicity [Time Frame: Baseline up to Week 120] Lymphocyte toxicity was assessed using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). CTCAE grade for absolute lymphocyte counts included: Grade 1 = less than lower limit of normal; Grade 2 = less than 800 per cubic millimeter (/mm³); Grade 3 = less than 500/mm³; Grade 4 = less than 200/mm³. Recovery from a Grade 3 or 4 toxicity is defined as a return to a Grade 0 or 1 during the CLARITY Extension Study.</p> <p>•Number of Participants Who Developed Herpes Zoster Infections and Malignancies [Time Frame: Baseline up to Week 120] Herpes zoster infection is defined as having at least one adverse event coded to medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) preferred terms herpes zoster, herpes zoster iridocyclitis, herpes zoster ophthalmic, herpes zoster multi-dermatomal, herpes zoster infection neurological, herpes zoster oticus. Malignancy is defined as having at least one adverse event coded to MedDRA preferred terms under the pre_specified grouping Malignant and unspecified tumors.</p> <p>Secondary Outcome Measures: •Annualized Qualifying Relapse Rate [Time Frame: Week 96] A qualifying relapse was defined as an increase of 2 points in at least one functional system of the expanded disability status scale (EDSS) or an increase of 1 point in at least two functional systems (excluding changes in bowel or bladder function or cognition) in the absence of fever, lasting for at least 24 hours and to have been preceded by at least 30 days of clinical stability or improvement. Expanded disability status scale (EDSS) assesses disability in 8 functional systems. An overall score ranging from 0 (normal) to 10 (death due to multiple sclerosis [MS]) was calculated. The annualized relapse rate for each treatment group was calculated as the total number of confirmed relapses divided by the total number of days on study multiplied by 365.25.</p> <p>•Mean Number of Combined Unique (CU) Lesions [Time Frame: Week 96] Mean Number of CU lesions were measured by using magnetic resonance imaging (MRI) scans.</p> <p>•Time to Disability Progression (Confirmed After 3 Months) [Time Frame: Baseline up to Week 96] Time to disability progression was defined as the time to a sustained increase in EDSS score of at least 1 point if baseline EDSS score between 0.5 and 4.5 inclusively, or at least 1.5 points if the baseline EDSS score was 0, or at least 0.5 point if the baseline EDSS score was at least 5, over a period of at least three months. Expanded disability status scale (EDSS) assesses disability in 8 functional systems. An overall score ranging from 0 (normal) to 10 (death due to MS) was calculated. As few participants have reached EDSS progression, fourth Percentile of time to sustained increase in EDSS score was reported using Kaplan-Meier survival curve.</p>
<p>Method of analysis</p>	<p>All efficacy analyses were done for the intention-to-treat. Standard methods used for analysis of endpoints</p>
<p>Subgroup analyses</p>	<p>N/A</p>

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Baseline characteristics of patients in included trials baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier

Trial	Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS)
NCT-number	NCT00289978
Population	ITT population was RRMS patients according to revised McDonald criteria, one or more documented relaps in the previous year or two or more in previous two years, EDSS 0-5,5.
Baseline characteristics baselinekarakteristika	Similar to relevant population in EXTENSION study (see below)
Trial	Long-term Efficacy and Safety of fingolimod (FTY720) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis
NCT-number	NCT00662649
Population	All patients who completed the 24-month FREEDOMS trial were eligible for the extension study
Baseline characteristics baselinekarakteristika	Baseline characteristics for patient subgroup receiving 4 years fingolimod 0.5 mg: - age: median 36 (18-55) - gender distribution: 79.7 % females - performance status: median EDSS score 2.0 (0-5.5) - previous treatments: 41.4 % received previous treatments reference: Ludwig Kappos et al, Neurology, 2015)

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Baseline characteristics of patients in included trials baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier

Trial		Safety and Efficacy of Natalizumab in the Treatment of Multiple Sclerosis (AFFIRM)
NCT-number		NCT00027300
Population	Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis according to inclusion criteria listed elsewhere	
Baseline characteristics <i>baselinekarakteristika</i>	Baseline characteristics for patient subgroup at entry of AFFIRM was: -age: mean 35,6+/-8,1 -gender: 72% female -performance status: median EDSS score 2,3 (0-8,0)	
Trial		Natalizumab (Tysabri) re-initiation of dosing (STRATA)
NCT-number		NCT00297232
Population	Open label extension study open for patients who participated in either of the following studies: AFFIRM, SENTINEL, STARS or Natalizumab safety EXT	
Baseline characteristics <i>baselinekarakteristika</i>	Baseline characteristics for patient subgroup at entry of STRATA was: -age: mean 41,4+/-8,1 -gender: 69% female -performance status: median EDSS score 2,5 (0-8,0)	

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Baseline characteristics of patients in included trials baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier

Trial	An Extension Protocol for Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab (CARE-MS I Extension)
NCT-number	NCT00930553
Population	Active RRMS; treatment-naïve; EDSS ≤3; disease onset ≤5 year. Patients who completed core study CARE-MS I were enrolled in this extension study. Per Protocol
Baseline characteristics <i>baselinekarakteristika</i>	<p>please describe the relevant baseline characteristics of the patient population, i.e.</p> <ul style="list-style-type: none"> - age (years - mean (SD): 33.0 (8.0) - gender distribution: Female 65% - EDSS score - mean (SD): 2.0 (0.8) - previous treatments: Treatment naïve patients - disease duration - mean (SD): 2.1 (1.4) - No of relapses in past year - mean (SD): 1.8 (0.8)
Trial	An Extension Protocol for Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab (CARE-MS II Extension)
NCT-number	NCT00930553
Population	Active RRMS; relapsing on prior therapy; EDSS ≤5; disease onset ≤10 year. Patients who completed core study CARE-MS II were enrolled in this extension study. Per Protocol
Baseline characteristics <i>baselinekarakteristika</i>	<p>please describe the relevant baseline characteristics of the patient population, i.e.</p> <ul style="list-style-type: none"> - age (years - mean (SD): 34.8 (8.4) - gender distribution: Female 66% - EDSS score - mean (SD): 2.7 (1.3) - previous treatments: ≥ 6 months of 1st line treatment (interferon or glatiramer acetate) - disease duration - mean (SD): 4.5 (2.7) - No of relapses in past year - mean (SD): 1.7 (0.9)

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Baseline characteristics of patients in included trials baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier

Trial	A Safety and Efficacy Study of Oral Cladribine in Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (CLARITY)
NCT-number	NCT00213135
Population	Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis according to inclusion criteria listed elsewhere
Baseline characteristics <i>baselinekarakteristika</i>	Baseline characteristics for patient subgroup at entry of CLARITY was: -age: mean 38,7 +/-9,9 -gender: 65,9 % female -performance status: median EDSS score 2,9 (0-5,5)
Trial	CLARITY Extension Study
NCT-number	NCT00641537
Population	Extension study open for patients who participated CLARITY
Baseline characteristics <i>baselinekarakteristika</i>	Baseline characteristics for patient subgroup at entry of CLARITY was: -age: mean 40,7 +/- 10,7 -gender: 68% female -performance status: median EDSS score 2,5 (0-6,5)

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment
Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Results per study resultater pr. studie

Trial: Long-term Efficacy and Safety of fingolimod (FTY720) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS EXT)

NCT-number: NCT00662649 [for 2 year data refer to NCT00289978 (FREEDOMS)]

	Study arm	N	Result (CI)	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Comment
				Differ-ence	95% CI	p-value	HR/OR/RR	95% CI	p-value	
Proportion of patients without 3-month EDSS progression	Fingolimod 4 y	331	73.9% (4-78.4)	NA			NA		Lower proportions reported in extension trials of in FREEDOMS II trial (58,9%) and TRANSFORMS (71,3%) (not published, only available as conf. abstracts)	
	NA		NR							
Serious adverse events	Fingolimod 4 y	331	9.4 % (31)	NA			NA			
	NA		NR							
Annual relapse rate	Fingolimod 4 y	331	0.17 (0.16-0.22)	NA			NA			
	NA		NR							
NEDA	Fingolimod 2 y	331	31%	21.1%			RR 68%		Not reported from the extension study. Reference: Kappos L et al. 2016. Mult Scler: 1297-305	
	Placebo	418	9.9%							
Adverse events leading to study drug withdrawal	Fingolimod 4 y	425	NR	NA			NA		Not reported for 2 or 4 years. But there were 4,5% (15) discontinuations due to adverse events after 4 year	
	Placebo	418	NR							
QoL (MSQOL-54)	Fingolimod		NR	NA			NA		In FREEDOMS II, no significant difference were also not found for EQ-5D (PA Calabresi et al. 2014. Lancet Neurol)	
	Placebo		NR							

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment
Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Results per study resultater pr. studie

Trial:	Natalizumab (Tysabri) re-initiation of dosing (STRATA)									
NCT-number:	NCT00297232 [for 2 year data refer to NCT00027300 (AFFIRM)]									
	Study arm	N	Result pr. arm	Mean absolute difference			Relative difference			Comment
				Difference	CI	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value	
Proportion of patients without 3-month EDSS progression	Natalizu. 2 y	627	83%	12%			RR 14%			Data from AFFIRMS (CH Polman et al. 2006, N Engl J Med)
	Placebo	315	71%							
Serious adverse events	Natalizu. 4 y	1094	16%	NA			NA			However 21 % is reported on clinicaltrials.gov
	NA		NR							
Annual relapse rate	Natalizu. 4 y	1094	0.17	NA			NA			
	NA		NR							
NEDA	Natalizu. 2 y	627	37%	30%			RR 81%			Bevan CJ et al. JAMA Neurol. 2014, p269-270 and L Prosperini et al. J Neurol Sci 2016, p145-7
	Placebo	315	7%							
Adverse events leading to study drug withdrawal	Natalizu. 2 y	627	3%	1%			RR 33%			Data from AFFIRMS (CH Polman et al. 2006, N Engl J Med)
	Placebo	315	2%							
QoL (MSQOL-54)	Natalizumab		NR against placebo	NA			NA			Not reported against placebo
	Placebo		NR							

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment
Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Results per study resultater pr. studie

Trial:	An Extension Protocol for Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab									
NCT-number:	NCT009930553 (CARE-MS I EXT)									
				Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	p-value	HR/OR/RR	95% CI	p-value	Comment
Proportion of patients without 6-month EDSS progression	alemtuz. 12mg	320	94%	NA			NA			Results for all patients in extension study who received alemtuzumab 12mg in the core study. Data on 3-month EDSS progr. not reported
	NA (extension)		NR							
Serious adverse events	alemtuz. 12mg	344	8.4%	NA			NA			SAE reported at clinicaltrials.gov is 28.6% for extension studies combined
	NA (extension)		NR							
Annual relapse rate	alemtuz. 12mg	342	0.14	NA			NA			
	NA (extension)		NR							
NEDA	alemtuz. 12mg	324	60.2%	NA			NA			
	NA (extension)		NR							
Adverse events leading to study drug withdrawal	alemtuz. 12mg	344	0	NA			NA			Figure reported is Adverse events leading to study drug discontinuation
	NA (extension)		NR							
QoL (MSQOL-54)	alemtuz. 12mg	371	NR	No treatment difference in EQ-5D			NA			EQ-5D from core study reported in Gonzalez RA et al. MSJ 2017 vol 23(10)1367-1376
	Rebif® 44µg	187	NR							

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment
Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Results per study resultater pr. studie

Trial:	An Extension Protocol for Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab									
NCT-number:	NCT009930553 (CARE-MS II Extension)									
	Study arm	N	Result pr. arm	Mean absolute difference			Relative difference			
				Difference	CI	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value	
									Comment	
Proportion of patients without 6-month EDSS progression	alemtuz. 12mg NA (extension)	336	92% NR	NA			NA			
Serious adverse events	alemtuz. 12mg NA (extension)	387	53 (13.7%) NR	NA			NA		SAE reported at clinicaltrials.gov is 28.6% for extension studies combined	
Annual relapse rate	alemtuz. 12mg NA (extension)	387	0.23 NR	NA			NA			
NEDA	alemtuz. 12mg NA (extension)	336	54.2% NR	NA			NA			
Adverse events leading to study drug withdrawal	alemtuz. 12mg NA (extension)	387	3 (0.8%) NR	NA			NA		Figure reported is Adverse events leading to study drug discontinuation	
QoL (MSQOL-54)	alemtuz. 12mg Rebif® 44µg	425 202	NR NR	Significant improvement in EQ-5D			NA		0.0337	EQ-5D at 18 months (core study) Gonzalez RA et al. MSJ 2017 vol 23(10)1367-1376

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment
Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Results per study resultater pr. studie

Trial:		CLARITY Extension Study							
NCT-number:		NCT00641537 [for 2 year data refer to NCT00213135 (CLARITY)]							
	Study arm	N	Result pr. arm	Mean absolute difference			Relative difference		Comment
				Difference	CI	p-value	HR/OR/RR	CI	
Proportion of patients without 3-month EDSS progression	Cladribine Tablets 4 y NA	98	72.4% NR	NA			NA		
Serious adverse events	Cladribine Tablets 4 y NA	98	16.3% NR	NA			NA		SAE reported at clinicaltrials.gov is 14.3%
Annual relapse rate	Cladribine Tablets 4 y NA	98	0.15 NR	NA			NA		
NEDA	Cladribine Tablets 2 y Placebo	433 437	44.3% 15.8%	28.5%			RR 64%		NEDA analysis was performed in a post-hoc analysis. Giovannoni G et al. Lancet Neurol 2011;10:329-37. NEDA in the HDA subgroup was 47%
Adverse events leading to study drug withdrawal	Cladribine Tablets 4 y NA	98	1.4% NR	NA			NA		Adverse events leading to treatment discontinuation was 3.1 % for 4 years. Adverse events leading to study drug discontinuation in CLARITY (2 year) was 3.5 % vs 2.1 % for placebo
QoL (MSQOL-54)	Cladribine Tablets 2 y Placebo	45-73	no significant difference no significant difference	NA			NA		For EQ-5D a significant improvement with Cladribine was demonstrated (D Afolabi et al. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. 2017. Multiple Sclerosis Journal)

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Comparative analysis komparativ analyse

Method *Comparative analysis versus Gilenya (fingolimod).* No head to head studies have been conducted. Outcomes for indirect comparisons are listed.
metode

Results per outcome *Not relevant*
resultater per outcome

	Study arm	N	Result	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Comment
				Differ-ence	CI	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value	
Proportion of patients without 3-month EDSS progression	Cladribine 4 years	98	72.4%	-1,5%						
	Fingolimod 4 year	331	73.9%							
Serious adverse events	Cladribine 4 years	98	16.3%	6.9%						
	Fingolimod 4 year	331	9.4%							
Annual relapse rate	Cladribine 4 years	98	0.15	-0,02						
	Fingolimod 4 year	331	0.17							
NEDA	Cladribine 2 years	433	44.3%	13.3%						
	Fingolimod 2 year	331	31%							
Adverse events leading to study drug withdrawal	Cladribine 4 years	98	1.4%	NA					Not possible for direct or indirect comparison	
	Fingolimod 2/4 year	425	NR							
QoL (MSQOL-54)	Cladribine 2 years		non-significant	NA					Not possible for direct or indirect comparison	
	Fingolimod		NR							
Applicant's conclusion	<p>MAVENCLAD (cladribine) has added clinical value compared to Gilenya (fingolimod) in JC virus antibody positive RMS patients with high disease activity. This is based on the difference in NEDA being >10% at year 2. (Note, no 4-year comparative NEDA data is available)</p>									

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment
Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Comparative analysis komparativ analyse

Method
metode

Comparison of most common serious adverse events (SAE) between cladribine tablets and comparators as requested in the protocol. 4 year data from extension trials are provided

Fingolimod No(%). 331 patients dosed. 31 (9,4%) SAE observed
Infections and infestations 8(2,4%)
Appendicitis 2 (0,6%)
Neoplasms 7(2,1%)
Basal cell carcinoma 4(1,2%)
Uterine leiomyoma 2(0,6%)
CNS disorders 6(1,8%)
Epilepsy 2(0,6%)
Psychiatric disorders 2(0,6%)

Full list of SAE is available at [clinicaltrials.com](https://clinicaltrials.gov)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00662649?term=NCT00662649&rank=1§=X30156#evnt>

Common AE reported at [medicin.dk](http://pro.medicin.dk) and similar are flu-like symptoms, diarrhea, cough, sinusitis, backpain and headache (all>10%), together with weightloss, gastroenteritis, AV-blockade, leukopenia, skin disorders and infections, eye disorders including macula oedema and more (all 1-10%) (<http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/6404>)

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment
Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Comparative analysis komparativ analyse

Method *Comparative analysis versus Tysabri (natalizumab). No head to head studies have been conducted. Outcomes for indirect comparisons are listed.*
metode

Results per *Not relevant*
resultater per
outcome

	Study arm	N	Result	Absolute difference in effect		Relative difference in effect			Comment
				Differ-ence	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value	
Proportion of patients without 3-month EDSS progression	Cladribine 4 y	98	72.4%	NA					Proportion for natalizumab was 83% at 2 year
	Natalizumab 4 y		NR						
Serious adverse events	Cladribine 4 y	98	16.3%	0.3%	As per clinicaltrials.gov: -7%				However 21% SAE is reported for natalizumab on clinicaltrials.gov
	Natalizumab 4 y	1094	16%						
Annual relapse rate	Cladribine 4 y	98	0.15	-0,02					
	Natalizumab 4 y	1094	0.17						
NEDA	Cladribine 2 y	433	44.3%	7.3%					
	Natalizumab 2 y	627	37%						
Adverse events leading to study drug withdrawal	Cladribine Tablet	98	1.4%	-1,6					
	Natalizumab 2 y	627	3%						
QoL (MSQOL-54)	Cladribine		NR	NA					Not possible for direct or indirect comparison
	Natalizumab		NR						

Applicant's conclusion
 Relative to SAEs listed at clinicaltrials.gov MAVENCLAD (cladribine) has added clinical value versus Tysabri (natalizumab) in JC virus antibody negative RMS patients with high disease activity. In addition, risk of PML is an increasing concern with Tysabri treatment. Based on the characteristics of adverse events and the fact that a higher proportion of MAVENCLAD treated patients reached NEDA after 2 years compared to Tysabri treated patients after 2 years, this further demonstrates added clinical value of MAVENCLAD. (Note, no 4-year comparative NEDA data is available). For additional advantages of MAVENCLAD please refer to the preliminary application of 6 July, 2017 sent to the Danish Medicines Council.

