

# Kladribin (Mavenclad) vid skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS)

## *En preliminär bedömning*

Datum för färdigställande av rapport: 2017-06-22

Datum för leverans: 2017-09-22

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkännts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatoren (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

## **Rapport**

### **Allmänt om substansen**

Kladribin (2-klor-2'-deoxyadenosin), Merck, är en peroral deoxyadenosinanalogue som har cytotoxisk effekt på lymfocyter och tros därigenom minska den autoimmuna myelindestruktionen [1, 2]. Substansen har bland annat prövats på indikationerna skovformad (relapsing-remitting, RR) multipel skleros (MS) [3, 4] och för att förhindra ytterligare skov efter ett första demyeliniserande skov (så kallat kliniskt isolerat syndrom) [5]. Man söker nu godkännande för peroral behandling (10 mg tabletter) vid RRMS [6]. I klinisk praxis blir sannolik doseringsregim behandling under 4–5 konsekutiva dagar den första respektive andra månaden med totalt 3,5 mg/kg kroppsvikt och därefter behandlingsuppehåll i tio månader [7]. Vid klinisk försämring har behandlingen kombinerats med subkutana injektioner av interferon beta (IFN)-1a (44 mikrogram, tre gånger per vecka) [3].

Kladribin som injektionsvätska (Litak) finns godkänt på indikationen härcellsleukemi i dosen 0,14 mg/kg kroppsvikt per dag givet som subkutan injektion under fem dagar [8].

Merck ansökte om marknadsstillstånd för kladribin tabletter (Movectro) redan 2009 baserat på fas III-studien CLARITY (NCT00213135) [3] för indikationerna RRMS med hög sjukdomsaktivitet och/eller hög risk för sjukdomsprogression ( $\geq 2$  skov under senaste året, eller  $\geq 1$  MR-lesion), eller RRMS med intolerans mot behandling med IFN eller glatirameracetat, men drog tillbaka sin ansökan 2011 efter att Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) förordade avslag på ansökan. CHMP var oroade över läkemedlets säkerhet avseende cancerrisk, vilket inte stillades trots omprövning [2]. I juli 2016 ansökte Merck återigen om marknadsstillstånd för kladribin [6] kompletterat med resultat från de kliniska prövningarna CLARITY EXTENSION (NCT00641537) [9], ONWARD (NCT00436826) [10] och ORACLE MS (NCT00725985) [5] samt interimdata från långtidsuppföljning i det prospektiva registret PREMIERE [11]. Tillsammans motsvarar dessa studier 10 000 patientår av exponering och hos vissa patienter över 8 års uppföljning [6].

## Förväntat godkännande

Läkemedlet godkändes i augusti 2017 [12].

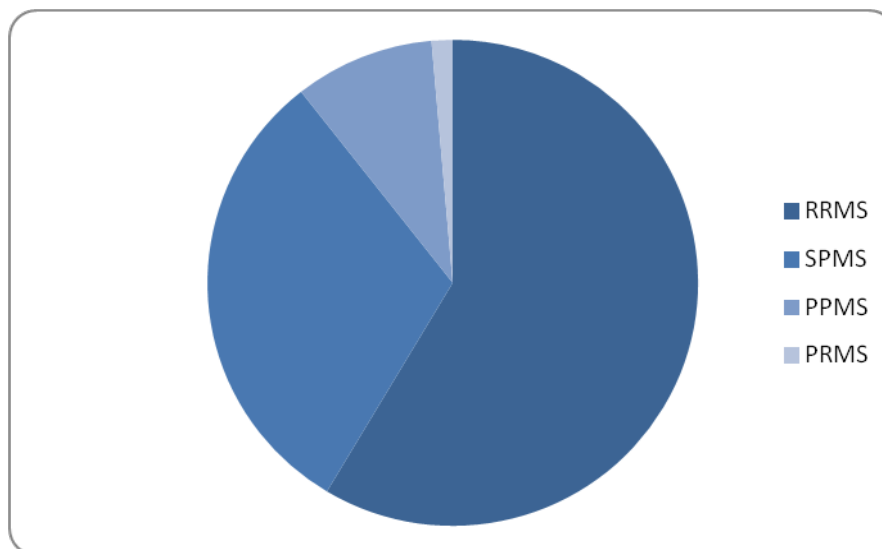
## Kliniskt behov och patientpopulation

MS är den vanligaste orsaken till neurologisk funktionsnedsättning på grund av sjukdom hos unga vuxna [13]. Totalt finns cirka 17 500 patienter med MS-diagnos i Sverige [13, 14] även om epidemiologisk forskning antyder att siffran kan vara högre [13]. Runt 1 000 personer insjuknar i MS varje år i Sverige. MS kan drabba människor i alla åldrar, men det är ovanligt att insjukna innan 15 års ålder eller efter 60 års ålder [13]. Sjukdomen är vanligare hos kvinnor än män (2:1) [13].

