



Legemiddelanmeldelse - Tysabri

Natalizumab er et nytt legemiddel mot svært aktiv relapsing-remitting multipel sklerose (RRMS). Ved denne form for MS kan natalizumab være et fremskritt i forhold til annen behandling, men klinisk erfaring er foreløpig begrenset.

Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering:

Natalizumab er et rekombinant, monoklonalt antistoff mot $\alpha 4$ -integriner på overflaten av mononukleære leukocytter. Virkemekanismen er å hemme adhesjonen av mononukleære leukocytter til endotel og dermed vandringsen av inflammatoriske celler gjennom blod/hjernebarrieren til inflammasjonsområder i hjernevevet. Neutrofile celler blir ikke påvirket. Natalizumab er blitt utprøvd ved flere inflammatoriske tilstander, men er godkjent til bruk bare ved RRMS. Kliniske studier har vist god effekt både som monoterapi (én i.v. infusjon per måned) og som kombinasjon med ukentlige injeksjoner interferon beta i.m. i studier som har vart i to år. Det synes imidlertid ikke å være noen tilleggseffekt ved samtidig bruk av interferon, og bare monoterapi med natalizumab er derfor godkjent. Det er ikke gjort studier som sammenligner natalizumab og beta-interferon direkte, og dette er en svakhet med dokumentasjonen. Det mangler også data angående mulig virkning på kognisjon.

Effekten av natalizumab synes å være uavhengig av alder (18-55 år), kjønn, rase, vekt, sykdomsaktivitet og MS-sykdomsutvikling ved godkjent indikasjon. Flere effektmål viser preparatets virkning både på hjernelesjoner og klinisk forløp, og data kan tyde på at tiden det tar før pasienten blir ufør eller hjelpetredende blir forlenget. Mulig rebound-effekt etter avsluttet behandling er blitt rapportert i to fase II-studier, men tilsvarende forverring av MR (magnet-resonans)-lesjoner er ikke blitt observert to måneder etter avslutning av de to store fase III-registreringsstudiene. Produsenten har forpliktet seg til å undersøke denne problemstillingen nærmere i en åpen studie etter markedsføring.

Ved akutt relaps under behandling med natalizumab kan høye doser metylprednisolon (i.v. eller p.o.) gis, med rask nedtrapping i løpet av en uke. Ved tap av effekt under behandling bør det undersøkes om pasienten har utviklet antistoffer mot natalizumab; i så fall må behandlingen stoppes. I fase III-studiene ble antistoffer påvist hos 6% av pasientene. Ettersom hypersensitivitets- og anafylaktisk/anafylaktoide reaksjoner er observert hos et fåtall pasienter, skal pasientene observeres av lege under og 1 time etter avsluttet infusjon.

Under utprøvingen av natalizumab er det påvist tre tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), to tilfeller hos MS-pasienter og ett tilfelle hos en pasient med Crohns sykdom. PML skyldes aktivering av JC polyoma-virus som finnes hos opptil 85% av alle mennesker. Vanligvis blir viruset holdt under kontroll av cytotoksiske T-celler, men i og med at natalizumab blokkerer tilgangen av slike celler til sentralnervesystemet, er PML en potensiell risiko. En analyse av tilgjengelige data tyder på at i løpet av 18 måneders behandlingstid vil gjennomsnittlig 1 av 1000 pasienter utvikle PML (2). Ettersom det kan være klinisk vanskelig å skille mellom MS og PML, er produsenten pålagt å utarbeide en detaljert skriftlig veiledning vedrørende diagnostikk av PML og andre opportunistiske

infeksjoner. Forekomsten av bakterielle infeksjoner er derimot ikke økt hos pasienter som får natalizumab, sannsynligvis fordi transendotelial vandring av neutrofile granulocytter ikke blokkeres.

På grunn av virkemekanismen kan det tenkes at natalizumab gir økt risiko for kreft ved langtidsbehandling; preparatet må derfor ikke brukes hos pasienter som enten har, eller har økt risiko for malign sykdom. Én månedlig infusjon vs alternativ ukentlig behandling med interferon kan være en fordel.

Fortsatt behandling må revurderes nøye hos pasienter som ikke viser tegn til terapeutisk nytte av behandlingen etter 6 måneder. Det foreligger ikke dokumentasjon for behandling utover 2 år.

Særlig overvåking:

På grunn av mulig risiko for utvikling av progressiv, multifokal encefalopati (PML), andre opportunistiske infeksjoner og kreft ved langtidsbehandling, [er dette legemiddelet under særlig overvåking.](#)

Indikasjon

TYSABRI er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi ved svært aktiv relapsing-remitting multippel sklerose (RRMS) for følgende pasientgrupper:

- pasienter med høy sykdomsaktivitet til tross for behandling med et beta-interferon *, eller
- pasienter med raskt utviklende, alvorlig, RRMS **

*) Pasienter som ikke har respondert på et fullstendig og adekvat behandlingsregime med et beta-interferon. Pasientene bør ha hatt minst ett anfall foregående år mens de var under behandling, og ha minst ni T2-hyperintense lesjoner påvist ved kranial MR (magnet-resonans) eller minst én Gadoliniumforsterket (Gd+) lesjon.

**) Pasienter med raskt utviklende, alvorlig RRMS definert ved to eller flere funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og med én eller flere Gd+ lesjoner påvist ved MR av hjernen eller signifikant økning i T2 lesjonsmengden sammenlignet med tidligere MR av nyere dato.