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment
Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Comparative analysis komparativ analyse

Method
metode

Comparison of most common serious adverse events (SAE) between cladribine tablets and comparators as requested in the protocol. 4 year data from extension trials are provided

Natalizumab No(%). 1094 patients dosed. 171 (16%) SAE observed
Infections and infestations 44(4%)
Urinary tract infections 9(<1%)
Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) 8(<1%)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified 25(2%)
Basal cell carcinoma 5(<1%)
Gastrointestinal disorders 21(2%)
Injury, poisoning and procedural complications 18(2%)
Psychiatric disorders 14(1%)
Nervous system disorders, excluding MS relapse 12(1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders 12 (1%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders 9(<1%)
Hepatobiliary disorders 7(<1%)
Immune system disorders 7 (<1%)
Renal and urinary disorders 6(<1%)
Vascular disorders 6(<1%)

Full list of SAE is available at clinicaltrials.com where SAE are reported to be 21% of the 1094 patients dosed

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00297232?term=strata+and+natalizumab&rank=1§=X30156#evnt>

Common AE reported at [medicin.dk](http://pro.medicin.dk) and similar are infusion related (>10%), fever, headache, urticaria, joint symptoms, urinary tract infections and more (1-10%) (<http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/4013>)

In addition, the PML incidence for Natalizumab is pr June 2017: 4,21 pr 1000 pts (Medical Information available at

<https://medinfo.biogen.com/secure/download?doc=workspace%3A%2F%2FSpacesStore%2Fded9df8f-d785-444a-ae89-888bef72aa7e&type=pml&path=null&dpath=null&mimeType=null>)

In comparison no PML cases has been reported with MAVENCLAD in clinical trials including the long term follow up PREMIERE study

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Comparative analysis komparativ analyse

Method *Comparative analysis versus Lemtrada (alemtuzumab) based on CARE-MS I data. No head to head studies have been conducted.*
metode *Outcomes for indirect comparisons are listed.*

Results per *Not relevant*
resultater per
outcome

	Study arm	N	Result	Absolute difference in effect		Relative difference in effect			Comment
				Differ-ence	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value	
Proportion of patients without 3-month EDSS progression	Cladribine 4 y	98	72.4%	NA					Proportion of patients without 6-month EDSS progression was 94%
	Alemtuzumab ·	320	NR						
Serious adverse events	Cladribine 4 y	98	16.3%	7.9%	As per clinicaltrials.gov: -14%				SAE reported at clinicaltrials.gov is 28.6% for extension studies combined
	Alemtuzumab ·	344	8.4%						
Annual relapse rate	Cladribine 4 y	98	0.15	0.01					
	Alemtuzumab ·	342	0.14						
NEDA	Cladribine 2 y	433	44.3%	-15,9%					
	Alemtuzumab ·	324	60.2%						
Adverse events leading to study drug withdrawal	Cladribine 4 y	98	1.4%	NA					Figure reported (0) for alemtuzumab is Adverse events leading to study drug discontinuation
	Alemtuzumab ·	344	NR						
QoL (MSQOL-54)	Cladribine 2 Y		non-significant	NA					EQ-5D core study) Gonzalez RA et al. MSJ 2017 vol 23(10)1367-1376
	Alemtuzumab 2 Y		NR						

Applicant's conclusion

The CARE-MS I study included treatment naïve RRMS patients only, whereas the CLARITY study included both treatment naïve patients (26%) and patients who had received previous therapy with any disease modifying drug (74%). Please refer to the CARE-MS II study (which did not include any treatment naïve patients) in the next section for the overall conclusion of the added clinical value of MAVENCLAD.

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment
Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Comparative analysis komparativ analyse

Method
metode

Comparison of most common serious adverse events (SAE) between cladribine tablets and comparators as requested in the protocol. 4 year data from the CARE-MS II extension trial are provided

Alemtuzumab. Only total and not specified SAE are available in the publications for extension studies. Alemtuzumab, specified SAE therefore obtained from CARE-MS II trial (AJ Coles et al. 2012. Lancet p1829-39) where SAE were specified from n=435 dosed patients (12 mg)

Infusion-associated reactions 12(3%)

Infections 16(4%) (most common where pneumonia (1%) and gastroenteritis (1%))

Thyroid disorders 2(<1%)

Blood and lymphatic system disorders 3(1%), autoimmune thrombocytopenia most common 3(1%)

Basal cell carcinoma 1(<1%)

Thyroid cancer 1(<1%)

Liver toxicity 4(1%)

In addition the following SAE was reported in CARE-MS I (Cohen JA et al. 2012. Lancet, p1819-27)

Agranulocytosis 2(1%)

Basedows disease 2(1%)

Goitre 1(<1%)

and frequencies of total thyroid SAE and thyroid cancer were increased

Full list of SAE is available at clinicaltrials.com where SAE are reported to be 28.6%

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00930553?term=care-ms+extension&rank=1§=X30156#evnt>

According to medicin.dk and similar sources common AE (>10%) are: Fever, Urinary tract infections, infusion related reactions, thyroid disorders (reported in the listed publications to be 40% at 5 year follow up), and upper respiratory tract infections. AE (1-10%) include Influenza like symptoms, and symptoms from skin, gastrointestinal system, cardiovascular, connective tissue, eye and more (<http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/7252>)

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment
Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Comparative analysis komparativ analyse

Method *Comparative analysis versus Lemtrada (alemtuzumab) based on CARE-MS II data. No head to head studies have been conducted.*
metode *Outcomes for indirect comparisons are listed.*

Results per *Not relevant*
resultater per outcom

	Study arm	N	Result	Absolute difference in effect		Relative difference in effect			Comment
				Difference	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value	
Proportion of patients without 3-month EDSS progression	Cladribine 4 y	98	72.4%	NA					Proportion of patients without 6-month EDSS progression was 92%
	Alemtuzumab 4 y	320	NR						
Serious adverse events	Cladribine 4 y	98	16.3%	2.6%	As per clinicaltrials.gov: -14%				SAE reported at clinicaltrials.gov is 28.6% for extension studies combined
	Alemtuzumab 4 y	344	13.7%						
Annual relapse rate	Cladribine 4 y	98	0.15	0.08					
	Alemtuzumab 4 y	342	0.23						
NEDA	Cladribine 2 y	433	44.3%	-9,9%					
	Alemtuzumab 4 y	324	54.2%						
Adverse events leading to study drug withdrawal	Cladribine 4 y	98	1.4%	NA					Figure reported (0,8%) for alemtuzumab is Adverse events leading to study drug discontinuation
	Alemtuzumab 4 y	344	NR						
QoL (MSQOL-54)	Cladribine		non-significant	NA					EQ-5D at 18 months (core study) Gonzalez RA et al. MSJ 2017 vol 23(10)1367-1376
	Alemtuzumab		NR						
Applicant's conclusion	<p>Relative to SAEs listed at clinicaltrials.gov MAVENCLAD has added clinical value versus Lemtrada in RMS patients with high disease activity on 1st line treatment as well as treatment naïve RMS patients, where Gilenya and Tysabri is not a viable treatment option. Further, Lemtrada is associated with a number of common adverse events with high frequency (1-10%) cf. Lemtrada SmPC and medicin.dk.</p> <p>For additional advantages of MAVENCLAD, please refer to the preliminary application of 6 July, 2017 sent to the Danish Medicines Council.</p>								

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment
Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Comparative analysis komparativ analyse

Method
metode

Comparison of most common serious adverse events (SAE) between cladribine tablets and comparators as requested in the protocol. 4 year data from extension trials are provided

Cladribine Tablets: SAE are reported as 16% in the CP 3.5 mg/kg cohort in the publication for the extension trial but only 14% at clinicaltrials.gov.

The specification below is from clinicaltrials.gov

Cardiac disorders 1/98 (1%)

Endocrine disorders 1/98 (1%)

Eye disorders 2/98 (2%)

Gastrointestinal disorders 2/98 (2%)

General disorders 2/98 (2%)

Hepatobiliary disorders 2/98 (2%)

Infections and infestations 3/98 (3%)

Investigations 1/98 (1%)

Muskuloskeletal and connective tissue disorders 1/98 (1%)

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) 3/98 (3%)

Nervous system disorders (2/98 (2%)

Psychiatric disorders 1/98 (1%)

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 1/98 (1%)

Total SAE from all treatment arms in CLARITY EXT was 11.7%

In the 3.5 mg/kg arm of CLARITY SAE was 8.4% vs 6.4% in the placebo arm

Full list of SAE in CLARITY EXT is available at clinicaltrials.com where SAE are reported to be 14%

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00641537?term=clarity+extension&rank=1§=X30156#evnt>

In CLARITY EXT 10 most common (>5%) were: Lymphopenia, nasopharyngitis, headache, backpain, influenza, urinary tract infection, leukopenia, pain in extremity and bronhitis

Overall, the primaryly herpes zoster was reported in significantly higher proportions compared to placebo

For additional advantages of Cladribine Tablets, please refer to the preliminary application send to the medicines council and below

Additional information for cladribine tablets Adverse Events as described in the preliminary application

Lymphopenia is an expected adverse event of cladribine tablets given its mode of action. However, most cases of lymphopenia were mild or moderate in severity and transient in nature – only 20% of patients treated with cladribine tablets 3.5 mg/kg over 2 years developed transient Grade 3/4 lymphopenia, with Grade 4 lymphopenia occurring in only 0.7% of the patients. Pooled data demonstrates that the median lymphocyte count returned to normal range within 2 years after starting cladribine tablets (Giovannoni 2016). It is anticipated that most patients return to normal lymphocyte count or to Grade 1 lymphopenia within 9 months.

In addition, educational material provides instruction on postponing treatment in year 2 for up to 6 months in case lymphocyte counts are below 800 cells/mm³. No patients in the group treated with cladribine followed by placebo (CP 3.5 mg/kg), which is of relevance for this application, experienced Grade 4 lymphopenia. In the CP 3.5mg/kg group, only 5 patients experienced Grade ≥3 lymphopenia and all patients recovered to Grade 0–1 during the extension study (years 3 and 4), with a mean (SD) time to recovery of 41.0 (33.5) days (min–max: 14–85 days).

Malignancy risk: When standardized by age, gender, and country, data from patients exposed to cladribine tablets in placebo-controlled double-blind trials demonstrated no significant difference in the standardized incidence rate (SIR) of malignancies compared with the GLOBOCAN (2012) reference population (1.39, 95% CI: 0.59, 2.76). During CLARITY, there were no neoplasms observed in the placebo treatment arm, while a total of 10 patients reported neoplasms in the cladribine treatment arms (Giovannoni 2010).

The rate of cancer in the placebo arm of CLARITY was unusually low compared with other clinical trials. In an independent meta-analysis of 11 trials (including CLARITY) of licensed DMDs for the treatment of RRMS, it was found that the rate of cancer was significantly lower in the placebo treatment arm of CLARITY compared with all other placebo groups (0% and 1.19%, respectively; $p=0.0159$) (Pakpoor 2015). This meta-analysis included cladribine, dimethyl fumarate, fingolimod, teriflunomide, natalizumab, alemtuzumab, and glatiramer acetate and found **no significant difference** in the rate of cancer in CLARITY (0.34%) compared with trials, which included placebo or active arms (0.67%; $p=0.3669$), or when compared with placebo-controlled trials only (0.6%; $p=0.4631$) (Pakpoor 2015).

Comments re. the Danish Medicines Council' protocol, section 6

The Danish Medicines Council mention that a proportion of patients with disease activity 2 years after starting treatment with cladribine would be in risk of not having other 2nd line treatment options following cladribine due to potential risk of prolonged lymphocytopenia.

However, as noted above, no patients in the CP 3.5 mg/kg group experienced grade 4 lymphopenia. Only 5 of 98 patients experienced Grade ≥ 3 lymphopenia, and all patients recovered to Grade 0–1 during the 2-years extension phase, with a mean (SD) time to recovery of 41.0 (33.5) days (min–max: 14–85 days) (G Giovannoni et 2017).

From the clinical trials, Merck has reported the use of IFN-beta (Rebif) as a follow-up to cladribine. Rebif has demonstrated efficacy and could be a treatment option until the criteria for initiating other 2nd line treatment are met. As an alternative, standard steroid treatment might be considered for acute relapses in such a period.

Limited data is available on treatment with disease modifying agents, including 2nd line treatment, following the use of cladribine. Such data is available as separate response documents, which can be provided upon request. Long-term safety follow-up is collected for patients who participated in clinical trials (PREMIERE, NCT01013350 with more than 1,100 patients). In addition an integrated safety analysis with compiled data from all clinical trials was part of the EMA submission and is expected to be published within 12 month from the submission of the present application.

As part of the market authorization a post-authorization safety study (PASS) will be conducted.

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af cladribin til behandling af attackvis multipel sklerose efter høringsvar

Handelsnavn	Mavenclad
Generisk navn	Cladribin
Firma	Merck
ATC kode	L01BB04
Virkningsmekanisme	Purinanalog, immunmodulerende middel. Den aktive metabolit akkumuleres intracellulært, hæmmer DNA syntese og inducerer apoptose, hovedsageligt i lymfocytter.
Administration/dosis	Tabletter som gives peroralt (p.o.) i en kumulativ dosis over 2 år, med 1,75 mg/kg om året. Denne dosis gives over to uger; i den første uge i behandlingsårets første måned og den første uge i behandlingsårets anden måned. I hver behandlingsuge gives en dagsdosis over 4 eller 5 dage, hvor patienten modtager 10 eller 20 mg om dagen.
Forventet EMA Indikation	<i>Treatment of adult patients with highly active relapsing multiple sclerosis (MS) as defined by clinical or imaging features</i>
Godkendelsesdato	12.10.2017
Offentliggørelsesdato	12.10.2017
Dokumentnummer	8545
Versionsnummer	1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe Fagudvalg	Anne Bjørnskov Jensen ph.d., Jane Skov ph.d., Ole Nørgaard, Jan Odgaard-Jensen, Lauge Neimann Rasmussen, Charlotte Wulff Johansen, Tenna Bekker Fagudvalgets sammensætning kan ses i bilag 1

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at cladribin til patienter med recidiverende multipel sklerose (RMS) som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, giver

- Ingen klinisk merværdi sammenlignet med fingolimod til patienter, som er JCV positive
- Ingen klinisk merværdi sammenlignet med natalizumab til patienter, som er JCV negative
- Ingen klinisk merværdi sammenlignet med alemtuzumab til patienter, hvor behandling med fingolimod eller natalizumab ikke er en mulighed.