MS delas vanligen in i följande typer [13, 14]:

- skovvis MS (relapsing-remitting, RRMS), med återkommande skov
- sekundärprogressiv MS (SPMS) hos patienter med tidigare skovvis förlöpande sjukdom som får successiv försämring utan identifierbara skov
- primärprogressiv MS (PPMS) där sjukdomen redan från början leder till successiv försämring utan identifierbara skov

Man talade tidigare även om progressiv skovvis förlöpande MS (PRMS). Detta är dock borttagen i den senaste nomenklaturen [15].



**Figur 1.** Andelen personer med olika typer av MS. Figur efter publikation av Westerlind et al från 2016 baserad på data från svenska MS-registret [14].

Enligt en publikation från förra året med data från det svenska MS-registret hade runt 60 procent av MS-patienterna RRMS, 30 procent SPMS, 9 procent PPMS och drygt 1 procent PRMS (**Figur 1**) [14]. Utifrån dessa data är vår bedömning att den möjliga patientpopulationen för kladribin på indikationen RRMS torde röra sig om cirka 10 000 patienter. Med tanke på att det finns många behandlingsalternativ [16] för denna indikation bedömer vi att endast ett begränsat antal av dessa kan komma ifråga för behandling med kladribin och att det inte borde finnas något större uppdämt behov initialt. Kladribin skulle om det blir godkänt kunna bli ett andrahandsalternativ med något annorlunda dosering och säkerhetsprofil än andra preparat.

## Förskrivarkategori

Läkemedlet bör förskrivas av specialister i neurologi med inriktning på MS.

## Rekommenderad behandling idag

Behandling av besvärande MS-skov eller sådana skov som ger funktionsnedsättning behandlas i akutskedet med intravenösa eller perorala kortikosteroider i högdos, medan lindriga sensoriska skov behandlas vanligen inte [16]. I studier har oftast metylprednisolon 500–1 000 mg/dag använts i tre till fem dagar. Plasmaferes kan övervägas vid svårt skov som inte svarar på kortikosteroider [16].

Som sjukdomsmodifierande behandling för RRMS, och i vissa fall SPMS med pålagrade skov, rekommenderas i första hand injektionsbehandling med IFN som ger 30 till 40 procents relativ minskning av årlig skovfrekvens samt minskad risk för bestående försämring, eller glatirameracetat som anses ha en liknande effekt på skovrisken som IFN [16]. Två perorala läkemedel (dimetylfumarat, teriflunomid) som har godkänts under de senare åren för RRMS anses ha likvärdig eller bättre effekt än IFN och glatirameracetat, däremot skiljer biverkningar och behov av säkerhetsmonitorering mellan preparaten. Därutöver finns ytterligare ett peroralt preparat, fingolimod, som är godkänt för högaktiv RRMS eller vid svikt på förstahandsbehandling. Två monoklonala antikroppar (natalizumab och alemtuzumab) är också godkända för högaktiv RRMS eller vid svikt på förstahandsbehandling. Risken för allvarliga biverkningar såsom progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) är högre med framför allt natalizumab, men behandlingseffekten är generellt bättre [16]. Anti-CD 20-behandling med rituximab (Mabthera) vid RRMS och inflammatoriskt aktiv SP/PPMS, i synnerhet vid förekomst av JC-virus antikroppar (det virus som kan ge PML), används utbrett off label baserat på positiva studier [17, 18, 19] trots att indikationen inte är godkänd [20]. Övrig behandling som används i liten skala är autolog blodstamcellstransplantation [16].

## Klinisk effekt

Det finns fyra avslutade kliniska prövningar med kladribintabletter på indikationerna RRMS, SPMS med pålagrade skov, och kliniskt isolerat syndrom; CLARITY [3, 4] som primärt utvärderade skovfrekvens men även biverkningar vid RRMS; ONWARD [10] som inkluderade patienter med RRMS och SPMS med pålagrade skov; CLARITY EXTENSION [9] som främst utvärderade biverkningar vid behandling av RRMS och ORACLE MS [5] som utvärderade tid till MS-diagnos efter en första demyeliniserande händelse. Studierna inkluderar ett stort antal deltagare men endast resultat från två av studierna finns än så länge publicerade i vetenskapliga tidskrifter (två publikationer från CLARITY-studien och en från ORACLE MS-studien) [3–5]. Ingen av studierna jämför kladribin mot existerande behandling vilket gör det svårt att värdera läkemedlets plats i behandlingsarsenalen. En sammanfattning av studien CLARITY följer nedan.

