



Kladribin (Mavenclad) til behandling av aktiv relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS)

Kategori: Legemiddel

Bruksområde og fagområde: Spesialisthelsetjenesten; Nevrologi

Generisk navn: kladribin

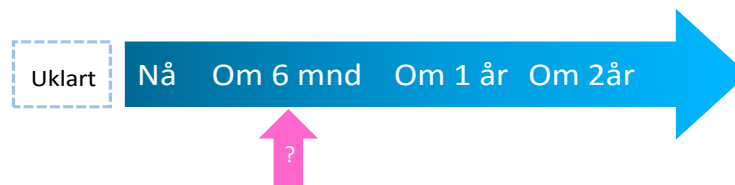
Produktnavn: Movectro

Produsent: Merck Serono Europe Ltd.

Søkestermer/synonymer: **kladribin**, cladribine; Mavenclad; Movectro; Mylinax; RWJ-26251; 2-Chlorodeoxyadenosine; 2-Chloro-2'-deoxyadenosine; 2'-Deoxy-2-chloroadenosine; 2-CDA; Leustat; Litak; **Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting**; Relapserende-remitterende multipel sklerose; RRMS

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden har foreløpig ikke MT i EU eller USA, men er søknad om godkjenning i EU foreligger (1).

Forventet finansieringsordning

| | | |
|------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Sykehus | <input checked="" type="checkbox"/> | Anbefalt overført |
| Blå resept | <input type="checkbox"/> | |
| Egenfinansiering | <input type="checkbox"/> | |
| Usikkert | <input type="checkbox"/> | |

Beskrivelse av den nye metoden

Kladribin er et lite molekyl som kan forstyrre virkemåten til og spredning av hvite blodceller, spesielt lymfocytter, som antas å være involvert i den patologiske prosessen ved multipel sklerose. Kladribin finnes i legemidlet Litak som er markedsført i Norge som et cytostatikum til intravenøs infusjon. Metodevarselet gjelder kladribin i ny formulering som tablett til oralt bruk (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, immunmediert nevrologisk sykdom som kjennetegnes av demyelinisering og aksonal degenerasjon i sentralnervesystemet. Sykdommen viser seg ved en rekke ulike nevrologiske symptomer og funn som varierer over tid. Gjennomsnittlig debutalder er 30 år og sykdommen sees hyppigere hos kvinner enn hos menn. 80 til 85 % har primært et remitterende forløp (RRMS), det vil si perioder med relativt akutte forverringer, angrep, som blir fulgt av delvis eller full tilbakegang av symptomene i løpet av 4 til 8 uker. Hos ca. 30 % av disse har sykdommen et relativt benignt forløp. Gunstige prognostiske faktorer er sensoriske debutsymptomer og lange intervaller mellom akutte forverringer. Omtrent halvparten vil imidlertid etter gjennomsnittlig 10 til 15 år utvikle et sekundært, kronisk progressivt forløp (SPMS). Ca. 15–20 % av pasientene har primær, kronisk progressiv sykdom (PPMS) hvor symptomene helt fra begynnelsen av gradvis øker i antall og intensitet. Fremadskridende (progredierende) spastisk paraparese er det vanligste symptomet i denne gruppen. Kliniske symptomer og tegn forekommer avhengig av hvilke områder i sentralnervesystemet som er affisert, f.eks. synsrelaterte (optikusnevritt og diplopi), muskel og bevegelsesrelaterte (pareser i en eller flere ekstremiteter, spastisitet, parestesier, ataksi), svimmelhet (vertigo), blærefunksjonsforstyrrelser, nevrogen smerte, depresjon, kognitiv svikt, tretthet og utmattelse (fatigue) (3).

Dagens tilbud

Det foreligger nasjonale faglige retningslinjer oppdatert i 2011 (3). Sykehusinnkjøp HF/ LIS inngår avtaler for legemidler til behandling av MS (se www.lisnorway.no). Kurativ behandling finnes ikke. Behandling av pasienter med MS krever nær oppfølging med kontinuitet og tverrfaglige tiltak. Symptomatisk behandling og rehabilitering som lindrer plager og bedrer funksjon, er svært viktig. Ved akutte forverringer gir glukokortikoider raskere tilbakegang av symptomene, raskere reduksjon i

betennelsesreaksjonen og reduksjon/oppheør av lekkasje gjennom blod-hjerne-barrieren (3,4). Bare pasienter med RRMS antas i dag å ha nytte av immunmodulerende behandling. Førstelinje immunmodulerende behandling ved RRMS omfatter interferon beta-1, glatirameracetat, teriflunomid eller dimetylfumarat. Andrelinjebehandling vurderes til pasienter som ikke har tilfredsstillende effekt av førstelinjebehandling eller som har en raskt utviklende alvorlig MS. Tilgjengelig behandling omfatter antistoffene natalizumab (Tysabri) rettet mot α 4-integrin og alemtuzumab (Lemtrada) rettet mot CD52, og immunmodulatoren fingolimod (Gilenya) (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

- Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge. Det ble publisert en fullstendig metodevurdering om legemidler til behandling av MS i 2016 etter oppdrag gitt av nye metoder (se Nye metoder [ID 2014_032](#)). Metodevurderingen omfatter ikke cladribin.
- Vi har ikke identifisert utenlandske oppdaterte relevante systematiske oversikter eller metodevurderinger

Registrerte og pågående studier

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er tre fase III studier (se tabell nedenfor) og en fase II studie (NCT00436826) (1)

| Populasjon (N =antall deltagere) | Intervensjon | Kontrollgruppe | Hovedutfall | Studienummer* | Forventet ferdig |
|--|---|----------------------|--|-----------------------------|---|
| Voksne (18-65) med RRMS (n=1326) | Kladribin i tablettform (to grupper med ulike doser) | Placebo | Primært utfallsmål: Årlig relapsjonsrate Sekundært utfallsmål: relapsjonsrate ved 96 uker | NCT00213135 | November 2008 (resultater publisert) |
| Pasienter som fullførte NCT0021315 (n=867) | Kladribin i tablettform (tre grupper med ulike doser) | Placebo (to grupper) | Bivirkninger | NCT00641537 | Ferdigstilt |
| Voksne (18-55) med første kliniske hendelser indikativt for MS innenfor 75 dager (n=617) | Kladribin i tablettform (to grupper med ulike doser) | Placebo | Tid til klinisk definert MS (definert som bl.a. angrep nr to og/eller forverring av funksjonsskår) | NCT00725985 | ferdigstilt |

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter er relevante for en metodevurdering

- | | |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet/bivirkninger | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser | <input type="checkbox"/> |
| Etikk | <input type="checkbox"/> |
| Juridiske konsekvenser | <input type="checkbox"/> |
| Annet | <input type="checkbox"/> |

Hva slags metodevurdering er aktuell

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/> |

Hovedkilder til informasjon

1. [Specialist Pharmacy Service, UK Cladribine \(oppdatert desember 2016\)](#)
2. Helsedirektoratet [Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk, angrep- og sykdomsmodifiserende behandling av multipel sklerose \(2011\)](#)
3. Legemiddelhandboka [T6.5.1 Multipel sklerose](#) (oppdatert juni 2016)

Se under arkfanen [mer om oss](#) for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarsling.

Første varsel Desember 2016 utkast til norsk metodevarsel ved Statens legemiddelverk
Siste oppdatering 18.01.2016 Kvalitetssjekk ved Folkehelseinstituttet, alle lenker sjekket