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold, der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikke-alvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger.

Kategori 6. Ikke dokumenterbar merværdi: Ikke-dokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling, og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser, og lægemidler der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af hvilke lægemidler, der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde, og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

ARR	<i>Annualized Relapse Ratio</i> eller årlig attackrate
DMT	<i>Disease Modifying Therapy</i> eller sygdomsmodificerende behandling
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i> eller medicinsk teknologivurdering
i.v.	Intravenøst
JCV	John Cunningham Virus antistof
MR	Magnetisk Resonans (scanning)
MS	Multipel Sklerose
NEDA	<i>No Evidence of Disease Activity</i> eller ingen sygdomsaktivitet
PML	Progressiv Multifokal Leukoencefalopati
p.o	Peroralt
PPMS	Primær Progressiv Multipel Sklerose
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT	<i>Randomised Clinical Trial</i> eller randomiseret klinisk studie
RMS	Recidiverende Multipel Sklerose
RRMS	Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose
SAE	<i>Serious Adverse Event</i> eller alvorlig uønsket hændelse
s.c.	Subkutan
SD	Standard Deviation
SE	<i>Standard Error of the Mean</i>
SPMS	Sekundær Progressiv Multipel Sklerose
VAS	Visuel Analog Skala

Indhold

1	Baggrund.....	5
1.1	Nuværende behandling.....	5
1.2	Cladribin.....	6
2	Formål.....	7
3	Metode.....	7
4	Litteratursøgning.....	8
5	Databehandling.....	11
6	Klinisk merværdi.....	12
6.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder cladribin til patienter med atakvis multipel sklerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod?.....	13
6.1.1	Gennemgang af studier for klinisk merværdi af cladribin sammenlignet med fingolimod.....	13
6.1.2	Resultater og vurdering for klinisk merværdi af cladribin sammenlignet med fingolimod.....	15
6.1.3	Evidensens kvalitet.....	19
6.1.4	Konklusion for den kliniske merværdi af cladribin sammenlignet med fingolimod.....	19
6.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder cladribin til patienter med atakvis multipel sklerose, som er JCV negative, sammenlignet med natalizumab?.....	19
6.2.1	Gennemgang af studier for klinisk merværdi af cladribin sammenlignet med natalizumab.....	19
6.2.2	Resultater og vurdering for klinisk merværdi af cladribin sammenlignet med natalizumab.....	21
6.2.3	Evidensens kvalitet.....	24
6.2.4	Konklusion for den kliniske merværdi af cladribin sammenlignet med natalizumab.....	25
6.3	Hvilken klinisk merværdi tilbyder cladribin til patienter med atakvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed?.....	25
6.3.1	Gennemgang af studier for klinisk merværdi af cladribin sammenlignet med alemtuzumab.....	25
6.3.2	Resultater og vurdering for klinisk merværdi af cladribin sammenlignet med alemtuzumab.....	28
6.3.3	Evidensens kvalitet.....	30
6.3.4	Konklusion for den kliniske merværdi af cladribin sammenlignet med alemtuzumab.....	30
6.4	Vurdering af den kliniske merværdi af cladribin med en tidshorisont på 4 år.....	31
7	Andre overvejelser.....	32
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	33
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	33
10	Referencer.....	34
11	Bilag.....	36

1 Baggrund

Multipel sklerose (MS) er en kronisk neurologisk lidelse, som hyppigst debuterer i alderen 25-45 år og forekommer ca. dobbelt så ofte hos kvinder som hos mænd. Årsagen er ukendt, men der findes flere disponerende arvelige og miljømæssige faktorer, som kan medvirke til en autoimmun reaktion mod molekyler på overfladen af en bestemt type celler (oligodendrocytter), der normalt beskytter og isolerer nervecellernes udløbere (aksoner) ved at omgive dem med myelinskeder. Sygdommen er karakteriseret ved spredte områder i centralnervesystemet med inflammation, demyelinisering og tab af aksoner [1]. MS-patienter vil i varierende grad være præget af både fysiske og kognitive symptomer såsom synsnedsættelse, dobbeltsyn, spastiske lammelser af arme og/eller ben, føleforstyrrelser, dårlig balance, vandladningsforstyrrelser, forstoppelse, problemer med seksualfunktionen, smerter, træthed samt hukommelses- og koncentrationsproblemer.

Der findes overordnet tre typer af MS: Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose (RRMS), Sekundær Progressiv Multipel Sklerose (SPMS) og Primær Progressiv Multipel Sklerose (PPMS). Den hyppigste type er RRMS, som defineres ved attackvise tilbagefald med forværring af symptomer eventuelt efterfulgt af en periode med forbedring af symptomer. RRMS kan ændre karakter, så der kommer tiltagende symptomer uden bedring og dermed gå over i et progressivt forløb kaldet SPMS [2]. Endelig bruges betegnelsen Recidiverende Multipel Sklerose (RMS) om patienter med RRMS samt patienter med SPMS, som oplever angreb.

I Danmark har knap 14.500 personer MS, hvilket svarer til 250 per 100.000, og antallet af nye tilfælde ligger nogenlunde konstant på ca. 4-500 personer om året [3,4].

1.1 Nuværende behandling

Der findes ingen kurativ behandling. Den nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling og sygdomsmodificerende behandling (*Disease Modifying Therapies (DMTs)*). De nuværende DMTs er overvejende virksomme ved attackvis sygdom, og der findes ikke sygdomsmodificerende behandling til progressiv sklerose. Målet med behandlingen er at forsinke udvikling af fysiske og mentale funktionstab, undgå angreb og derved give patienten den bedst mulige livskvalitet.

I første linje behandles patienter med RMS med interferoner eller syntetiske immunmodulerende lægemidler [5].

Patienter med høj sygdomsaktivitet (defineres klinisk og radiologisk), eller patienter som stadig har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, kan behandles med andenlinjepræparater. Disse lægemidler er vurderet til at have en klinisk betydende større effekt end førstelinjebehandling [5], men også at medføre mere alvorlige bivirkninger. I den eksisterende behandlingsvejledning fra RADS anbefales fire lægemidler: natalizumab, fingolimod, daclizumab og alemtuzumab. Lægemidlerne anses for lige effektive, men er prioriteret efter risikoen for alvorlige bivirkninger, hvor daclizumab og alemtuzumab vurderes at have de alvorligste. Natalizumab anbefales til patienter, som er John Cunningham-virus (JCV) antistof negative, mens fingolimod anbefales til patienter, som er JCV positive grundet risikoen for udvikling af progressiv multifokal leukoencephalopati (PML) under behandling med natalizumab [6]. Ifølge fagudvalget vil

patienter, som hverken kan behandles med natalizumab eller fingolimod, i klinisk praksis oftest tilbydes behandling med alemtuzumab.

1.2 Cladribin

Cladribin er et syntetisk immunmodulerende middel, som har en sygdomsmodificerende effekt på MS. Det er indiceret til behandling af voksne patienter med RMS med høj sygdomsaktivitet defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske tegn. Den aktive metabolit akkumuleres intracellulært, hæmmer DNA syntese og inducerer apoptose, hovedsageligt i lymfocytter. Cladribin gives peroralt (p.o.) i en kumulativ dosis over 2 år, med 1,75 mg/kg om året. Denne dosis gives over to uger; i den første uge i behandlingsårets første måned og den første uge i behandlingsårets anden måned. I hver behandlingsuge gives en dagsdosis over 4 eller 5 dage, hvor patienten modtager 10 eller 20 mg om dagen.

Tidshorisont

I protokollen er en tidshorisont på 4 år defineret for vurderingen af den kliniske merværdi af cladribin. Dette skyldes at cladribin er godkendt til et behandlingsregime på 4 år, hvor cladribin gives i en kumulativ dosis over 2 år, hvorefter der ikke er behov for yderligere behandling i år 3 og 4. Baggrunden for denne godkendelse er extensionstudiet (CLARITY EXT) [7] af det primære registreringsstudie for cladribin (CLARITY) [8]. Dette studie har ikke statistisk styrke til at undersøge effekt, hvorfor resultaterne er eksplorative [7]. Resultaterne antyder, at effekten af cladribin er vedvarende uden yderligere i behandling i år 3 og 4. I EPAR'en for cladribin argumenteres således:

“The data furthermore support the use of a cumulative dose of 3.5 mg/kg to be administered in 2 courses each for 2 years. Maintenance of the treatment effect in year 3 and 4 was supported by long-term data from CLARITY EXT. No clinically relevant added benefit of additional treatment cycles beyond year 2 was evident.

The findings in CLARITY are to some degree supported by the data from CLARITY EXT, although the results from this study should be interpreted with caution, as efficacy was only an exploratory objective. Even if the efficacy data from the CLARITY EXTENSION study from a methodological point of view are not strong, the clinical efficacy data, in general, point in the same direction and show that the effect of cladribine treatment at the beginning of year 1 and 2 is sustained for at least an additional 2 years without any further treatment.” [9]

Den formodede **længerevarende effekt** af cladribin giver på den anden side anledning til bekymring for, hvorledes bivirkninger kan håndteres i klinisk praksis, og om patienter efter endt behandling med cladribin kan modtage efterfølgende behandling med DMTs. Dette er adresseret således i EPAR'en:

“It is currently not clear how the treating physicians would handle reoccurrence of disease activity.”

“Thus, there is limited experience from sequential treatment with various types of MS-DMDs including those that act primarily via immunosuppression or immunomodulation, such as natalizumab, fingolimod, dimethyl fumarate, or alemtuzumab. Sequential use of various MS-DMDs may substantially increase the risk for development of malignancies and opportunistic infections such as PML. Therefore, sequential use of cladribine and other immunosuppressive or immunomodulatory agents is further studied after approval as part of the long-term post authorisation safety study (PASS). This was supported by neurology experts consulted in the course of the procedure” [9]

Selvom den valgte tidshorisont giver anledning til metodiske problemer, er den funderet i det vilkår, at valget om at indlede en behandling med cladribin i en klinisk dagligdag vil indebære overvejelser, som strækker sig over en periode af minimum 4 år. Fagudvalget deler EMAs bekymringer som udtrykt ovenfor.

2 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af cladribin sammenlignet med standardbehandling, med henblik på at vurdere om Medicinrådet skal anbefale generel ibrugtagning af cladribin til RMS. Vurderingsrapporten bygger på den endelige ansøgning fra Merck og vil, sammen med omkostningsanalysen udarbejdet af Amgros, danne grundlag for Rådets anbefalingsrapport.

3 Metode

Protokollen blev udarbejdet af fagudvalget vedr. multipel sklerose, og definerede de kliniske spørgsmål der ønskedes belyst i vurderingen af cladribin. Protokollen indeholdt en beskrivelse af, hvorledes litteratursøgning og databehandling skulle udføres i den endelige ansøgning. Protokollen blev godkendt af Medicinrådet den 28.08.2017.

Den endelige ansøgning fra Merck blev modtaget den 11.09.2017.

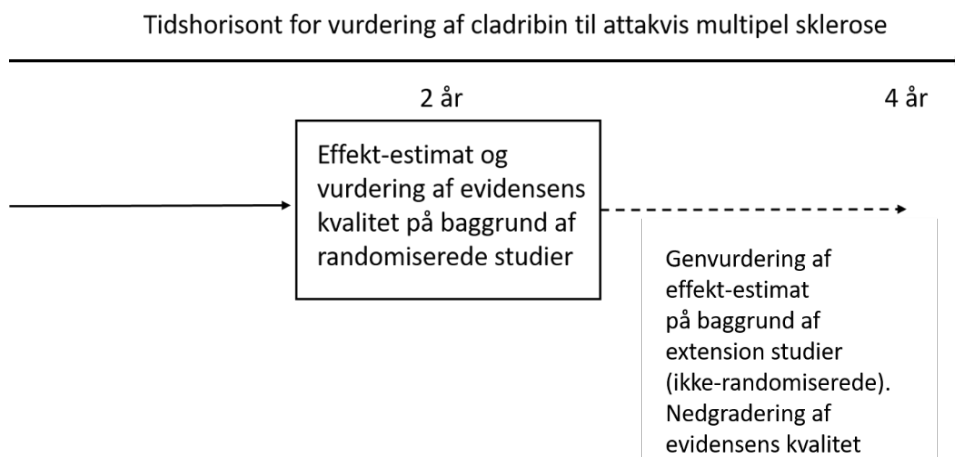
Ansøgningen blev valideret af Medicinrådets sekretariat, og det blev vurderet, at den på følgende punkter ikke opfyldte protokollens beskrivelser:

- Litteratursøgningen afveg fra protokollen ved at anvende en ikke-systematisk tilgang
- De indirekte sammenligninger var ikke korrigeret for placebo.

Efter aftale med ansøger supplerede Medicinrådets sekretariat litteratursøgningen, som beskrevet i afsnit 4, og udførte supplerende statistiske analyser, som beskrevet i afsnit 5.

Endelig var data for de fleste effektmål i ansøgningen baseret på ikke-kontrollerede extensionstudier fremfor randomiserede kontrollerede studier. Dette kan forklares med, at der i protokollen er angivet, at den kliniske effekt af cladribin i forhold til de valgte komparatorer skal vurderes med en tidshorisont på 4 år (for begrundelse af dette valg, se afsnit 1.2). De eksisterende data muliggør ikke den form for sammenligninger, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog. Derfor blev det yderligere besluttet, at alle statistiske sammenligninger skulle udføres af Medicinrådets sekretariat på baggrund af randomiserede kliniske studier med 2 års opfølgningstid, hvorefter vedligeholdelse af de opnåede effekter på de i protokollen specificerede effektmål med en tidshorisont på 4 år skulle vurderes narrativt. Med denne tilgang blev vurderingen af klinisk merværdi altså foretaget på data med en 2-årig tidshorisont på baggrund af randomiserede kontrollerede studier, og igen vurderet efter 4 år på baggrund af ikke-kontrollerede extension-studier (se figur 1).

Figur 1:



4 Litteratursøgning

Sekretariatet foretog en systematisk søgning efter metaanalyser og reviews på cladribin samt de valgte komparatorer. Søgningen resulterede i identifikation af 11 reviews, og desuden blev to *health technology assessments* (HTA) fra henholdsvis Canada og Norge gennemgået (se bilag 2 for nærmere beskrivelse af denne litteratursøgning). Disse blev screenet for RCT studier, som undersøgte de relevante lægemidler. Disse blev efterfølgende vurderet i forhold til inklusion. De undersøgte studier kan hver især omfatte flere publikationer.

Screeningen af de inkluderede studier i de 11 reviews (hvoraf litteraturlisten ikke var tilgængelig i to) og to HTA rapporter (fra Canada og Norge) resulterede i identifikation af 11 randomiserede kontrollerede studier. Fase 2 studier blev ekskluderet i de tilfælde, hvor der forelå fase 3 studier ($n = 2$). Desuden blev et mindre studie, der havde til formål at bekræfte fund fra fase 3 studier i en bestemt etnisk population ($n = 1$), ligesom studier hvor komparator ikke var sammenlignet med placebo (såfremt der fandtes en sammenligning med placebo) ikke inkluderet ($n = 1$). Endelig blev et studie, der undersøgte afbrydelse af behandling med en af komparatorerne heller ikke inkluderet ($n = 1$).

Ud fra de inkluderede primære RCT studier blev extension-studier af disse, samt publikationer vedr. de to effektmål livskvalitet og NEDA, som ikke indgik i alle hovedpublikationerne, identificeret.

Herunder følger en liste af samtlige inkluderede publikationer i analysen af den kliniske merværdi af cladribin i forhold til hhv. fingolimod, natalizumab og alemtuzumab.