I fas III-studien CLARITY [3] (**Tabell 1**) randomiserades 1 326 patienter (ungefär 2/3 behandlingsnaiva) med RRMS till två olika kumulativa doser kladribin (3,5 mg/kg respektive 5,25 mg/kg kroppsvikt) eller placebo [3]. Kladribin har getts i kurer där en kur bestod av en till två 10 mg tabletter en gång dagligen de första 4 eller 5 dagarna per 28-dagars period (totalt 0,875 mg/kg kroppsvikt per kur). Under den första 48 veckorsperioden fick patienterna antingen två kurer kladribin (för kumulativ dos på 3,5 mg/kg kroppsvikt) eller fyra kurer kladribin (för kumulativ dos på 5,25 mg/kg kroppsvikt). Under den andra 48-veckorsperioden fick patienterna i båda kladribingrupperna två kurer kladribin. Efter 24 veckor gavs även subkutana injektioner IFN-1a (44 mikrogram, tre gånger per vecka) till de studiedeltagare som haft mer än ett skov eller ökat i EDSS [3]. Primärt effektmått var skovfrekvens vid 96 veckor [3]. Skovfrekvensen i placeboarmen var 0,33/år och i kladribinarmarna 0,14 respektive 0,15/år för 3,5 mg/kg kroppsvikt respektive 5,25 mg/kg kroppsvikt ( $p < 0,001$  för båda doserna jämfört med placebo) vilket ger relativa riskreduktioner på 57,6 procent respektive 54,5 procent. Sekundärt kliniskt

utfallsmått var andelen studiedeltagare utan skov vilket var 60,9 procent i placeboarmen och 79,7 procent respektive 78,9 procent i respektive behandlingsarmar ( $p < 0,001$  för båda doserna jämfört med placebo) [3]. Detta ger enligt våra beräkningar ett NNT (number needed to treat) jämfört med placebo på cirka fem under två års tid [21].

### **Kliniska observanda**

Kladribin absorberas snabbt efter peroralt intag [19, 20]. Substansen är proteinbundet till 20 procent och biologisk tillgänglighet har beräknats till 40 procent vid samtidigt födointag och 46 procent fastande [24]. Efter intag av kladribintabletter utsöndras  $25 \pm 21$  procent av dosen oförändrad i urinen [23]. Samtidig administrering av IFN-1a ökar total clearance med drygt 11 procent [24]. Utsöndringen av kladribin korrelerar med kreatininclearance och minskar vid njursvikt. Kön, ålder och kroppsvikt tycks inte påverka farmakokinetiska variabler förutom de som förklaras av njurfunktionen [24].

Vad gäller interaktioner tillråds försiktighet vid samtidig behandling med andra läkemedel med kända benmargshämmande effekter, till exempel cytostatika eller systemiskt givet trimetoprim-sulfa [22, 25]. I SPC för Litak avråds från samtidig behandling med kortikosteroider på grund av ökad risk för svåra infektioner [8]. Om detta även gäller vid peroral behandling är det ett viktigt observandum eftersom den akuta skovbehandlingen vid MS är högdos steroider.

Kladribin har i djurstudier visats vara teratogent. Totalt inträffade 24 graviditeter under CLARITY-studien: 23 kvinnor (11 i högdos, 7 i lågdos och 6 i placebogruppen) och 1 man [4]. Resultatet av dessa var fem fullgångna barn (tre i placebogruppen och två i högdosgruppen), en ektopisk graviditet (lågdosgruppen), 13 elektiva aborter (11 i kladribingrupporna), en terapeutisk abort (p.g.a. koriocarcinom i högdosgruppen) och fyra missfall (varav tre i kladribingrupporna). Partnern till en man i kladribingruppen (högdos) födde ett fullgånget barn [4]. Enligt tillverkaren är kladribin injektionsvätska för indikationen hårcellsleukemi kontraindicerat vid graviditet och kvinnor i fertil ålder bör därför använda effektiv preventivmetod under behandling och sex månader efter den sista dosen av kladribin [8]. Svenska MS Sällskapets läkemedelsutskott har föreslagit en rekommendation om undvikande av konception inom tre månader efter senaste kladribindosen även för män. Detta grundar sig på tiden för en fullständig cykel i spermatogenesisen [21].

