

Medicinrådets vurdering af klinisk 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 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 | 5766 |
| 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 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 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 attacker.

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 attacker 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 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 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).

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 angreb 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 effektforskel 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 opfølgnings tid. 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 attacker 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 placebo-grupperne, 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 angreb 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 placebo-gruppen, som er langt højere i studiet af natalizumab. Desuden er der usikkerhed omkring tidligere behandling med DMTs i AFFIRM-studiet, 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) |

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.

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 placebo-gruppe. Vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. For hvert effektmål er opgivet absolutte forskelle 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 sygdomsforværring, 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 attacker/patient per år | -0,19 attacker/patient per år | -0,21 attacker/patient per år | -0,26 attacker/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. 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.

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 vedvarende immunsuppressive 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 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.

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

Medicinerådet 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 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. 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

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

Bilag 2 Litteratursøgning

Søgningen er gennemført i PubMed den 11. september 2017.

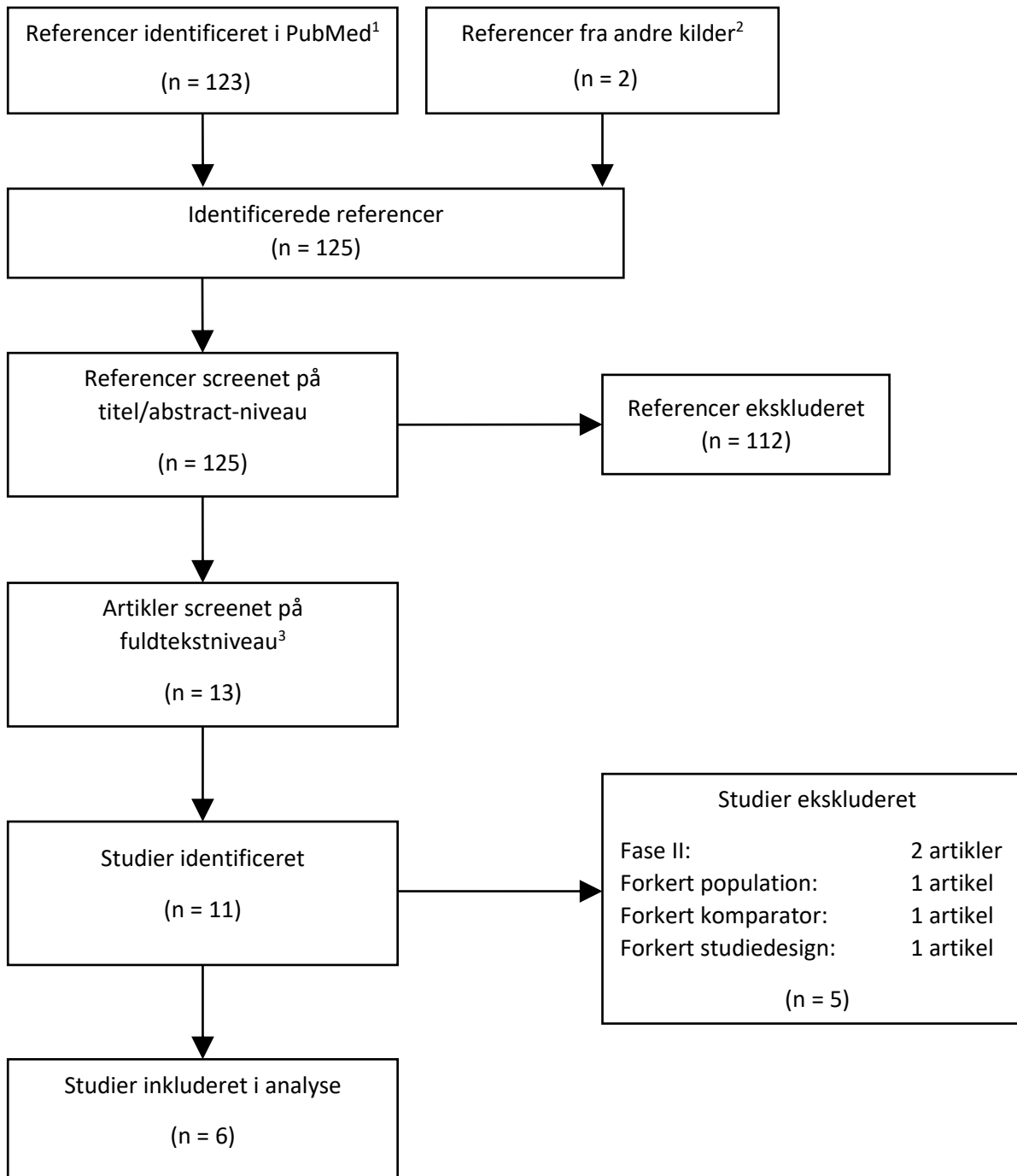
Der er søgt på generiske navne og handelsnavne for det aktuelle lægemiddel samt de valgte komparatorer. Disse er kombineret med termer for indikationen samt søgefiltre, som udelukker dyrestudier og fokuser på systematiske reviews, herunder metaanalyser. Der anvendt fritekstsøgning samt indekseringstermer (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 |
| 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) | Estimate | | | Absolut forskel | | |
|--|----------------------------|----------|--------------|--------------|-----------------|--------------|--------------|
| | | Estimate | Nedre grense | øvre grensen | Estimate | Nedre grense | øvre grensen |
| EDSS progression 3 months | HR | 0,58 | 0,43 | 0,77 | -12,2% | -16,5% | -6,7% |
| EDSS progression 6 months | HR | 0,46 | 0,33 | 0,64 | -15,7% | -19,4% | -10,4% |
| Serious adverse events | RR | 0,79 | 0,61 | 1,01 | -5,1% | -9,4% | 0,2% |
| Annual relapse rate | Ratio of rates | 0,32 | 0,24 | 0,41 | -0,4896 | -0,5472 | -0,4248 |
| NEDA | RR | 5,07 | 3,34 | 7,68 | 29,5% | 16,9% | 48,3% |
| Adverse events leading to study drug discontinuation | RR | 1,47 | 0,79 | 2,72 | 1,9% | -0,9% | 7,1% |
| Adverse events leading to withdrawal from study | RR | 1,59 | 0,64 | 3,94 | 1,1% | -0,7% | 5,6% |
| 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 | grense | konfidensgrense | Estimat | grense | konfidensgrense | | | |
| 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 | grense | Øvre konfidensgrense | | Estimat | grense | konfidensgrense | Estimat | grense | Øvre konfidensgrense |
| 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 attakvis 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 domæne

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.