Cladribin:

CLARITY (cladribin mod placebo)

Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):416-26. doi: 10.1056/NEJMoa0902533. [8]

CLARITY EXT (opfølgingsstudie til CLARITY)

Giovannoni G, Soelberg Sørensen 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;23(2s):1352458517727603. [7]

NEDA

Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. Sustained disease activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: A post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10(4):329–37. [10]

Livskvalitet

Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(2s):1352458517726380. [11]

Fingolimod:

FREEDOMS I og II (mod placebo)

Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362:387–401. doi: 10.1056/NEJMoa0909494 [12]

Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. 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.* 2014; 13:545–56. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70049-3 [13]

FREEDOMS EXT

Kappos L, O'Connor P, Radue E-W, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology.* 2015;84(15):1582–91. [14]

NEDA

Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue E-W, Sprenger T, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of “no evidence of disease activity” (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;|:1–9. [15]

Livskvalitet

Data for dette effektmål er publiceret i det primære studie FREEDOMS II

Natalizumab:

AFFIRM (mod placebo)

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354:899–910. doi: 10.1056/NEJMoa044397 [16]

STRATA MS (extension af flere RCT studier vedr. natalizumab)

O'Connor P, Goodman A, Kappos L, Lublin F, Polman C, Rudick RA, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS study. *Neurology.* 2014;83(1):78–86. [17]

NEDA

Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009;8(3):254–60. [18]

Livskvalitet

Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: Effects of natalizumab. *Ann Neurol.* 2007;62(4):335–46. [19]

Alemtuzumab:**CARE-MS I (mod interferon)**

Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1819–28 [20]

CARE MS II (mod interferon)

Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380: 1829–39. [21]

CARE-MS I EXT

Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung H-P, Fox EJ, Giovannoni G, et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up. *Neurology.* 2017;10.1212/WNL.0000000000004313. [22]

CARE-MS II EXT

Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung H-P, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up Efficacy and safety findings. 2017; [23]

NEDA

Data for dette effektmål er præsenteret i de primære publikationer af CARE MS I og II

Livskvalitet

Arroyo Gonzalez R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin DH, Lake SL, et al. Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2016;1–10.

5 Databehandling

På baggrund af de primære RCT studier for hvert lægemiddel har sekretariatet udført indirekte sammenligninger mellem cladribin og komparator, hvor det blev vurderet forsvarligt at benytte denne tilgang. Herunder følger en overordnet beskrivelse af metoden. Resultaterne er indsat under de relevante kliniske spørgsmål. For samtlige udregninger, se bilag 3. Uddybende overvejelser omkring heterogenitet af de undersøgte populationer og rimeligheden af statistisk sammenligning af inkluderede studier følger under hvert klinisk spørgsmål.

Beregning af effektforskelle (2 år) for de komparative analyser

For hvert enkelt studie er data, som beskriver det kritiske effektmål "vedvarende sygdomsforværring," ekstraheret som Hazard Ratio (HR). For det kritiske effektmål "alvorlige uønskede hændelser" (*Serious Adverse Events* (SAEs)), og det vigtige effektmål "behandlingsophør grundet bivirkninger" (*Adverse events leading to study drug discontinuation*) er den relative risiko beregnet. Beregningerne er baseret på antal deltagere, med hændelser rapporteret i de enkelte studier.

For det vigtige effektmål "årlig attackrate" (*annualized relapse ratio*, ARR) er rate ratio (relativ forskel mellem de to grupper) estimeret for hvert studie på følgende måde:

1. ARR (og konfidensinterval) transformeres til en logaritmisk (ln)-skala for hver arm
2. For hver arm approksimeres *standard error of the mean* (SE) som bredden på konfidensinterval (fra 1) delt med 3,92
3. Forskel mellem de to arme i studiet estimeres i Revman baseret på ln (ARR) (fra 1) og SE (fra 2), samt N

For fingolimod, hvor der findes to meget ensartede placebo-kontrollerede studier (FREEDOMS og FREEDOMS II), er der gennemført metaanalyser for at sammenstille resultaterne fra FREEDOMS og FREEDOMS II studierne ved hjælp af programmet RevMan. For effektmål baseret på bivirkninger er metaanalyser baseret på antal deltagere med hændelser i de to studier, samt totalt antal deltagere. For de øvrige effektmål er metaanalyse gennemført baseret på HR og rate ratio ved brug af Generic Inverse Variance metoden i RevMan.

Indirekte sammenligninger

Cladribin er sammenlignet med fingolimod og natalizumab ved brug af Buchers metode for indirekte sammenligninger. I den indirekte sammenligning er den relative forskel mellem cladribin og fingolimod, henholdsvis natalizumab, estimeret. Den absolutte forskel er derefter estimeret, baseret på den estimerede relative forskel for en antaget hændelsesrate i fingolimod/natalizumab-gruppen (hvis relativ forskel = 0,5 og antaget andel med hændelse i fingolimod/natalizumab gruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0,5 = 15$ procentpoint).

Da alemtuzumab alene er sammenlignet med interferon beta 1a, og cladribin alene er sammenlignet med placebo, er der ikke foretaget en kvantitativ indirekte sammenligning mellem cladribin og alemtuzumab.

6 Klinisk merværdi

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. Vurderingen bygger på vægtningen af effektmål. Disse blev kategoriseret som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige" i protokollen. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Vægtningen af effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, hvis øverste grænse skal ligge under et forhåndsdefineret væsentlighedskriterium. Den absolutte effekt sammenlignes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk betydende forskel".

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

Fagudvalget har vurderet den kliniske merværdi med udgangspunkt i det evidensgrundlag, som udgøres af de statistiske sammenligninger. I de statistiske analyser er lægemidlets absolutte og relative effekt i forhold til de definerede komparatorer beregnet. De beregnede effektforskelle er herefter sammenholdt med de klinisk relevante forskelle, vægtningen af effektmål og væsentlighedskriterier defineret i protokollen og metodehåndbogen. I kategoriseringen af cladribin er desuden indgået yderligere klinisk faglige og patientrelaterede overvejelser, som er relevante for det enkelte effektmål. Kategoriseringen af cladribins kliniske merværdi er således foretaget på baggrund af både et statistisk evidensgrundlag og fagudvalgets kliniske vurdering.

Vurderingen af lægemidlets kliniske merværdi er først foretaget per effektmål. Derefter er der foretaget en samlet vurdering for at nå frem til en endelig kategori. Det samme gælder for vurdering af evidensens kvalitet.

I protokollen er opstillet tre kliniske spørgsmål, hvor den kliniske effekt af cladribin ønskes sammenlignet med tre forskellige komparatorer (fingolimod, natalizumab og alemtuzumab). Nedenfor er de tre kliniske spørgsmål adresseret.

Da der, for både cladribin og de tre komparatorer som beskrevet i afsnit 1.2, kun findes kontrollerede studier med op til 2 års opfølgningstid, er de statistiske sammenligninger foretaget med udgangspunkt i disse (se figur 1). Sidst i rapporten redegør fagudvalget for vurderingen af den kliniske merværdi med den tidshorisont på 4 år, som er defineret i protokollen.

6.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder cladribin til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod?

Fagudvalget vurderer, at cladribin **ingen klinisk merværdi** har, sammenlignet med fingolimod til RMS (meget lav evidens kvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier for klinisk merværdi af cladribin sammenlignet med fingolimod

I sammenligningen af cladribin med fingolimod indgår tre RCT studier. Disse er beskrevet nedenfor.

Karakteristika

CLARITY (NCT00213135): CLARITY studiet fra 2010 er et dobbeltblindet, fase 3, kontrolleret, randomiseret studie. 1326 patienter er randomiseret i en ratio på ca. 1:1:1 til enten 3,5 mg eller 5,25 mg per kg cladribin eller matchende placebo [8].

FREEDOMS I (NCT00289978): FREEDOMS studiet fra 2010 er et dobbeltblindet, fase 3, kontrolleret, randomiseret studie. 1272 patienter er randomiseret i en ratio på ca. 1:1:1 til enten 0,5 mg eller 1,25 mg fingolimod eller matchende placebo [12].

FREEDOMS II (NCT00355134): FREEDOMS studiet fra 2014 er et dobbeltblindet, fase 3, kontrolleret, randomiseret studie. 1083 patienter er randomiseret i en ratio på ca. 1:1:1 til enten 0,5 mg eller 1,25 mg fingolimod eller matchende placebo [13].

Nedenfor er oplyst de kritiske og vigtige effektmål, som indgår i studierne, samt opfølgningstid for de tre studier.

	CLARITY (NCT00213135)	FREEDOMS (NCT00289978)	FREEDOMSII (NCT00355134)
Kritiske effektmål	<ul style="list-style-type: none"> • Patienter uden vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 3 måneder) • SAE 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienter uden vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 12 uger) • SAE 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienter uden vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 12 uger) • SAE
Vigtige effektmål	<ul style="list-style-type: none"> • Årlig attackrate • Ophør med studiemedicin pga. bivirkninger 	<ul style="list-style-type: none"> • Årlig attackrate • Ophør med studiemedicin pga. bivirkninger 	<ul style="list-style-type: none"> • Årlig attackrate • Ophør med studiemedicin pga. bivirkninger
Definitioner	<ul style="list-style-type: none"> • Attak: En stigning på 2 point i mindst et funktionelt Extended disability score (EDSS) system eller en stigning på 1 point i mindst to funktionelle EDSS systemer i fravær af feber, med en varighed på mindst 24 timer. Forudgået af mindst 30 dage med klinisk stabilitet. • Vedvarende sygdomsforværring: En stigning fra baseline på mindst 1 point i EDSS (eller $\geq 1,5$ point, hvis baseline EDSS-score var 0) 	<ul style="list-style-type: none"> • Attak: Symptomer ledsaget af en stigning i samlet EDSS score på 0.5, en stigning på 1 point i enten to funktionelle EDSS systemer eller en stigning på 2 point i et funktionelt EDSS system. • Vedvarende sygdomsforværring: En stigning i EDSS score på 1 eller 0,5, hvis baseline EDSS var højere end 5,5, som bekræftes efter 3 måneder med fravær af angreb ved vurdering 	<ul style="list-style-type: none"> • Attak: Symptomer ledsaget af en stigning i samlet EDSS score på 0.5, en stigning på 1 point i enten to funktionelle EDSS systemer eller en stigning på 2 point i et funktionelt EDSS system. • Vedvarende sygdomsforværring: En stigning i EDSS score på 1 eller 0,5, hvis baseline EDSS var højere end 5,5, som bekræftes efter 3 måneder
Opfølgningstid	96 uger	24 måneder	24 måneder

Populationer

Inklusions- og eksklusionskriterier for de tre studier er overordnet ensartede. I CLARITY studiet ekskluderes patienter, der ikke har haft effekt af to eller flere DMTs. Dette er ikke angivet som eksklusionskriterie i de to FREEDOMS studier.

I tabellen herunder listes de patientkarakteristika for placebogrunderne, som anses for væsentlige i forhold til vurderingen af den kliniske effekt. For de tre studier er der ikke afgørende forskelle for patientkarakteristika mellem placebo- og behandlingsgrupperne.

	CLARITY (NCT00213135)	FREEDOMS (NCT00289978)	FREEDOMSII (NCT00355134)
Tidspunkt for gennemførelse af studiet	2005-2008	2006-2009	2006-2011
Sygdomsvarighed i år (mean±SD)	8,9±7,4	8,1±6,4	10,6±7,9
EDSS score (mean±SD)	2,9±1,3	2,5±1,3	2,4±1,3
Antal attacker det seneste år (mean±SD)	minimum 1	1,4±0,7	1,4±0,9
Tidligere behandling med DMT (andel af patienter)	32,5 %	40,4 %	73 %
JCV status	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet

Følgende population er i protokollen defineret som relevant for denne sammenligning:

”RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV positive. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV positive.”

Fagudvalget finder, at der er forskel på studierne af cladribin og fingolimod, hvad angår tidligere behandling med DMTs, og at der er anvendt forskellige diagnostiske kriterier. Dette blev dog ikke anset for at gøre en sammenligning uforsvarlig. Derudover gør fagudvalget opmærksom på, at patienter inkluderet i alle studierne er RRMS patienter, mens indikationen for cladribin går på RMS patienter. Det vurderes dog, at disse to populationer i klinikken bliver tilbudt ensartet behandling, hvorfor dette forhold heller ikke forhindrer en sammenligning. Fagudvalget gør desuden opmærksom på, at JCV status ikke er angivet i studierne, men at dette kliniske spørgsmål kun inkluderer patienter, som er JCV positive.

6.1.2 Resultater vedr. og vurdering af klinisk merværdi af cladribin sammenlignet med fingolimod

Resultater og vurdering af de effektmål som fagudvalget i protokollen har defineret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 3 måneder) (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering			Indirekte sammenligning foretaget af Medicinrådets sekretariat
Absolut forskel	-10 procentpoint		- 2,5 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	0,88 (0,59;1,31)

I alt 2,5 procentpoint færre patienter i cladribinbehandling oplever vedvarende sygdomsprogression i løbet af de to år. Dette er væsentligt under det prædefinerede mål for klinisk merværdi på 10 procentpoint. Samtidig lever den relative effektforskelle heller ikke op til kravene for en klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse overskrider 1. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at cladribin ikke har klinisk merværdi sammenlignet med fingolimod, hvad angår vedvarende sygdomsforværring.

Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering			Indirekte sammenligning foretaget af Medicinrådets sekretariat
Absolut forskel	-3 procentpoint		4,8 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	1,38 (0,73;2,62)

Effektforskellen udtrykt i absolutte tal peger i retning af en klinisk relevant forskel til komparators fordel, idet 4,8 procentpoint flere patienter i cladribinbehandling oplever SAEs. Ved sammenligning af de relative effekter opnås samtidig ikke en klinisk merværdi. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at cladribin ikke har klinisk merværdi sammenlignet med fingolimod hvad angår SAEs.

Hvad angår risikoen for PML, som er til stede i den i det kliniske spørgsmål definerede population af patienter, som er JCV positive, vurderede fagudvalget, at der var tilsvarende bekymringer for fingolimod og cladribin.

I CLARITY studiet optrådte neoplasmer hos 6 patienter i 3,5 mg/kg gruppen og 4 patienter i 5,25 mg/kg gruppen, mod 0 patienter i placebogruppen [8]. Dette resultat har givet anledning til bekymring, men som det fremgår af ansøgningen, har en senere metaanalyse ikke detekteret forskelle på forekomsten af kræft hos patienter som får cladribin og andre DMTs [24]. Imidlertid kan det ikke udelukkes, at behandling med

cladribin øger risikoen for kræft [9]. Fagudvalget udtrykte bekymring over risikoen for kræft og andre langtidsbivirkninger med cladribin (se også afsnit 7), men understregede, at sådanne bekymringer gør sig gældende for alle nye lægemidler.

I protokollen udtrykte fagudvalget et ønske om en udspecificeret liste over SAEs med længst mulig opfølgningstid. Denne findes i bilag 4.

Årlig attackrate (vigtig)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering			Indirekte sammenligning foretaget af Medicinrådets sekretariat
Absolut forskel	- 0,1 attackter/patient per år		- 0,02 attackter/patient per år
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	0,88 (0,67;1,17)

I absolutte tal ses en årlig attackrate, som er 0,02 lavere for patienter i cladribinbehandling sammenlignet med fingolimod. En klinisk relevant forskel opnås således hverken for de absolutte eller relative værdier. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at cladribin ikke har klinisk merværdi sammenlignet med fingolimod, hvad angår årlig attackrate.

NEDA (vigtig)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering			Indirekte sammenligning foretaget af Medicinrådets sekretariat
Absolut forskel	10 procentpoint		-3,2 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	0,90 (0,63;1,27)

Der er 3,2 procentpoint færre patienter, der opnår NEDA i cladribinbehandling sammenlignet med fingolimod. Denne forskel ligger dog væsentligt under den definerede mindste klinisk relevante forskel. Samtidig ses ingen statistisk signifikant forskel på sammenligningen af de relative værdier. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at cladribin ikke har klinisk merværdi sammenlignet med fingolimod, hvad angår NEDA.

*Behandlingsophør grundet bivirkninger (Adverse events leading to study drug discontinuation)
(vigtig)*

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af Medicinrådets sekretariat
Absolut forskel	- 5 procentpoint	3,2 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00 1,25 (0,46;3,38)

Her ses en forskel på 3,2 procentpoint mellem cladribin og fingolimod til fordel for fingolimod, men forskellen er ikke større end den mindste klinisk relevante forskel defineret i protokollen. For sammenligning af de relative værdier ses heller ikke en statistisk signifikant forskel. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at cladribin ikke har klinisk merværdi sammenlignet med fingolimod, hvad angår behandlingsophør grundet bivirkninger.