I fas II-studien ONWARD [10] (**Tabell 1**) var det under den dubbelblinda perioden av studien ingen skillnad i frekvens av allvarliga biverkningar mellan kladribin- och placebogruppen (cirka 10 % i båda). Andelen deltagare med grad 3 eller 4 hematologiska biverkningar samt infektioner var flerfaldigt ökad i kladribingruppen jämfört med placebogruppen.

I studien CLARITY (**Tabell 1**) inkluderades 1 326 patienter och de 1 319 studiedeltagare som fick åtminstone en dos med uppföljning ingick i säkerhetspopulationen [4]. Av dessa avbröt 60 personer (4,5 %) studien på grund av biverkningar: 15 (3,5 %) i gruppen som fått kladribin 3,5 mg/kg kroppsvikt, 36 (7,9 %) i gruppen som fått kladribin 5,25 mg/kg kroppsvikt och 9 (2,1 %) i placebogruppen. Behandlingsavbrott på grund av lymfocytopeni/leukocytopeni förekom inte i placebogruppen men hos 4 patienter (0,9 %) i gruppen som fått kladribin 3,5 mg/kg kroppsvikt respektive 16 patienter (3,5 %) i gruppen som fått kladribin 5,25 mg/kg kroppsvikt. Dessutom avbröt tre patienter (0,7 %) i högdoskladribingruppen studien på grund av leukopeni [4]. Avbrott på grund av andra biverkningar (undantaget graviditet) förekom hos 11 patienter (2,6 %) i lågdos kladribingruppen, 13 (2,9 %) i högdosgruppen och hos 6 (1,4 %) i placebogruppen. Biverkningar som ledde till studieavbrott var infektion, infestationer,

leverpåverkan, neoplasm (både maligna och benigna) och hud/subkutana besvär. Fyra dödsfall inträffade under studien och två efter studieavbrott p.g.a. biverkningar, dvs. totalt 6 dödsfall: två i varje behandlingsarm (placebo, hög- respektive lågdos kladribin). Den vanligaste och även förväntade biverkningen var lymfocytopeni som förekom hos 93 patienter (21,6 %) och 143 patienter (31,5 %) i kladribin 3,5 mg/kg kroppsvikt respektive 5,25 mg/kg kroppsvikt. Allvarliga biverkningar rapporterades hos 36 patienter (8,4 %) respektive 41 patienter (9,0 %) i låg- respektive högdos kladribingrupperna jämfört med 28 patienter (6,4 %) i placebogrupperna. Allvarliga biverkningar (per organ) var dubbelt så vanliga i kladribingruppen. Vissa allvarliga biverkningar förekom inte i placebogrupperna som till exempel neoplasm 10 patienter (1,1 %) i kladribingrupperna, lymfopeni 4 patienter (0,5 %) och uterint leiomyom 5 patienter (0,6 %). Allvarliga gastrointestinala besvär respektive skador/förgiftning förekom hos två patienter (0,5 %) i placebogrupperna och 9 patienter (1,0 %) i kladribingrupperna för respektive biverkning. Tjugo patienter (2,3 %) i kladribingrupperna men ingen i placebogrupperna utvecklade herpes zoster och en patient i högdos kladribingruppen utvecklade en exacerbation av latent tuberkulos med dödlig utgång [4].

I studien CLARITY [4] utvecklade tio patienter i kladribingrupperna tumörer (benigna och maligna). Inga tumörer förekom i placebogrupperna. Benigna uterina leiomyom som i fem fall bedömdes som allvarliga (0,6 %) förekom i en frekvens av 8,6 fall per 1 000 kvinnoår i kladribingrupperna. De tre maligna neoplasmerna i kladribingrupperna (alla med dosen 3,5 mg/kg kroppsvikt) var ett malignt melanom, en pankreascancer och en ovarialcancer. Standardiserad incidenskvot var 0,99 (95% KI 0,25–2,70) och översteg således inte förväntat antal standardiserat för land, kön och ålder [4].

### **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

I den avslutade fas III-studien ORACLE MS [5] randomiserades och behandlades 616 patienter som hade haft ett troligt MS-skov, ett kliniskt isolerat syndrom till kladribin i kumulativa doser motsvarande högdos med 5,25 mg/kg kroppsvikt, lågdos med 3,5 mg/kg kroppsvikt eller placebo under 96 veckor och patienterna följdes avseende utveckling av ett nytt MS-symtom/fynd. Andelen deltagare som fick MS-diagnos enligt Poser-kriterierna var 15 procent i kladribin högdos, 13 procent i kladribin lågdos och 34 procent i placebogrupperna. Detta motsvarar en riskreduktion för att kliniskt isolerat syndrom övergår i MS-diagnos på 0,38 (95% KI 0,25–0,58,  $p < 0,0001$ ) för dosen 5,25 mg/kg kroppsvikt respektive 0,33 (95% KI 0,21–0,51,  $p < 0,0001$ ) för dosen 3,5 mg/kg kroppsvikt [5].