Livskvalitet (vigtig)

I CLARITY studiet blev livskvalitet målt med flere forskellige instrumenter. Resultaterne af disse er publiceret i 2017 [11]. Imidlertid blev der indsamlet data fra flere patienter med det ikke-sygdomsspecifikke redskab EQ-5D end med det sygdomsspecifikke MSQOL (EQ-5D: 5.148 svar fordelt på 5 måletidspunkter. Ifølge en figurtekst i publikationen var der 281-329 besvarelser for hver gruppe til hvert måletidspunkt. MSQOL: 894 svar fordelt på 5 måletidspunkter med n på 45-73). Fagudvalget har derfor valgt at fokusere på resultater fra førstnævnte. EQ-5D index, som er en samlet score over de 5 domæner spørgeskemaet indeholder (mobilitet, selvhjælp, sædvanlige aktiviteter, smerte og ubehag samt angst), var ikke signifikant forskelligt i studiets tre grupper ved baseline. I placebogruppen faldt index score og var lavest efter 96 uger. På dette tidspunkt var der statistisk signifikant forskel mellem patienter, som modtog cladribin 3,5 mg/kg, og patienter som modtog placebo. Ved baseline var der ikke forskel på grupperne, hvad angik EQ-5D visuel analog skala (VAS) score. Denne blev forbedret signifikant i gruppen af patienter, som blev behandlet med cladribin 3,5 mg/kg, men forskellen mellem gruppen af behandlede patienter og placebogruppen blev ikke statistisk signifikant.

I FREEDOMS II studiet blev livskvalitet målt med flere forskellige instrumenter [13], deriblandt EQ-5D. I artiklen er rapporteret ændringer i EQ-5D index score og VAS score fra baseline til 24 måneder. Forskellen i ændringerne på index score samt VAS for patienter behandlet med fingolimod og placebo var ikke statistisk signifikante efter 24 måneder. Værdier for EQ-5D index score eller VAS er ikke angivet ved baseline.

Selvom det samme instrument er benyttet i begge studier, finder fagudvalget det ikke muligt at foretage kvantitative sammenligninger af effekten af cladribin og fingolimod på livskvalitet målt med EQ-5D eller vurdere forskelle mellem lægemidlerne i forhold til den mindste klinisk relevante forskel. Resultaterne er opgjort på forskellig måde i de to studier, og det fremgår desuden ikke tydeligt, om EQ-5D med tre eller

flere niveauer er benyttet i FREEDOMS II, hvor EQ-5D-3L blev benyttet i CLARITY. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at den kliniske merværdi for det vigtige effektmål livskvalitet er ikke-dokumenterbar.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet, for sammenligningen mellem cladribin og fingolimod til patienter med RMS som er JCV positive, er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Ifølge GRADE-metoden er den samlede evidenskvalitet styret af den laveste evidenskvalitet, for et kritisk effektmål. I dette tilfælde er den laveste vurdering for et kritisk effektmål meget lav, hvilket ses i vurderingen af evidensen for alvorlige bivirkninger. Evidensens kvalitet er nedgraderet for "inconsistency" (da der kun er et studie af cladribin og det yderligere gør sig gældende, at de to studier af fingolimod ikke er konsistente), "indirectness" (da der ikke findes en direkte sammenligning, men en indirekte metode er benyttet, som beskrevet i afsnit 5) og "imprecision" (da konfidensintervallet på sammenligningen for dette effektmål for absolutte værdier indeholder både 0 og den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel). Nærmere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 5.

6.1.4 Konklusion for den kliniske merværdi af cladribin sammenlignet med fingolimod

Fagudvalget vurderer, at cladribin **ingen klinisk merværdi** har for RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV positive. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV positive.

Evidensen, som ligger til grund for denne kategorisering, er af meget lav kvalitet.

6.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder cladribin til patienter med attakvis multipel sklerose, som er JCV negative, sammenlignet med natalizumab?

Fagudvalget vurderer, at cladribin **ingen klinisk merværdi** har, sammenlignet med natalizumab til RMS (meget lav evidenskvalitet).

6.2.1 Gennemgang af studier for klinisk merværdi af cladribin sammenlignet med natalizumab

Litteratursøgningen resulterede i inklusion af et primært RCT studie vedr. natalizumab vs. placebo [16]. Dette, samt det primære RCT studie vedr. cladribin vs. placebo (beskrevet i afsnit 6.1.1) [8], indgik i vurderingen af den kliniske merværdi af cladribin sammenlignet med natalizumab. Studiet af natalizumab er beskrevet nedenfor.

Karakteristika

AFFIRM (NCT00027300): AFFIRM studiet fra 2006 er et dobbeltblindet, fase 3, kontrolleret, randomiseret studie. 942 patienter er randomiseret i en ratio på ca. 2:1 til 300 mg natalizumab eller placebo ved intravenøs infusion hver fjerde uge [16].

Nedenfor er listet de kritiske og vigtige effektmål, som indgår i studierne samt opfølgningstid for de to studier.

	CLARITY (NCT00213135)	AFFIRM (NCT0027300)
Kritiske effektmål	<ul style="list-style-type: none">• Patienter uden vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 12 uger)• SAE	<ul style="list-style-type: none">• Kumulativ sandsynlighed for vedvarende sygdomsforværring efter 2 år (bekræftet ved 12 uger)• SAE
Vigtige effektmål	<ul style="list-style-type: none">• Årlig attackrate• Ophør med studiemedicin pga. bivirkninger	<ul style="list-style-type: none">• Årlig attackrate efter 1 år• Ophør med studiemedicin pga. bivirkninger
Definitioner	<ul style="list-style-type: none">• Attak: En stigning på 2 point i mindst et funktionelt EDSS system eller en stigning på 1 point i mindst to funktionelle EDSS systemer i fravær af feber, med en varighed på mindst 24 timer. Forudgået af mindst 30 dage med klinisk stabilitet.• Vedvarende sygdomsforværring: En stigning fra baseline på mindst 1 point i EDSS (eller $\geq 1,5$ point hvis baseline EDSS-score var 0)	<ul style="list-style-type: none">• Attak: Nye eller tilbagevendende neurologiske symptomer, der ikke er forbundet med feber eller infektion, der varede i mindst 24 timer og blev ledsaget af nye neurologiske tegn, der blev fundet af den undersøgende neurolog.• Vedvarende sygdomsforværring: En stigning på 1,0 eller mere på EDSS fra en baseline score på 1,0 eller mere eller en stigning på 1,5 eller mere fra en baseline score på 0, der kunne bekræftes efter 12 uger med fravær af angreb ved vurdering
Opfølgningstid	96 uger	24 måneder

Population

Inklusions- og eksklusionskriterier for de to studier er overordnet ensartede. I CLARITY studiet ekskluderes patienter ved manglende effekt af to eller mere DMTs. Dette er ikke angivet som eksklusionskriterie i AFFIRM studiet. Til gengæld ekskluderes patienter fra AFFIRM studiet, hvis de har været i behandling med enten interferon beta eller glatirameracetat i mere end 6 måneder.

I tabellen herunder listes patientkarakteristika for placebogrupperne, som anses for væsentlige i forhold til vurderingen af den kliniske effekt. For de to studier er der ikke afgørende forskelle for patientkarakteristika mellem placebo- og behandlingsgrupperne.

	CLARITY (NCT00213135)	AFFIRM (NCT0027300)
Tidspunkt for gennemførelse af studiet	2005-2008	2001-2005
Sygdomsvarighed (mean±SD) i år	8,9±7,4	median (range): 6,0 (0-33)
EDSS score (mean±SD)	2,9±1,3	2,3±1,2
Antal attacker det seneste år (mean±SD)	minimum 1	1,50±0,77
Tidligere behandling med DMT (andel af patienter)	32,5 %	Ikke angivet
JCV status	Ikke angivet	Ikke angivet

Følgende population er i protokollen defineret som relevant for denne sammenligning: RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV negative. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV negative.

Fagudvalget fandt, at de to studier har grundlæggende forskelle, især hvad angår den årlige attackrate i placebogruppen, som er langt højere i studiet af natalizumab. Desuden er der usikkerhed omkring tidligere behandling med DMTs i AFFIRMstudiet, samt en forskel i sygdomsvarighed. Fagudvalget fandt, at sammenligning af de to studier generelt er forsvarlig med ovennævnte forbehold, når denne bygger på en metode funderet i sammenligning af relative og ikke absolutte effekter i forhold til placebo, som beskrevet i afsnit 5. Fagudvalget valgte at vurdere rimeligheden af en kvantitativ sammenligning for hvert effektmål. På samme måde som for klinisk spørgsmål 1 gør fagudvalget opmærksom på, at patienter i studierne er RRMS patienter, mens indikationen for cladribin går på RMS patienter. Det vurderes dog, at disse to populationer vil tilbydes ensartet behandling, hvorfor dette forhold heller ikke spiller ind på denne sammenligning.

6.2.2 Resultater og vurdering for klinisk merværdi af cladribin sammenlignet med natalizumab

Resultater og vurdering af de effektmål som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige følger nedenfor.

Vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 3 måneder) (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af Medicinrådets sekretariat	
Absolut forskel	- 10 procentpoint	2,6 procentpoint	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	1,16 (0,74;1,79)

Den absolutte forskel mellem natalizumab og cladribin er ikke signifikant og væsentligt mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint. Samtidig ses ingen statistisk signifikant forskel i de relative værdier. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at cladribin ikke har klinisk merværdi sammenlignet med natalizumab, hvad angår vedvarende sygdomsforværring.

Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af Medicinrådets sekretariat	
Absolut forskel	- 3 procentpoint	12,3 procentpoint	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	

Her ses en meget stor forskel i SAEs mellem cladribin og natalizumab. I CLARITY studiet oplever 8 % af patienter i behandling med cladribin SAEs sammenlignet med 6 % i placebobehandling. I AFFIRM studiet er der 19 % patienter, der oplever SAEs med natalizumabbehandling, mens 24 % patienter oplever SAEs med placebobehandling. Der er altså en højere forekomst af SAEs i placebogruppen. Dette skyldes højst sandsynligt den høje årlige attackrate i AFFIRM studiet, idet attacker indgår som SAE og er den hyppigst forekommende SAE [16]. Fagudvalget mener derfor ikke, den indirekte sammenligning er forsvarlig for dette effektmål, grundet den forskellige attackrate i de to studier (se 6.2.1), og det faktum, at attacker indgår som SAEs i AFFIRM studiet. Fagudvalget vurderer derfor, at den kliniske merværdi af cladribin i forhold til natalizumab for dette effektmål er ikke-dokumenterbar.

I bilag 4 findes en udspecificeret liste over SAEs.

Det angives i ansøgningen, at forekomsten af PML, hos patienter behandlet med natalizumab, er 4,21 per 1.000 i en uselekteret patientpopulation. I det kliniske udviklingsprogram for natalizumab var risikoen for

PML ikke kendt, hvorfor JCV status ikke er angivet i publikationen. Ifølge nuværende behandlingsvejledning vil natalizumab kun tilbydes JCV negative patienter.

Ligeledes er CLARITY studiet gennemført på en blandet population af JCV negative og JCV positive patienter, og lægemidlet er godkendt til patienter uanset JCV status. Hos patienter med MS behandlet med cladribin er PML ikke observeret, men det angives i EPARen, at opfølgning på denne bivirkning skal foretages for cladribin [9].

Fagudvalget mener derfor ikke, at risikoen for PML under behandling med natalizumab eller cladribin skal tages i betragtning under dette kliniske spørgsmål, hvor populationen er afgrænset til patienter som er JCV negative.

Årlig attackrate (vigtig)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering			Indirekte sammenligning foretaget af Medicinrådets sekretariat
Absolut forskel	- 0,1 attacker/patient per år		0,07 attacker/patient per år
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	1,33 (0,95;1,85)

Der ses en årlig attackrate, som er 0,07 højere for patienter i cladribinbehandling sammenlignet med natalizumab. En klinisk relevant forskel opnås hverken for de absolutte eller relative værdier. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at cladribin ikke har klinisk merværdi sammenlignet med natalizumab, hvad angår årlig attackrate.

NEDA (vigtig)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering			Indirekte sammenligning foretaget af Medicinrådets sekretariat
Absolut forskel	10 procentpoint		-3,2 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	1,14 (0,41;3,16)

Der er 3,2 procentpoint færre patienter, der opnår NEDA i cladribinbehandling sammenlignet med natalizumab. Denne forskel er dog væsentligt mindre end den definerede mindste klinisk relevante forskel. Samtidig ses ingen statistisk signifikant forskel på sammenligningen af de relative værdier. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at cladribin ikke har klinisk merværdi sammenlignet med natalizumab, hvad angår NEDA.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (Adverse events leading to study drug discontinuation) (vigtig)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering			Indirekte sammenligning foretaget af Medicinrådets sekretariat
Absolut forskel	- 5 procentpoint		1,2 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	1,14 (0,41;3,16)

I absolutte tal ses en forskel på 1,2 procentpoint mellem cladribin og natalizumab til fordel for natalizumab. Denne forskel er dog væsentligt mindre end den mindste klinisk relevante forskel defineret i protokollen, ligesom der for sammenligning af de relative værdier heller ikke opnås en relevant forskel. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at cladribin ikke har klinisk merværdi sammenlignet med natalizumab, hvad angår behandlingsophør grundet bivirkninger.

Livskvalitet (vigtig)

I AFFIRM studiet blev livskvalitet målt med det generiske instrument SF-36. Resultater fra AFFIRM studiet på livskvalitet er rapporteret i en samlet publikation med SENTINEL studiet [19], hvor natalizumab blev kombineret med interferon. Artiklen konkluderer, at patienter med multipel sklerose har dårligere livskvalitet end normalbefolkningen afhængigt af sygdomsgrad, og at denne kan forbedres signifikant ved behandling med natalizumab.

Grundet de forskellige instrumenter anvendt i de kliniske studier finder fagudvalget det ikke muligt at sammenligne effekten på livskvalitet af cladribin og natalizumab. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at den kliniske merværdi er ikke-dokumenterbar, hvad angår livskvalitet.

6.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for cladribin, sammenlignet med natalizumab til patienter med RMS som er JCV negative, er samlet set vurderet som værende **meget lav**, da dette også er vurderingen for evidensen vedrørende det kritiske effektmål "vedvarende sygdomsprogression". Evidensens kvalitet er nedgraderet for "inconsistency" (da der kun er et studie af hvert lægemiddel), "indirectness" (da der ikke findes en direkte sammenligning, men en indirekte metode er benyttet, som beskrevet i afsnit 5 og yderligere nedgraderet på grund af store forskelle mellem populationerne i de to studier) og "imprecision" (da konfidensintervallet på sammenligningen for vedvarende sygdomsprogression indeholder både 0 og den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel). Fagudvalget bemærker, at der er større forbehold for sammenligningen med natalizumab end med fingolimod, da der er større grundlæggende forskelle

mellem studierne for nærværende sammenligning. Nærmere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 5.

6.2.4 Konklusion for den kliniske merværdi af cladribin sammenlignet med natalizumab
Fagudvalget vurderer, at cladribin til RMS giver **ingen klinisk merværdi** til RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV negative. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV negative.

Evidensen, som ligger til grund for denne kategorisering, er af meget lav kvalitet.

6.3 Hvilken klinisk merværdi tilbyder cladribin til patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed?

Fagudvalget vurderer, at cladribin **ingen klinisk merværdi** har, sammenlignet med alemtuzumab til RMS (meget lav evidens kvalitet).

6.3.1 Gennemgang af studier for klinisk merværdi af cladribin sammenlignet med alemtuzumab

Litteratursøgningen resulterede i inklusion af to primære RCT studier vedrørende alemtuzumab vs. interferon [20,21]. Disse, samt det primære RCT studie vedrørende cladribin vs. placebo (CLARITY, beskrevet i afsnit 6.1.1) [8], indgik i vurderingen af den kliniske merværdi af cladribin sammenlignet med alemtuzumab. Studierne af alemtuzumab er beskrevet nedenfor.

Karakteristika

CARE-MS I (NCT00530348): CARE-MS I studiet fra 2012 er et dobbeltblindet, fase 3, kontrolleret, randomiseret studie. Patienter er randomiseret i en ratio på ca. 2:1 til enten 12 mg alemtuzumab i.v. eller 44 µg interferon beta 1a s.c. Alemtuzumab blev givet en gang dagligt i 5 dage ved baseline og en gang dagligt i 3 dage i 12 måneder herefter. Interferon beta 1a blev givet 3 gange ugentligt [20].

CARE-MS II (NCT00548405): CARE-MS II studiet fra 2012 er et dobbeltblindet, fase 3, kontrolleret, randomiseret studie. Patienter er randomiseret i en ratio på ca. 1:2:2 til enten 44 µg interferon beta 1a s.c. eller 12 mg eller 24 mg alemtuzumab i.v. Alemtuzumab blev givet en gang i dagligt i 5 dage ved baseline og en gang dagligt i 3 dage i 12 måneder herefter. Interferon beta 1a blev givet 3 gange ugentligt [21].