På indikationen MS pågår just nu den observationella studien “Prospective Observational Long-term Safety Registry of Multiple Sclerosis Patients Who Have Participated in Cladribine Clinical Trials” (PREMIERE) [12]. Det finns även en avslutad fas I-studie ”Drug-Drug Interaction of Cladribine and Pantoprazole in Multiple Sclerosis Subjects” [26].

Kladribin studeras även eller har just studerats i monoterapi eller kombinationsterapi i flera fas III-studier för olika hematologiska maligniteter såsom systemisk mastocytos [27], akut myeloisk leukemi (AML) [28], kronisk myeloisk leukemi [29], AML och myelodysplastiskt syndrom [30] samt langerhans cellhistiocytos [31]. Därutöver pågår även fas II-studier på fler hematologiska indikationer samt urotelial cancer.

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

På indikationen RRMS studeras följande substanser [32] i fas III-studier: okrelizumab, ozanimod, ponesimod, ofatumumab samt ALKS 8700 [33]. Därutöver studeras följande

substanser i fas II-studier: anti-LINGO-1, ATX-MS-1467, minocyklin, raltegravir, amiselimod, liponsyra, klemastin, ATL1102 och vatelizumab.

### **Kostnad**

Priset för kladribintabletter är för närvarande okänt.

### **Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården**

Om kladribin blir godkänt för indikationen RRMS är vår bedömning att det kan bli ett alternativ till nuvarande peroral immunmodulerande behandling vid MS, men det är svårt att se att den skulle ersätta nuvarande behandling. Då kladribin har studerats i monoterapi mot placebo eller som tillägg till IFN-behandling är det en sådan klinisk användning som rimligen kommer att bli aktuell i första hand. Ovan nämnda indikation innebär inte att fler patienter kan behandlas.

Kladribin förväntas ungefär halvera skovfrekvensen vid MS så effekten förefaller inte vara bättre än nuvarande behandlingar, men biverkningsprofilen och administrationen är något annorlunda. Den ibland långvariga lymfocytopenin/leukocytopenin kan förlänga tiden till dess att man kan byta till ett annat immunmodulerande läkemedel vilket kan bli bekymmersamt kliniskt.

Troligen kommer inte någon förändring att ske i första linjens behandling. Patienter som behandlas med kladribin kommer med största sannolikhet åtminstone behöva monitoreras med relativt täta blodprover. Även om man gör behandlingsuppehåll under två år [34] kommer uppföljningsbehovet inte att minska [14]. Vi förutser inte att personalbehovet i sjukvården skulle behöva ändras om kladribin introduceras. MS-patienter sköts idag företrädesvis i MS-team med subspecialiserad personal vilket underlättar utbildning om preparatet skulle bli godkänt.

### **Uppföljningsmöjligheter**

Det nationella kvalitetsregistret för Multipel Skleros (<http://www.neuroreg.se/sv.html/multipel-skleros>) ger utmärkta möjligheter till uppföljning av användning, effekt och säkerhet. Läkemedelsanvändningen kan även följas genom gängse statistik och Socialstyrelsens läkemedelsregister.

### **Andra marknader**

Kladribin blev godkänt på marknaderna i Australien och Ryssland för behandling av skovformad MS 2010 respektive 2011, men drogs tillbaka 2011 efter att CHMP förordade avslag på ansökan. CHMP var oroade över läkemedlets säkerhet, vilket inte stillades trots omprövning [2]. Kladribin finns för närvarande inte godkänt i något land på indikationen MS [13].

### **Troliga framtida försäljningsargument**

I ett pressmeddelande från tillverkaren framhåller man att det fortfarande finns ett betydande medicinskt behov med fokus på effektivitet, dosering, varaktighet och säkerhet [6]. Medicineringen med behandling i kurer vid två till fyra tillfällen under två år och därefter medicinfrihet under de följande åtminstone två åren lyfts fram av tillverkaren [34]. Om kladribin för peroralt bruk blir godkänt blir det första gången en sådan doseringsregim introduceras och det kommer att utgöra ett viktigt terapeutiskt alternativ för patienter med skovformad MS, enligt tillverkaren [6].