Nedenfor er listet de kritiske og vigtige effektmål, som indgår i studierne, samt opfølgningstid for de tre studier.

	CLARITY (NCT00213135)	CARE-MS I (NCT00530348)	CARE-MS II (NCT00548405)
Kritiske effektmål	<ul style="list-style-type: none"> • Patienter uden vedvarende sygdomsforværring (bekræftet efter 12 uger) • SAE 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienter uden vedvarende sygdomsforværring • SAE 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienter uden vedvarende sygdomsforværring • SAE
Vigtige effektmål	<ul style="list-style-type: none"> • Årlig attackrate • Ophør med studiemedicin pga. bivirkninger 	<ul style="list-style-type: none"> • Årlig attackrate • Ophør med studiemedicin pga. bivirkninger 	<ul style="list-style-type: none"> • Årlig attackrate • Ophør med studiemedicin pga. bivirkninger
Definitioner	<ul style="list-style-type: none"> • Attak: En stigning på 2 point i mindst et funktionelt EDSS system eller en stigning på 1 point i mindst to funktionelle EDSS systemer i fravær af feber, med en varighed på mindst 24 timer. Forudgået af mindst 30 dage med klinisk stabilitet. • Vedvarende sygdomsforværring: En stigning fra baseline på mindst 1 point i EDSS (eller $\geq 1,5$ point hvis baseline EDSS-score var 0) 	<ul style="list-style-type: none"> • Attak: Nye eller forværrede neurologiske symptomer, der kan tilskrives MS, der varer mindst 48 timer uden feber. Forudgået af mindst 30 dages klinisk stabilitet, med en objektiv ændring ved neurologisk undersøgelse. • Vedvarende sygdomsforværring: En stigning fra baseline på mindst 1 point i EDSS (eller $\geq 1,5$ point hvis baseline EDSS-score var 0) bekræftet over 6 måneder. 	<ul style="list-style-type: none"> • Attak: Nye eller forværrede neurologiske symptomer, der kan tilskrives MS, der varer mindst 48 timer uden feber. Forudgået af mindst 30 dages klinisk stabilitet, med en objektiv ændring ved neurologisk undersøgelse. • Vedvarende sygdomsforværring: En stigning fra baseline på mindst 1 point i EDSS (eller $\geq 1,5$ point hvis baseline EDSS-score var 0) bekræftet over 6 måneder.
Opfølgningstid	96 uger	24 måneder	24 måneder

Population

Inklusions- og eksklusionskriterier varierer en del mellem de tre studier. I CARE-MS I studiet inkluderes patienter med en EDSS score på maksimalt 3,0. I CARE-MS II og CLARITY studierne accepteres en EDSS score på op til 5,0 hhv. 5,5. Sygdomsvarighed på maksimalt 5 år er et kriterie i CARE-MS I studiet, hvor der i CARE-MS II studiet skal være en sygdomsvarighed på minimum 10 år. Endelig er tidligere behandling med DMT et eksklusionskriterie i CARE-MS I og et inklusionskriterie i CARE-MS II.

I tabellen herunder listes patientkarakteristika for placebogruppen i CLARITY studiet og interferon-grupperne i de to CARE-MS studier, som anses for væsentlige i forhold til vurderingen af den kliniske merværdi. Internt i de tre studier er der ikke afgørende forskelle på patientkarakteristika mellem hhv. placebo-, interferon- og behandlingsgrupperne.

	CLARITY (NCT00213135)	CARE-MS I (NCT00530348)	CARE-MS II (NCT00548405)
Tidspunkt for gennemførelse af studiet	2005-2008	2007-2011	2007-2011
Sygdomsvarighed i år (mean±SD)	8,9±7,4	2,0±1,3	4,7±2,8
EDSS score (mean±SD)	2,9±1,3	2,0±0,8	2,7±1,2
Antal attacker det seneste år (mean±SD)	minimum 1	1,8±0,8	1,5±0,8
Tidligere behandling med DMT (andel af patienter)	32,5 %	N/A (eksklusion ved tidligere behandling med DMT)	N/A (Patienter skal have været i behandling med mindst et DMT)
JCV status	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet

Følgende population er i protokollen defineret som relevant for denne sammenligning: RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og hvor behandling med hverken natalizumab eller fingolimod er en mulighed. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling.

Fagudvalget udtrykker generelt store forbehold for sammenligning af resultater fra disse tre studier. For det første fordi alemtuzumab ikke er sammenlignet med placebo. For det andet er der væsentlige forskelle i inklusionskriterier, som beskrevet ovenfor, som især kommer til udtryk ved forskellen i sygdomsvarighed mellem patienter i de tre studier.

På samme måde som for klinisk spørgsmål 1 gør fagudvalget opmærksom på, at patienter i studierne er RRMS patienter, mens indikationen for cladribin går på RMS patienter. Det vurderes dog, at disse to populationer vil tilbydes ensartet behandling, hvorfor dette forhold heller ikke spiller ind på denne sammenligning.

6.3.2 Resultater og vurdering for klinisk merværdi af cladribin sammenlignet med alemtuzumab

Som beskrevet i afsnit 5, er der ikke foretaget en statistisk sammenligning mellem cladribin og alemtuzumab. Dette skyldes, at alemtuzumab-studierne ikke inkluderer en placebogruppe. Vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. For hvert effektmål er opgivet absolutte forskel mellem hhv. cladribin og placebo og alemtuzumab og interferon beta 1a. Vurderingen af cladribin i forhold til alemtuzumab vil kun foretages narrativt, men disse tal er medtaget til orientering.

Vedvarende sygdomsforværring (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Cladribin vs. placebo	Alemtuzumab vs. interferon beta 1a (CARE-MS I)	Alemtuzumab vs. interferon beta 1a (CARE-MS II)
Absolut forskel	- 10 procentpoint	-6,8 procentpoint	-3,3 procentpoint	-8,9 procentpoint

Fagudvalget vurderer, at cladribin har en større effekt end placebo, mens alemtuzumab har en større effekt end interferon, der forventes at være mere effektiv end placebo. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at der ikke er noget der peger på, at cladribin har klinisk merværdi i forhold til alemtuzumab for vedvarende sygdoms-forværring, med store forbehold for sammenstillingen af de to studier.

Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Cladribin vs. placebo	Alemtuzumab vs. interferon beta 1a (CARE-MS I)	Alemtuzumab vs. interferon beta 1a (CARE-MS II)
Absolut forskel	- 3 procentpoint	1,9 procentpoint	3,9 procentpoint	-2,2 procentpoint

Fagudvalget finder, at cladribin giver risiko for en række bivirkninger (se bilag 4 for en udspecificeret liste over SAEs og afsnit 7 for yderligere diskussion), mens en lang række bivirkninger også kendes for alemtuzumab. Fagudvalget finder, at der på baggrund af en narrativ sammenstilling af disse, med forbehold for metodens svagheder, ikke er en klinisk merværdi af cladribin i forhold til alemtuzumab for dette effektmål.

Årlig attackrate (vigtig)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Cladribin vs. placebo	Alemtuzumab vs. interferon beta 1a (CARE-MS I)	Alemtuzumab vs. interferon beta 1a (CARE-MS II)
Absolut forskel	- 0,1 angreb/patient per år	-0,19 angreb/patient per år	-0,21 angreb/patient per år	-0,26 angreb/patient per år

Fagudvalget vurderer, at cladribin har en større effekt end placebo, mens alemtuzumab har en større effekt end interferon, der forventes at være mere effektivt end placebo. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at der ikke er noget der peger på, at cladribin har klinisk merværdi i forhold til alemtuzumab for årlig attackrate, med store forbehold for sammenstillingen af de to studier.

NEDA (vigtig)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Cladribin vs. placebo	Alemtuzumab vs. interferon beta 1a (CARE-MS I)	Alemtuzumab vs. interferon beta 1a (CARE-MS II)
Absolut forskel	10 procentpoint	28,8 procentpoint	11,8 procentpoint	18,5 procentpoint

Fagudvalget vurderer, at cladribin har en større effekt end placebo, mens alemtuzumab har en større effekt end interferon, der forventes at være mere effektivt end placebo, svarende til forholdene for vedvarende sygdomsprogression og årlig attackrate. Derfor vurderer fagudvalget ikke, at der på baggrund af sammenligningen kan tildeles cladribin klinisk merværdi i forhold til alemtuzumab for NEDA, med store forbehold for sammenstillingen af de to studier.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (Adverse events leading to study drug discontinuation) (vigtig)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Cladribin vs. placebo	Alemtuzumab vs. interferon beta 1a (CARE-MS I)	Alemtuzumab vs. interferon beta 1a (CARE-MS II)
Absolut forskel	- 5 procentpoint	1,4 procentpoint	-4,5 procentpoint	-4,2 procentpoint

Fagudvalget vurderer, at der på dette effektmål ikke er klinisk merværdi af cladribin i forhold til alemtuzumab. Sammenligningen vanskeliggøres af, at alemtuzumab er sammenlignet med interferon, der forventes at give anledning til større frafald end placebo, hvorfor cladribin tildeles ingen klinisk merværdi på denne baggrund

Livskvalitet (vigtig)

I CARE MS I og II studierne blev livskvalitet målt med flere forskellige instrumenter, deriblandt EQ-5D. Resultaterne er publiceret samlet [25]. I begge studier sås en signifikant stigning i både EQ-5D index score og VAS mellem baseline og 24 måneder. I disse studier indgik ingen placebogruppe, men gruppen af patienter, som blev behandlet med interferon, oplevede kun en forbedring i EQ-5D index score i CARE MS I og ikke i CARE MS II. I publikationen er kun vist en figur og ingen tal, desuden er det angivet, at forbedringen var signifikant.

Da vi ikke har numeriske værdier, er det ikke muligt at sammenligne ændringer i EQ-5D indirekte mellem CLARITY og CARE MS studierne. Resultaterne indikerer dog, at både cladribin og alemtuzumab sandsynligvis har en positiv effekt på livskvalitet målt med EQ-5D instrumentet, men fagudvalget har ikke grundlag for at udtale sig om en eventuel forskel og dens retning mellem de to lægemidler. Fagudvalget finder, der på det eksisterende grundlag ikke er en dokumenterbar merværdi af cladribin for dette effektmål.

6.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet, for sammenligningen af alemtuzumab og cladribin til patienter med RMS hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed, er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Denne vurdering bygger på, at der ikke er foretaget statistiske sammenligninger, men at evidensen er sammenlignet narrativt, med store forbehold for de anvendte metoder. Fagudvalget finder, der er langt større forbehold for denne sammenligning end de to ovenstående, da der ikke indgik en placebogruppe i studierne af alemtuzumab. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 5.

6.3.4 Konklusion for den kliniske merværdi af cladribin sammenlignet med alemtuzumab

Fagudvalget vurderer, at cladribin til RMS giver **ingen klinisk merværdi** for RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og hvor behandling med hverken natalizumab eller fingolimod er en mulighed. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling.

Evidensen, som ligger til grund for denne kategorisering, er af meget lav kvalitet.

6.4 Vurdering af den kliniske merværdi af cladribin med en tidshorisont på 4 år

Konklusionerne for den kliniske merværdi af cladribin sammenlignet med fingolimod, natalizumab og alemtuzumab ønskes, som beskrevet i afsnit 1.2, foretaget med en tidshorisont på 4 år, hvorfor det er nødvendigt at vurdere, hvorledes effekter og bivirkninger af cladribin og de tre komparatorer ændres i år 3 og 4. Til at vurdere dette, inddrages opfølgingsstudier for CLARITY, FREEDOMS I, CARE-MS I og II samt et prospektivt, ublindt studie for natalizumab, STRATA MS. Disse beskrives herunder. Endelig inddrages fagudvalgets erfaring med lægemidlerne i en klinisk hverdag.

Alle opfølgingsstudierne opgiver antagelser omkring effekt, men det understreges her, at ingen af studierne har statistisk styrke til at vurdere effekt.

CLARITY extension-studiet [7] er et 2-årigt opfølgingsstudie på CLARITY studiet. Formålet er at undersøge sikkerhed af cladribin i yderligere to år, mens effekt kun undersøges eksplorativt. Patienter, som modtog placebo i CLARITY studiet, er randomiseret til cladribin i extension-studiet og patienter, som blev behandlet med cladribin i CLARITY studiet, er i extension-studiet randomiseret 2:1 til enten placebo eller cladribin. I extension-studiet undersøges kun cladribin i en dosis på 3,5 mg/kg.

Studiet konkluderer, at cladribinbehandling i to år efterfulgt af to års placebo resulterer i vedvarende klinisk effekt, som svarer til fire års behandling med cladribin. Ligeledes er der ikke væsentlige ændringer i bivirkningsprofilen fra to til fire år. Fagudvalget udtrykte bekymring for at patienterne, som i CLARITY modtog placebo og cladribin i extension-studiet, måske har dårligere effekt af behandlingen, end patienter som behandlede tidligere, hvad der dog kun er et spinkelt datagrundlag for. Desuden bemærker fagudvalget, at kun 98 patienter fik det regime (cladribin i to år efterfulgt af ingen behandling i to år) som cladribin anbefales givet i, hvilket giver et yderst spinkelt grundlag for vurdering af effekt; forhold der også omtales af EMA (se afsnit 1.2). En liste over SAEs er opgivet i bilag 4.

FREEDOMS extension-studiet [14] har til formål at adressere sikkerhed og effekt af fingolimodbehandling i yderligere to år for patienter, der har deltaget i FREEDOMS I studiet. Patienter, der i FREEDOMS I studiet modtog placebo, er skiftet til fingolimod 0,5 mg/daglig eller 1,25 mg daglig, randomiseret 1:1.

Klinisk effekt opnået i FREEDOMS I studiet fastholdes i FREEDOMS extension-studiet ved fortsat behandling med fingolimod. Samtidig rapporteres ikke nye bivirkninger. Udspecificering af SAEs ses i bilag 4.

STRATA MS studiet [17] er et prospektivt, observationelt, ublindt studie, som har til formål at evaluere langtidsikkerhed og -effekt af natalizumab over 240 uger. Patienter inkluderet i STRATA studiet har tidligere deltaget i et primært RCT studie for natalizumab. Alle patienter i STRATA studiet modtog 300 mg natalizumab i.v. hver 4. uge i op til 240 uger.

Overordnet set er EDSS score stabil gennem hele STRATA MS studiet, såvel for patienter der tidligere har modtaget placebo, som for patienter der har modtaget natalizumab i de primære studier.

Extension-studier for både CARE-MS I og CARE-MS II [22,23] vedr. alemtuzumab blev identificeret. Formålet i begge var at evaluere 5-årig effekt og sikkerhed af alemtuzumab i hhv. behandlingsnaive og behandlingserfarne RRMS patienter. Kun patienter, der havde modtaget alemtuzumab behandling i de primære studier, er inkluderet i extension-studierne. I extension-studierne modtog patienterne alemtuzumab behandling ved behov defineret ved enten attack eller MRI aktivitet.

Over halvdelen af patienterne i extension-studierne havde ikke behov for yderligere behandling med alemtuzumab i år 3, 4 og 5, hvilket antyder en længerevarende effekt af alemtuzumab uden yderligere behandling. I ingen af de to extension-studier for alemtuzumab blev yderligere bivirkninger rapporteret. En udspecificeret liste over samtlige SAEs findes i bilag 4.

På baggrund af disse opfølgende studier, som alle antyder en fastholdelse af effekt- og bivirkningsprofil af lægemidlerne frem til fire års behandling, finder fagudvalget det forsvarligt at fastholde samme kategorisering af klinisk merværdi for cladribin med en tidshorisont på fire år, som ovenfor er givet med en tidshorisont på to år. Fagudvalget bygger denne vurdering på, at der ikke er forhold, som antyder at effekter og bivirkninger ændrer sig væsentligt, når tidshorisonten forlænges fra to til fire år. Det skal dog understreges, at denne konklusion er yderst tentativ, og evidensens kvalitet er langt lavere end for vurderingen efter to år.

7 Andre overvejelser

I protokollen ønskede fagudvalget at udtrykke bekymring for følgende hensyn vedr. behandling med cladribin:

- Den længerevarende effekt af cladribin, som fagudvalget vurderer kan stille patienter med sygdomsgennembrud efter 2 år i en mulig situation, hvor de ikke kan tilbydes relevant andenlinjebehandling.
- Forekomsten af sent optrædende bivirkninger.