**Författare**

Isabella Ekheden  
ST-läkare Klinisk Farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset

Docent Mia von Euler  
Specialist i neurologi och klinisk farmakologi  
Klinisk Farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset

**Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Inga uppgivna jävsförhållanden.

**Tabell 1.** Kliniska studier med kladribintabletter för indikationen RRMS.

	<b>NCT00213135 (CLARITY) [3, 4]</b>	<b>NCT00436826 (ONWARD) [10]</b>	<b>NCT00641537 (CLARITY EXTENSION) [9]</b>
<b>Studietyp</b>	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas III-studie	Randomiserad, först dubbelblind sedan öppen studiedesign, placebokontrollerad, fas II-studie	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas IIIb-studie
<b>Antal patienter</b>	1 326 (bortfall 142)	172 (bortfall 24 under dubbelblind del)	Period 1: 867 startade (bortfall 87) Period 2: 671 startade (bortfall 18)
<b>Exempel på inklusionskriterier</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I stort som ONWARD-studien</li> <li>• RRMS, <math>\geq 1</math> skov under det föregående året</li> <li>• Kliniskt stabil</li> <li>• MR-bild visar MS enligt Fazekas kriterier</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18–65 år</li> <li>• RRMS eller SPMS med pålagrade skov</li> <li>• Ej behandling med immunsuppressiva eller cytostatika efter wash-out</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomiserad i NCT00213135 och följande: Fullföljde RCT-behandling, fick rescue-behandling, avstod behandling men kom på besök under 96 veckor</li> </ul>
<b>Exempel på exklusionskriterier</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I stort som ONWARD-studien</li> <li>• Nedsatt immunfunktion eller infektion</li> <li>• Cytokinbehandling, ivlg eller plasmaferes inom 3 månader</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PPMS eller SPMS utan skov</li> <li>• Hematologiska avvikelser</li> <li>• Tidigare behandling med flera immunhämmare eller benmärgstransplantation</li> <li>• Samsjuklighet (de flesta organsystem)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ej inkluderad i NCT00213135</li> <li>• Måttlig till svår njurfunktion</li> <li>• Använt immundämpande behandling sedan NCT00213135</li> </ul>
<b>Uppföljningstid</b>	96 veckor	Dubbelblind (DB): 96 veckor Öppen design: 48 veckor efter DB Uppföljning utan behandling: 48 veckor efter DB	Period 1: 96 veckor Period 2: 24 veckor
<b>Jämförelse- armar</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kladrinin dos 1: 5,25 mg/kg kroppsvikt</li> <li>1. Kladrinin dos 2: 3,5 mg/kg kroppsvikt</li> <li>2. Placebo</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kladrinin totaldos 3,5 mg/kg kroppsvikt kroppsvikt, IFN-beta</li> <li>2. Placebo, IFN-beta</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Placebo (tidigare kladrinin 3,5 mg/kg kroppsvikt) (LLPP)</li> <li>2. Placebo (tidigare kladrinin 5,25 mg/kg kroppsvikt) (HLPP)</li> <li>3. Kladrinin 3,5 mg/kg kroppsvikt (tidigare kladrinin 3,5 mg/kg kroppsvikt) (LLLL)</li> <li>4. Kladrinin 5,25 mg/kg kroppsvikt (tidigare kladrinin 5,25 mg/kg kroppsvikt) (HLLL)</li> <li>5. Kladrinin 3,5 mg/kg kroppsvikt (tidigare placebo) PPLL</li> </ol>
<b>Primär utfallsvariabel</b>	Annulized Qualifying Relapse Rate (96 v)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antal deltagare med biverkningar (AEs) och allvarliga biverkningar (SAEs) (baseline till 96 veckor)</li> <li>2. Andel deltagare med grad 3 eller 4 hematologisk toxicitet eller levertoxicitet</li> <li>3. Andel deltagare med biverkningar i form av infektioner och infestationer</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Andel deltagare med minst 1 grad 3/grad 4 lymfocytotoxicitet</li> <li>2. Antal deltagare med AEs och SAEs</li> <li>3. Mediantid till återhämtning från grad 3/grad 4 lymfocytotoxicitet</li> <li>4. Antal deltagare som utvecklade Herpes Zoster eller malignitet</li> </ol>



	<b>NCT00213135 (CLARITY) [3, 4]</b>	<b>NCT00436826 (ONWARD) [10]</b>	<b>NCT00641537 (CLARITY EXTENSION) [9]</b>
<b>Resultat Effekt</b>	<p>1. <b>Kladribin dos 1:</b> 0,15 (95% KI 0,12–0,17) Statistisk analys kladribin dos 1 vs. Placebo P-värde: &lt;0,001 Relativ risk: 0,43</p> <p><b>Kladribin dos 2:</b> 0,14 (0,12–0,17) Statistisk analys kladribin dos 2 vs. Placebo P-värde: &lt; 0,001 Relativ risk: 0,43</p> <p><b>Placebo:</b> 0,33 (0,29–0,38)</p>	-	-
<b>Resultat Säkerhet</b>	<p>1. <b>Vanliga AE i kladribingruppen</b> Lymfopeni, lymfocytpåverkan, leukopeni. <b>Bortfall pga vanliga AE</b> (placebo 2,1%, kladribin dos 1: 7,9%, kladribin dos 2: 3.5%)</p> <p>2. <b>Några SAEs med skillnad mellan grupperna:</b> <b>Herpes zoster</b> (placebo n=0, kladribin dos 1: n=12, kladribin dos 2: n=8) <b>Benigna och maligna neoplasmer</b> (placebo n=0, kladribin dos 1: n=4, kladribin dos 2: n=6), <b>Maligna neoplasmer</b> (placebo n=0, kladribin dos 1: n=2 (koriocancer, cervixcancer in situ) kladribin dos 2: n=3 (malignt melanom, pankreascancer, ovariecancer)). <b>Dödsfall</b> (placebo n=2 (suicid, hemorragisk stroke), kladribin dos 1: n=2 (hjärt-lungsvikt, drunkning), kladribin dos 2: n=2 (akut hjärtinfarkt, pankreascancer))</p>	<p>1. <b>AEs:</b> Kladribin, IFN (119/124) Placebo, IFN (36/48) <b>SAEs:</b> Kladribin, IFN (12/124) Placebo, IFN (5/48)</p> <p>2. <b>Grad 3 eller 4 Lymfocyttoxicitet:</b> Kladribin, IFN (64%) Placebo, IFN (2%) <b>Hemoglobintoxicitet:</b> Kladribin, IFN (2%) Placebo, IFN (0%) <b>Leukocyttoxicitet:</b> Kladribin, IFN (10%) Placebo, IFN (0%) <b>Neutrofiltoxicitet:</b> Kladribin, IFN (12%) Placebo, IFN (2%) <b>CD4-toxicitet:</b> Kladribin, IFN (51%) Placebo, IFN (2%) <b>ASAT/ALAT-toxicitet:</b> Kladribin, IFN (2%) Placebo, IFN (2%)</p> <p>3. <b>Infektioner/infestationer:</b> Kladribin, IFN (61%) Placebo, IFN (54%)</p>	<p>1. <b>Lymfocyttoxicitet grad 3, 4 och mediantid (dagar) till återhämtning efter grad 3/4 lymfocyttoxicitet</b> a. LLPP: 5,1%, 0%, 21 b. HLPP: 6,5%, 0%, 30,5 c. LLLL: 38,1%, 2,7%, 211 d. HLLL: 50,0%, 3,2%, 167 e. PPLL: 24,6%, 0,4%, 110,3</p> <p>2. <b>AEs/deltagare, SAEs/deltagare</b> a. LLPP: 74/98, 16/98 b. HLPP: 71/92, 8/92 c. LLLL: 149/186, 25/186 d. HLLL: 149/186, 23/186 e. PPLL: 194/244, 22/244</p> <p>3. <b>Herpes zoster/deltagare</b> a. LLPP: 2/98 b. HLPP: 1/92 c. LLLL: 2/186 d. HLLL: 9/186 e. PPLL: 5/244</p> <p>4. <b>Malignitet/deltagare</b> a. LLPP: 2/98 b. HLPP: 1/92 c. LLLL: 7/186 d. HLLL: 2/186 e. PPLL: 2/244</p>