Ansøger adresserede dette således i den endelige ansøgning:

“ The Danish Medicines Council mention that a proportion of patients with disease activity 2 years after starting treatment with cladribine would be in risk of not having other 2nd line treatment options following cladribine due to potential risk of prolonged lymphocytopenia.

However, as noted aboved (sic), no patients in the CP 3.5 mg/kg group experienced grade 4 lymphopenia. Only 5 of 98 patients experienced Grade ≥3 lymphopenia, and all patients recovered to Grade 0–1 during the 2-years extension phase, with a mean (SD) time to recovery of 41.0 (33.5) days (min–max: 14–85 days) (G Giovannoni et 2017).

From the clinical trials, Merck has reported the use of IFN-beta (Rebif) as a follow-up to cladribine. Rebif has demonstrated efficacy and could be a treatment option until the criteria for initiating other 2nd line treatment are met. As an alternative, standard steroid treatment might be considered for acute relapses in such a period.

Limited data is available on treatment with disease modifying agents, including 2nd line treatment, following the use of cladribine. Such data is available as separate response documents, which can be provided upon request.

Long-term safety follow-up is collected for patients who participated in clinical trials (PREMIERE, NCT01013350 with more than 1,100 patients). In addition an integrated safety analysis with compiled data from all clinical trials was part of the EMA submission and is expected to be published within 12 month from the submission of the present application.

As part of the market authorization a post-authorization safety study (PASS) will be conducted.”

Fagudvalget finder ikke, at dette svar er tilstrækkeligt til at afvise bekymringen for **den længerevarende effekt**, og at behandling med et førstelinjepræparat ikke er et optimalt alternativ ved behandlingssvigt på et andenlinjepræparat.

Fagudvalget fastholder sin bekymring for langtidsbivirkninger, men understreger, at en sådan er relevant for alle nye lægemidler.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at cladribin til patienter med RMS som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, giver

- Ingen klinisk merværdi sammenlignet med fingolimod til patienter, som er JCV positive
- Ingen klinisk merværdi sammenlignet med natalizumab til patienter, som er JCV negative
- Ingen klinisk merværdi sammenlignet med alemtuzumab til patienter, hvor behandling med fingolimod eller natalizumab ikke er en mulighed.

For alle sammenligninger var evidensens kvalitet efter 2 år meget lav, og efter 4 år er konklusionerne yderst spekulative og evidensens kvalitet meget lav.

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at cladribin til patienter med RMS som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, giver

- Ingen klinisk merværdi sammenlignet med fingolimod til patienter, som er JCV positive
- Ingen klinisk merværdi sammenlignet med natalizumab til patienter, som er JCV negative
- Ingen klinisk merværdi sammenlignet med alemtuzumab til patienter, hvor behandling med fingolimod eller natalizumab ikke er en mulighed.

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

10 Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose. Version 4. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2016. Dok.nr. 266306.
2. Sundhedsstyrelsen. Indsatsen for patienter med multipel sklerose i sundhedsvaesenet. 2016. 33 sider.
3. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):520–32.
4. Russell MB, Kristensen JK, Hansen BL. Multipel sklerose - Lægehåndbogen [internet]. 2017 [citeret 7. august 2017]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/neurologi/tilstande-og-sygdomme/inflammatoriske-sygdomme/multipel-sklerose/>
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose. København; 2016.
6. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af kronisk hepatitis B Formål. 2016;1–5.
7. 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;23(2s):1352458517727603.
8. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):416–26.
9. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Mavenclad - EPAR. 2017.
10. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: A post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10(4):329–37.
11. Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(2s):1352458517726380.
12. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387–401.
13. Calabresi P a, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. 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.* 2014;13(6):545–56.
14. Kappos L, O'Connor P, Radue E-W, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology.* 2015;84(15):1582–91.
15. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue E-W, Sprenger T, et al. Inclusion of brain

volume loss in a revised measure of “no evidence of disease activity” (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;1:1–9.

16. Polman CH, O’Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899–910.
17. O’Connor P, Goodman A, Kappos L, Lublin F, Polman C, Rudick RA, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS study. *Neurology*. 2014;83(1):78–86.
18. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009;8(3):254–60.
19. Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: Effects of natalizumab. *Ann Neurol*. 2007;62(4):335–46.
20. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819–28.
21. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829–39.
22. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung H-P, Fox EJ, Giovannoni G, et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up. *Neurology*. 2017;10.1212/WNL.0000000000004313.
23. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung H-P, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up Efficacy and safety findings. 2017;
24. 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 Neuroinflammation*. 2015;2(6):e158.
25. Arroyo Gonzalez R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin DH, Lake SL, et al. Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2016;1–10.

11 Bilag

Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

Stilling	Navn	Udpeget af
Overlæge, ph.d.	Lars Kristian Storr	Formand, Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
Overlæge, dr.med.	Thor Petersen	Region Midtjylland
Professor, centerleder, klinikchef	Egon Stenager	Region Syddanmark
Overlæge	Preben Borring Andersen	Region Sjælland
Klinisk Farmaceut	Hilde Omestad	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Afdelingslæge	Elisabeth Penninga	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Patient		Danske Patienter
Patientrepræsentant		Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<p><i>Projekt- og metodeansvarlige:</i></p> <p>Jane Skov, ph.d. Mail: jsk@medicinraadet.dk Tlf: 21 34 01 89</p> <p>Anne Bjørnskov Jensen, ph.d. Mail: ajs@medicinraadet.dk Tlf: 21 34 07 98</p>	<p>Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø Tlf: 21 34 24 86</p>
<p><i>Fagudvalgskordinator:</i></p> <p>Charlotte Wulff Johansen Mail: cwj@medicinraadet.dk Tlf: 60 43 32 39</p>	

Bilag 2 Litteratursøgning

Søgningen er gennemført i PubMed den 11. september 2017.

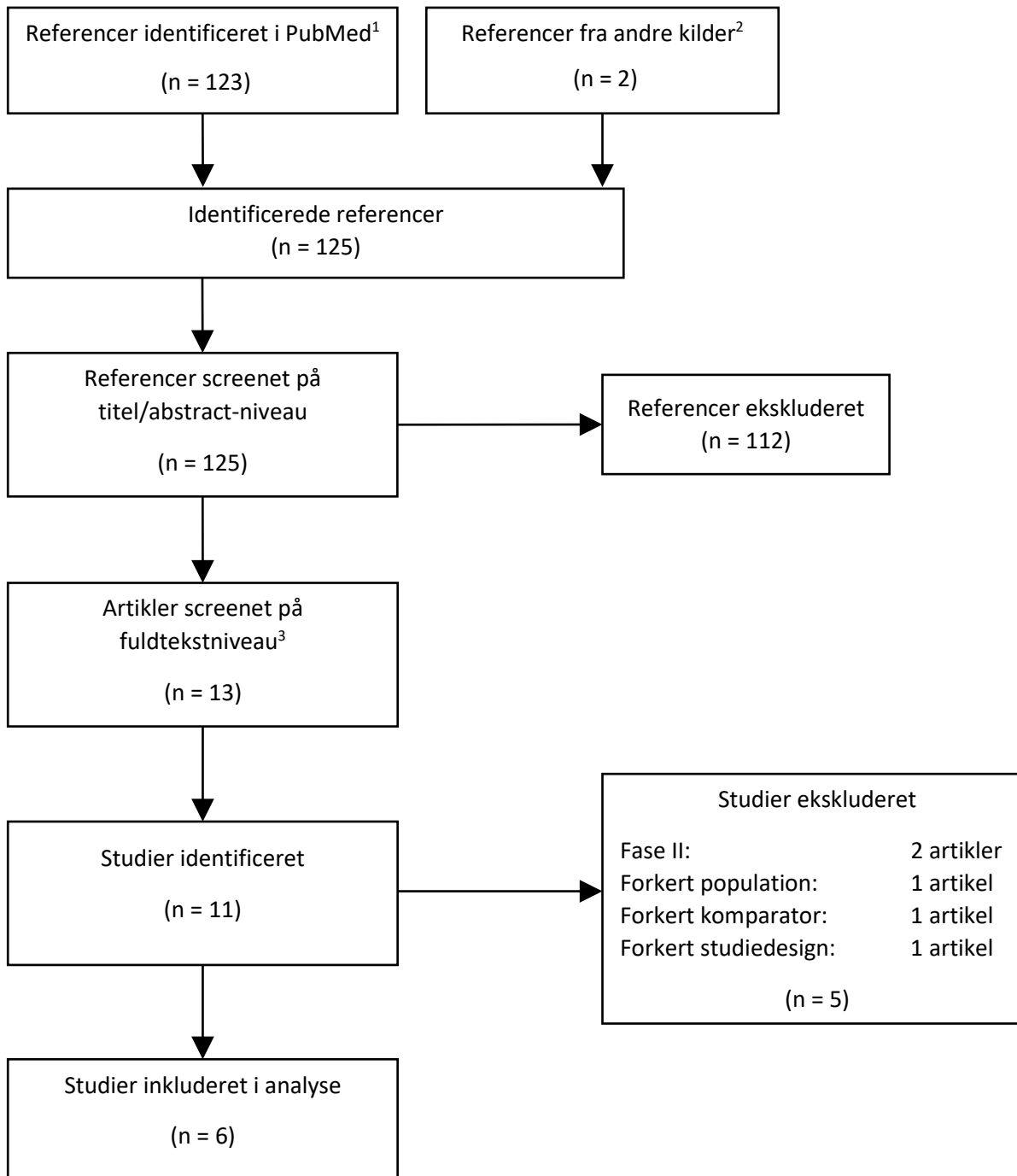
Der er søgt på generiske navne og handelsnavne for det aktuelle lægemiddel samt de valgte komparatorer. Disse er kombineret med termer for indikationen samt søgefiltre, som udelukker dyrestudier og fokuser på systematiske reviews, herunder metaanalyser. Der anvendt fritekstsøgning samt indekseringstermer (MeSH og Supplementary Concept), hvor dette har været muligt.

Søgestreng

- #1 cladribine[mh] OR cladribin*[tiab] OR leustatin*[tiab]
- #2 natalizumab[mh] OR natalizumab*[tiab] OR tysabri*[tiab] OR antegren*[tiab]
- #3 "fingolimod hydrochloride"[mh] OR fingolimod*[tiab] OR gilenya*[tiab] OR gilenia*[tiab]
- #4 "alemtuzumab"[nm] OR alemtuzumab*[tiab] OR lemtrada*[tiab] OR campath*[tiab]
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 "multiple sclerosis"[mh] OR (multiple[tiab] AND sclerosis[tiab])
- #7 #5 AND #6
- #8 animals [mh] NOT humans [mh]
- #9 #7 NOT #8
- #10 systematic[sb]
- #11 #9 AND #10

Resultat: 123 referencer

Flowdiagram for litteraturudvælgelse



Noter

- 1 Referencer identificeret ved søgning i PubMed
- 2 Health Technology Assessments identificeret ved gennemgang af udvalgte netsteder.
- 3 11 systematiske reviews og 2 HTA'er blev screenet på fuldtekstniveau, for at identificere primære RCT studier vedr. cladribin, fingolimod, natalizumab og alemtuzumab inkluderet i disse

Bilag 3 Statistiske udregninger

Cladribin

CLARITY	Cladribine			Placebo		
	N			N		
EDSS progression 3 months	433		14%	43		21%
EDSS progression 6 months						
Serious adverse events	430	36	8%	435	28	6%
Annual relapse rate	433	0,14 (0,12-0,17)		437	0,33 (0,29-0,38)	
NEDA	402	178	44%	379	60	16%
Adverse events leading to study drug discontinuation	433	15	3,5%	435	9	2,1%
Adverse events leading to withdrawal from study						
QoL						

CLARITY	Relativ forskel (HR/RR/OR)	Estimate			Absolut forskel		
		Estimate	Nedre grænse	øvre grænsen	Estimate	Nedre grænse	øvre grænsen
EDSS progression 3 months	HR	0,67	0,48	0,93	-6,8%	-10,7%	-1,4%
EDSS progression 6 months	HR						
Serious adverse events	RR	1,3	0,81	2,09	1,9%	-1,2%	7,0%
Annual relapse rate	Ratio of rates	0,424221	0,340309	0,528877	-0,19001	-0,2177	-0,15547
NEDA	RR	2,8	2,16	3,62	28,8%	18,6%	41,9%
Adverse events leading to study drug discontinuation	RR	1,67	0,74	3,79	1,4%	-0,5%	5,8%
Adverse events leading to withdrawal from study							
QoL							

Fingolimod

FREEDOMS	Fingolimod			Placebo		
	N			N		
EDSS progression 3 months	425		18%	418		24%
EDSS progression 6 months	425		13%	418		19%
Serious adverse events	425	43	10%	418	56	13%
Annual relapse rate	425	0.18 (0.15-0.22)		418	0.40 (0.34-0.47)	
NEDA						
Adverse events leading to study drug discontinuation	425	32	8%	418	32	8%
Adverse events leading to withdrawal from study	425	13	3%	418	18	4%
QoL						
FREEDOMS II	Fingolimod			Placebo		
	N			N		
EDSS progression 3 months	358		25%	355		29%
EDSS progression 6 months						
Serious adverse events	358	53	15%	355	45	13%
Annual relapse rate	358	0.21 (0.17-0.25)		355	0.40 (0.34-0.48)	
NEDA						
Adverse events leading to study drug discontinuation	358	66	18%	355	37	10%
Adverse events leading to withdrawal from study	358	22	6%	355	16	5%
QoL						

Fingolimod

FREEDOMS		Relativ forskel (HR/RR/OR)			Absolut forskel		
		Estimate	Nedre grænse	øvre grænse	Estimate	Nedre grænse	øvre grænse
EDSS progression 3 months	HR	0,7	0,52	0,96	-7,2%	-11,6%	-1,0%
EDSS progression 6 months	HR	0,63	0,44	0,9	-7,0%	-10,6%	-1,9%
Serious adverse events	RR	0,76	0,52	1,1	-3,2%	-6,4%	1,3%
Annual relapse rate	Ratio of rates	0,45	0,35	0,58	-0,22	-0,26	-0,168
NEDA							
Adverse events leading to study drug discontinuation	RR	0,98	0,61	1,58	-0,2%	-3,0%	4,4%
Adverse events leading to withdrawal from study	RR	0,71	0,35	1,43	-1,2%	-2,8%	1,9%
QoL							
FREEDOMS II		Relativ forskel (HR/RR/OR)			ARR		
		Estimate	Nedre grænse	øvre grænse	Estimate	Nedre grænse	øvre grænse
EDSS progression 3 months	HR	0,83	0,61	1,12	-4,1%	-9,4%	2,9%
EDSS progression 6 months							
Serious adverse events	RR	1,17	0,81	1,69	2,2%	-2,4%	8,7%
Annual relapse rate	Ratio of rates	0,52	0,4	0,66	-0,192	-0,24	-0,136
NEDA							
Adverse events leading to study drug discontinuation	RR	1,77	1,22	2,57	8,0%	2,3%	16,4%
Adverse events leading to withdrawal from study	RR	1,36	0,73	2,55	1,6%	-1,2%	7,0%
QoL							

Cladribin versus fingolimod

	Cladribine vs Placebo			Fingolomid vs placebo			SE(log())		
	Estimat	Nedre Konfidens Øvre		Estimat	Nedre Konfidens Øvre		A vs fælles	B vs fælles	A vs B
		grense	konfidensgrense		grense	konfidensgrense			
EDSS progression 3 months	0,67	0,48	0,93	0,76	0,61	0,95	0,168724103	0,113011	0,203075
EDSS progression 6 months									
Serious adverse events	1,3	0,81	2,09	0,94	0,61	1,44	0,241807423	0,219117	0,326318
Annual relapse rate	0,424221	0,340309	0,528877	0,48	0,41	0,58	0,112474965	0,088487	0,143111
NEDA	2,8	2,16	3,62	3,12	2,46	3,95	0,13172597	0,120805	0,178733
Adverse events leading to study drug discontinuation	1,67	0,74	3,79	1,34	0,76	2,38	0,416701814	0,291209	0,508373
Adverse events leading to withdrawal from study									
QoL									