## Referenser

1. National institute for health and clinical excellence (NICE). Cladribine for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis [2010 02] [cited [2017 02-03]]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag392/documents/multiple-sclerosis-oral-cladribine-draft-scope-for-consultation2>.
2. European Medicines Agency. Withdrawal assessment report for Movectro EMA/CHMP/351065/2010 [2011-03-30] [cited 2017 02 10]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Application\\_withdrawal\\_assessment\\_report/2011/03/WC500104393.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2011/03/WC500104393.pdf).
3. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(5):416–26.
4. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011;17(5):578–93.
5. Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *The Lancet Neurology*. 2014;13(3):257–67.
6. Merck Group. Merck receives European Medicines Agency acceptance for review of marketing authorization application for cladribine tablets [updated [2016 07 18]; cited [2017 05 23]]. Available from: <http://www.prnewswire.com/news-releases/merck-receives-european-medicines-agency-acceptance-for-review-of-marketing-authorization-application-for-cladribine-tablets-587207901.html>.
7. Trust MS. Cladribine (Movectro) [cited 2017 April, 30]. Available from: <https://www.mstrust.org.uk/a-z/cladribine-movectro#taking>.
8. European Medicines Agency. Produktresumé Litak [2017-04-27]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/sv\\_SE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000504/WC500041663.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000504/WC500041663.pdf).
9. Clinicaltrials.gov. NCT00641537 [cited 2017 02 02]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00641537?term=NCT00213135&rank=2>.
10. Clinicaltrials.gov. NCT00436826 [cited 2017 02 02]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00436826?term=cladribine&cond=%22Multiple+Sclerosis%22&rank=2>.
11. Clinicaltrials.gov. NCT01013350 [cited [2017 02 13]]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01013350?term=cladribine&rank=2>.
12. Citeline. cladribine, Teva.
13. Socialstyrelsen. Vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom – Stöd för styrning och ledning [2016 11] [cited [2017 02 10]]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20392/2016-12-1.pdf>.
14. Westerlind H, Stawiarz L, Fink K, Hillert J, Manouchehrinia A. A significant decrease in diagnosis of primary progressive multiple sclerosis: A cohort study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016;22(8):1071–9.

15. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
16. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av multipel skleros (MS) – behandlingsrekommendation [updated 2015 12 18]; cited [2017 02 10]. Available from: [https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Lakemedelsbehandling\\_av\\_multipel\\_skleros\\_MS\\_be-handlingsrekommendation\\_webb.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Lakemedelsbehandling_av_multipel_skleros_MS_be-handlingsrekommendation_webb.pdf).
17. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2008;358(7):676–88.
18. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2016;79(6):950-8.
19. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 2016 Nov 15;87(20):2074-2081.
20. Fass. Produktresumé Mabthera [cited 2017 02 23]. Available from: <http://www.fass.se/LIF/product?1&userType=0&nplId=19980602000012&docType=6>.
21. Sigurd Vitols Ap, överläkare, Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset. Kladrinin (Movectro) vid multipel skleros (MS) En preliminär bedömning. [2010 09 02].
22. Sipe JC. Cladribine tablets: a potential new short-course annual treatment for relapsing multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*. 2010;10(3):365–75.
23. Comi G, Hartung HP, Kurukulasuriya NC, Greenberg SJ, Scaramozza M. Cladribine tablets for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013;14(1):123–36.
24. Savic RM, Novakovic AM, Ekblom M, Munafo A, Karlsson MO. Population Pharmacokinetics of Cladribine in Patients with Multiple Sclerosis. *Clinical pharmacokinetics*. 2017 doi: 10.1007/s40262-017-0516-6.
25. Personlig kommunikation med Jan Lycke docent, överläkare. Neurologiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, av Sigurd Vitols adjungerad professor, överläkare. Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset. [2010 09 07].
26. Clinicaltrials.gov. NCT00938366 [cited 2017 02 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00938366?term=cladribine+multiple+sclerosis&rank=4>.
27. Clinicaltrials.gov. NCT01602939 [cited 2017 02 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01602939?term=cladribine&type=Intr&phase=2&rank=6>.
28. Clinicaltrials.gov. NCT02115295 [cited 2017 02 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02115295?term=cladribine&rank=3>.
29. Clinicaltrials.gov. NCT00718549 [cited 2017 02 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00718549?term=cladribine&type=Intr&phase=2&rank=8>.
30. Clinicaltrials.gov. NCT02272478 [cited 2017 02 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02272478?term=cladribine&type=Intr&phase=2&rank=9>.

31. Clinicaltrials.gov. NCT02205762 [cited 2017 02 13]. Available from:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02205762?term=cladribine&type=Intr&phase=2&rank=13>.
32. MS Society. Treatments in the pipeline for MS [cited 2017 02 13]. Available from:  
<https://www.mssociety.org.uk/ms-research/treatments-in-the-pipeline>.
33. Clinicaltrials.gov. NCT02634307 [cited 2017 02 13]. Available from:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02634307?term=multiple+sclerosis&recr=Open&type=Intr&phase=2&rank=8>.
34. Merck presents new data examining durable efficacy with investigational cladribine tablets in Multiple Sclerosis. [cited 2017 05 30] Available from:  
<http://www.merckgroup.com/en/media/extNewsDetail.html?newsId=5BFD53EB381506C2C1258030003920E4&newsType=1>.