Indirect comparison against Cladribine											
	Cladribine vs Fingolomid				Expected event rate fingolomid	Estimated event rate Cladribine			Absolute Risk reduction		
	Estimat	Nedre Konfidens Øvre		Estimat		Nedre Konfidens Øvre		Estimat	Nedre Konfidens Øvre		
		grense	konfidensgrense			grense	konfidensgrense		grense	konfidensgrense	
EDSS progression 3 months	0,88	0,59	1,31	21,5%	19,0%	12,7%	28,2%	2,5%	-6,7%	8,8%	
EDSS progression 6 months											
Serious adverse events	1,38	0,73	2,62	12,5%	17,3%	9,1%	32,8%	-4,8%	-20,3%	3,4%	
Annual relapse rate	0,88	0,67	1,17	0,195	0,17	0,13	0,23	0,02	-0,03	0,06	
NEDA	0,90	0,63	1,27	31,0%	27,8%	19,6%	39,5%	3,2%	-8,5%	11,4%	
Adverse events leading to study drug discontinuation	1,25	0,46	3,38	13,0%	16,2%	6,0%	43,9%	-3,2%	-30,9%	7,0%	
Adverse events leading to withdrawal from study											
QoL											

Natalizumab

AFFIRM	Natalizumab			Placebo		
	N			N		
EDSS progression 3 months	627		17%	315		29%
EDSS progression 6 months	627			315		
Serious adverse events	627	119	19%	315	76	24%
Annual relapse rate	627	0.23 (0.19-0.28)		315	0.72 (0.62-0.87)	
NEDA	600	220	37%	304	22	7%
Adverse events leading to study drug discontinuation	627	38	6%	315	13	4%
Adverse events leading to withdrawal from study	627	19	3%	315	6	2%
QoL						

AFFIRM	Relativ forskel (HR/RR/OR)	Absolut forskel		
		Estimate	Nedre grense	øvre grensen
EDSS progression 3 months	HR	0,58	0,43	0,77
EDSS progression 6 months	HR	0,46	0,33	0,64
Serious adverse events	RR	0,79	0,61	1,01
Annual relapse rate	Ratio of rates	0,32	0,24	0,41
NEDA	RR	5,07	3,34	7,68
Adverse events leading to study drug discontinuation	RR	1,47	0,79	2,72
Adverse events leading to withdrawal from study	RR	1,59	0,64	3,94
QoL				

Cladribin versus natalizumab

Indirect comparison against Cladribine	Cladribine vs Placebo			Natalizumab vs placebo			SE(log())		
	Nedre Konfidens Øvre			Nedre Konfidens Øvre			A vs fælles	B vs fælles	A vs B
	Estimat	grænse	konfidensgrænse	Estimat	grænse	konfidensgrænse			
EDSS progression 3 months	0,67	0,48	0,93	0,58	0,43	0,77	0,168724103	0,148624	0,224849
EDSS progression 6 months									
Serious adverse events	1,3	0,81	2,09	0,79	0,61	1,01	0,241807423	0,128634	0,273893
Annual relapse rate	0,424221	0,340309	0,528877	0,32	0,25	0,41	0,112474965	0,126198	0,169046
NEDA	2,8	2,16	3,62	5,07	3,34	7,68	0,13172597	0,21241	0,24994
Adverse events leading to study drug discontinuation	1,67	0,74	3,79	1,47	0,79	2,72	0,416701814	0,315396	0,522604
Adverse events leading to withdrawal from study									
QoL									

Indirect comparison against Cladribine	Cladribine vs Natalizumab				Estimated event rate Cladribine			Absolute Risk reduction		
	Nedre Konfidens Øvre			Expected event rate Natalizumab	Nedre Konfidens Øvre			Nedre Konfidens Øvre		
	Estimat	grænse	Øvre konfidensgrænse		Estimat	grænse	konfidensgrænse	Estimat	grænse	Øvre konfidensgrænse
EDSS progression 3 months	1,16	0,74	1,79	17,0%	19,6%	12,6%	30,5%	-2,6%	-13,5%	4,4%
EDSS progression 6 months										
Serious adverse events	1,65	0,96	2,81	19,0%	31,3%	18,3%	53,5%	-12,3%	-34,5%	0,7%
Annual relapse rate	1,33	0,95	1,85	0,23	0,30	0,22	0,42	-0,07	-0,19	0,01
NEDA	0,55	0,34	0,90	7,2%	4,0%	2,4%	6,5%	3,2%	0,7%	4,8%
Adverse events leading to study drug discontinuation	1,14	0,41	3,16	9,0%	10,2%	3,7%	28,5%	-1,2%	-19,5%	5,3%
Adverse events leading to withdrawal from study										
QoL										

Alemtuzumab

CARE-MS I	Alemtuzumab			Interferon beta-1a		
	N			N		
EDSS progression 3 months			8%	187		11%
EDSS progression 6 months	376			187		
Serious adverse events	376	69	18%	187	27	14%
Annual relapse rate	376	0,18 (0,13 - 0,23)		187	0,39 (0,29 - 0,53)	
NEDA	360	139	39%	172	46	27%
Adverse events leading to study drug discontinuation	376	5	1%	187	11	6%
Adverse events leading to withdrawal from study	376	1	0%	187	5	3%
QoL						
CARE-MS II	Alemtuzumab			Placebo		
	N			N		
EDSS progression 3 months			13%	202		21%
EDSS progression 6 months	426			202		
Serious adverse events	435	85	20%	202	44	22%
Annual relapse rate	426	0,26 (0,21 - 0,33)		202	0,52 (0,41 - 0,66)	
NEDA	396	127	32%	184	25	14%
Adverse events leading to study drug discontinuation	435	14	3%	202	15	7%
Adverse events leading to withdrawal from study	436	2	0%	202	6	3%
QoL						

Alemtuzumab

CARE-MS I	Relativ forskel (HR/RR/OR)				Absolut forskel		
		Estimate	Nedre grense	øvre grense	Estimate	Nedre grense	øvre grense
EDSS progression 3 months	HR	0,7	0,4	1,23	-3,3%	-6,7%	2,6%
EDSS progression 6 months	HR						
Serious adverse events	RR	1,27	0,84	1,91	3,9%	-2,3%	13,1%
Annual relapse rate	Ratio of rates	0,46153	0,31233	0,682017	-0,21	-0,26819	-0,12401
NEDA	RR	1,44	1,09	1,91	11,8%	2,4%	24,3%
Adverse events leading to study drug discontinuation	RR	0,23	0,08	0,64	-4,5%	-5,4%	-2,1%
Adverse events leading to withdrawal from study QoL	RR	0,1	0,01	0,85	-2,4%	-2,6%	-0,4%
CARE-MS II	Relativ forskel (HR/RR/OR)				ARR		
		Estimate	Nedre grense	øvre grense	Estimate	Nedre grense	øvre grense
EDSS progression 3 months	HR						
EDSS progression 6 months	HR	0,58	0,38	0,87	-8,9%	-13,1%	-2,7%
Serious adverse events	RR	0,9	0,65	1,24	-2,2%	-7,6%	5,2%
Annual relapse rate	Ratio of rates	0,50002	0,36009	0,69427	-0,25999	-0,33275	-0,15898
NEDA	RR	2,36	1,6	3,49	18,5%	8,2%	33,8%
Adverse events leading to study drug discontinuation	RR	0,43	0,21	0,88	-4,2%	-5,9%	-0,9%
Adverse events leading to withdrawal from study QoL	RR	0,15	0,03	0,76	-2,5%	-2,9%	-0,7%

Bilag 4 Udspecificering af SAEs med længst mulig opfølgningstid

Cladribin:

I ansøgningen er det angivet, at 16.3 % (16 ud af 98 patienter som modtog cladribin dosis 3,5 mg/kg i CLARITY og placebo i extension-studiet) af patienterne i CLARITY extension studiet oplever SAEs, hvilket bekræftes af publikationen [7]. De to dødsfald (drukning og ukendt årsag) kunne ikke relateres til behandling med cladribin. Ansøgningen indeholdt følgende specifikation af SAEs:

“Cladribine Tablets: SAE are reported as 16% in the CP 3.5 mg/kg cohort in the publication for the extension trial but only 14 % at clinicaltrials.gov. The specification below is from clinicaltrials.gov

- Cardiac disorders 1/98 (1 %)
- Endocrine disorders 1/98 (1 %)
- Eye disorders 2/98 (2%)
- Gastrointestinal disorders 2/98 (2 %)
- General disorders 2/98 (2 %)
- Hepatobiliary disorders 2/98 (2 %)
- Infections and infestations 3/98 (3 %)
- Investigations 1/98 (1 %)
- Muskuloskeletal and connective tissue disorders 1/98 (1 %)
- Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) 3/98 (3 %)
- Nervous system disorders (2/98 (2 %)
- Psychiatric disorders 1/98 (1 %)
- Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 1/98 (1 %)”

Fingolimod:

For fingolimod er der i ansøgningen angivet, at 9,4 % af patienterne (31 ud af 331) i extension-studiet over 60 måneder oplevede SAEs. Disse er udspecificeret som følger:

- Infections and infestations 8 (2,4 %)
- Appendicitis 2 (0,6 %)
- Neoplasms 7 (2,1 %)
- Basal cell carcinoma 4 (1,2 %)
- Uterine leiomyoma 2 (0,6 %)
- CNS disorders 6 (1,8 %)
- Epilepsy 2 (0,6 %)
- Psychiatric disorders 2 (0,6 %)

Natalizumab:

I ansøgningen er der for natalizumab angivet, at 16 % (171 ud af 1094) patienter i extension-studiet oplevede SAEs. Disse er udspecificeret som følger:

- Infections and infestations 44 (4 %)
- Urinary tract infections 9 (<1 %)
- Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) 8 (<1 %)
- Neoplasms benign, malignant, and unspecified 25 (2 %)
- Basal cell carcinoma 5 (<1 %)
- Gastrointestinal disorders 21 (2 %)
- Injury, poisoning and procedural complications 18 (2 %)
- Psychiatric disorders 14 (1 %)
- Nervous system disorders, excluding MS relapse 12 (1 %)
- Musculoskeletal and connective tissue disorders 12 (1 %)
- Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders 9 (<1 %)
- Hepatobiliary disorders 7 (<1 %)
- Immune system disorders 7 (<1 %)
- Renal and urinary disorders 6 (<1 %)
- Vascular disorders 6 (<1 %)

Alemtuzumab:

For alemtuzumab er følgende SAEs angivet i ansøgningen:

“Only total and not specified SAE are available in the publications for extension studies. Alemtuzumab, specified SAE are therefore obtained from CARE-MS II trial [21] where SAE were specified from n=435 dosed patients (12 mg)”:

- Infusion-associated reactions 12 (3 %)
- Infections 16 (4 %) (most common where pneumonia (1 %) and gastroenteritis (1 %))
- Thyroid disorders 2 (<1 %)
- Blood and lymphatic system disorders 3 (1 %), autoimmune thrombocytopenia most common 3 (1 %)
- Basal cell carcinoma 1 (<1 %)
- Thyroid cancer 1 (<1 %)
- Liver toxicity 4 (1 %)
- In addition the following SAE was reported in CARE-MS I (Cohen JA et al. 2012. Lancet, p1819-27)
- Agranulocytosis 2 (1 %)
- Basedows disease 2 (1 %)
- Goitre 1 (<1 %)
- and frequencies of total thyroid SAE and thyroid cancer were increased
- Full list of SAE is available at clinicaltrials.com where SAE are reported to be 28.6 %”

Listen over rapporterede SAEs på clinicaltrials.com angiver ganske rigtigt 28,6 %, men indeholder både patienter fra fase 2 studiet CAMSS og fra fase 3 studierne CARE MS I og II, og er desuden opgjort efter op til 6 år. Desuden indeholder denne opgørelse alle patienter, der har modtaget alemtuzumab enten i det primære studie eller i extension-fasen, hvorfor opgørelsen ikke er umiddelbart sammenlignelig med opgørelsen for cladribin, der kun medtager patienter, som modtog cladribin 3,5 mg/kg i det primære studie (2 år) og placebo i forlængelsesfasen.

Bilag 5 GRADE evidensprofiler

Klinisk spørgsmål 1: Hvilken klinisk merværdi tilbyder cladribin til patienter med attakvis multipel sklerose, som er JCV positive, sammenlignet med fingolimod?

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cladribine	fingolimod	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Vedvarende sygdomsforværing												
3	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	62/433 (14.3%)	21.5%	RR 0.88 (0.59 to 1.31)	3 fewer per 100 (from 7 more to 9 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Alvorlige uønskede hændelser (follow up: mean 24 months)												
3	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none	36/433 (8.3%)	12.5%	RR 1.38 (0.73 to 2.62)	5 more per 100 (from 3 fewer to 20 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Årlig attackrate												
3	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	433	783	-	mean 0.02 lower (0.03 higher to 0.06 lower)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
No Evidence of Disease Activity												
3	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none	178/402 (44.3%)	31.0%	RR 0.90 (0.63 to 1.27)	3 fewer per 100 (from 8 more to 11 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør gundet bivirkninger (follow up: mean 24 months)												
3	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none	15/433 (3.5%)	13.0%	RR 1.25 (0.46 to 3.38)	3 more per 100 (from 7 fewer to 31 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

- a. Da den estimerede effekt af cladribin er baseret på et enkelt RCT studie, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens
 b. Sammenligningen af effekten af fingolimod og cladribin bygger på de indirekte sammenligninger med Buchers metode for indirekte sammenligninger. Evidensens kvalitet er derfor nedgraderet et niveau pga. indirekte evidens.
 c. Konfidensintervallet for sammenligningen på dette effektmål overlapper den definerede mindste klinisk relevante forskel. Evidensens kvalitet nedgraderes derfor et niveau pga. imprecision

Klinisk spørgsmål 2: Hvilken klinisk merværdi tilbyder cladribin til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative, sammenlignet med natalizumab?

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cladribin	natalizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Vedvarende sygdomsforværing												
2	randomised trials	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none	62/433 (14.3%)	17.0%	RR 1.16 (0.74 to 1.79)	3 more per 100 (from 4 fewer to 13 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Alvorlige uønskede hændelser												
2	randomised trials	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none	36/433 (8.3%)	19.0%	RR 1.65 (0.96 to 2.81)	12 more per 100 (from 1 fewer to 34 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Årlig attackrate												
2	randomised trials	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none	433	627	-	mean 0.07 more (0.19 more to 0.01 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
No Evidence of Disease Activity												
2	randomised trials	not serious	serious ^a	very serious ^b	not serious	none	178/402 (44.3%)	7.2%	RR 0.55 (0.34 to 0.90)	3 fewer per 100 (from 1 fewer to 5 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør grundet bivirkninger												
2	randomised trials	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none	15/433 (3.5%)	9.0%	RR 1.14 (0.41 to 3.16)	1 more per 100 (from 5 fewer to 19 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

a. Da estimeret effekt af både natalizumab og cladribin bygger på et RCT for hver, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens.

b. Sammenligning af effekten af natalizumab og cladribin bygger på Buchers metode for indirekte sammenligninger, da der ikke findes direkte sammenligning af disse to lægemidler. Derudover er der væsentlige forskelle på de inkluderede populationer i de to studier, især at patienterne behandlet med natalizumab har langt højere årlig attackrate. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer.

c. Konfidensintervallet for sammenligningen på dette effektmål overlapper den definerede mindste klinisk relevante forskel. Evidensens kvalitet nedgraderes derfor et niveau pga. imprecision

Klinisk spørgsmål 3: Hvilken klinisk merværdi tilbyder cladribin til patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed?

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cladribin	alemtuzumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Vedvarende sygdomsforværing (follow up: mean 24 months)												
3	randomised trials	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none			N/A		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Alvorlige uønskede hændelser												
3	randomised trials	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none			N/A		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Årlig attackrate												
3	randomised trials	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none			N/A		⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
No Evidence of Disease Activity												
3	randomised trials	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none			N/A		⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør grundet bivirkninger												
3	randomised trials	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none			N/A		⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

a. Da den estimerede effekt af cladribin er baseret på et enkelt RCT studie, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens

b. Narrativ indirekte sammenligning medfører at evidensens kvalitet nedgraderes 2 niveauer for "indirectness"

c. Ingen konfidensinterval. Derfor ikke muligt at vurdere præcisionen, hvorfor der nedgraderes på dette område

Definition af tiltroen til det enkelte effektestimat (fra Medicinrådets metodehåndbog)

I GRADE opererer man med fire niveauer for kvaliteten af evidensen:

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.