Dosering

Natalizumab 300 mg (uavhengig av kroppsvekt) administreres som i.v. infusjon i løpet av 1 time, og doseringen gjentas én gang hver 4. uke. Pasienten må overvåkes av spesialiserte leger både under og én time etter avsluttet infusjon.

Klinisk effekt

Natalizumab er en rekombinant, humanisert variant av et murint, monoklonalt antistoff, som bindes til underenhetene $\alpha 4\beta 1$ og $\alpha 4\beta 7$ av $\alpha 4$ -integrin (et glykoprotein som er uttrykt på alle leukocytter – unntatt neutrofile – og som medierer flere målsøkende og adhesive funksjoner). Se for øvrig farmakodynamikk.

EU-godkjennelsen baseres på to fase III hovedstudier, samt tre fase II støttestudier. I de tre fase II studiene var doseringen vektbasert, og behandlingstiden begrenset til henholdsvis 1, 2 og 6 injeksjoner, med opptil 6 måneders MR-oppfølging. Alle tre studiene resulterte i færre nye, Gd+ lesjoner sammenlignet med placebo, men etter 6 måneder uten behandling var effekten borte, med tendens til forverring i aktivgruppene i to av studiene.

De to hovedstudiene, C-1801 & C-1802, var begge av to års varighet, og hver med to sett av objektive endepunkter, respektive etter ett og to år. Bare pasienter med RRMS (McDonalds kriterier) og ≥ 1 anfall i løpet av siste år ble inkludert, alle med MR-lesjoner i samsvar med MS. Siste MS-anfall måtte være minst 50 dager gammelt, og pasienten infeksjonsfri siste

måned, samt uten steroider de siste 50 dagene før inklusjon. Immunmodulerende eller immunsuppressiv terapi i løpet av de siste seks månedene var ikke tillatt i C-1801, og pasienter som anamnestisk hadde fått interferon beta eller glatiramer acetat sammenhengende i mer enn seks måneder på noe tidligere tidspunkt ble også ekskludert. I studie C1802 hadde pasientene fått interferon beta terapi i minst ett år, og fortsatte med dette gjennom hele studien (Avonex 30 µg i.m. ukentlig).

Begge studier var randomiserte, dobbeltblindede og placebo-kontrollerte, med i.v. infusjon av natalizumab 300 mg som fast dose hver 4. uke. Primære endepunkter for begge studier var årlig anfallsfrekvens (ARR) det første året og funksjonsforverring av 12 ukers varighet (målt ved EDDS= Expanded Disability Status Scale) etter to år. I begge studier kunne akutt relaps behandles med metylprednisolon 1000 mg i.v. daglig i 3-5 dager.

ITT (intention to treat)-analysen inkluderte 627 aktiv- vs 315 placebo-behandlede pasienter i C-1801 (2:1 randomisering) og 589 aktiv- vs 582 placebo-behandlede pasienter i C-1802. Ettersom det ikke ble påvist noen tilleggseffekt med kombinasjonen natalizumab/interferon beta (studie C-1802), vises bare resultatene fra monoterapistudien i følgende tabell:

Resultater etter 1 års behandling:

| | C-1801 | |
|---|---------------|---------------|
| | Placebo | Natalizumab |
| Årlig anfallsfrekvens (ARR) | | |
| - absolutt verdi | 0,805 | 0,261 |
| (95% CI) | (0,669-0,969) | (0,211-0,323) |
| - % reduksjon | | 68 %* |
| Nye/voksende T2-hyperintense MR-lesjoner (gj.snitt) | 6,1 | 1,2 |
| - % reduksjon | | 80 %* |
| MR Gd+ lesjoner (gj.snitt) | 1,2 | 0,1 |
| - % reduksjon | | 92 %* |
| - helt fraværende | 68 % | 96 % |
| Andel pasienter uten relaps | 53 % | 76 %* |

Resultater etter 2 års behandling:

| | C-1801 | |
|--|---------|------------------------|
| | Placebo | Natalizumab |
| Ingen nye MR T2- lesjoner | 15 % | 57 %* |
| Ingen påvisbare Gd+ lesjoner | 72 % | 97 % |
| Kumulativ sannsynlighet for progresjon av EDSS funksjonsutfall av minst 12 ukers varighet (Kaplan-Meyer analyse) | 29 % | 17 % |
| - relativ reduksjon | | 41 %* |
| Kumulativ sannsynlighet for progresjon av EDSS funksjonsutfall av minst 24 ukers varighet (Kaplan-Meyer analyse) | 23 % | 11 % |
| - relativ reduksjon | | 52 %* |
| Reduksjon av hjerneparenkym (2. behandlingsår) | -0,43 % | - 0,24 % (p= 0.004) |

*: p<0.001; ARR: årlig anfallsfrekvens; EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd+-lesjoner: gadolinium forsterkede lesjoner; markør for aktiv sykdom siste 45 dager; T2-

lesjoner: markør for sykdomsaktivitet siste år;
T1-lesjoner: markør for tap av myelin og nervefibre/aksoner.

Det er verdt å merke seg at den eneste subgruppen av pasienter hvor virkning på funksjonsutfall ikke var til stede, var de som hadde færre enn ni T2-hyperintense lesjoner ved behandlingsstart.

Videre bør den betydelige reduksjonen (76 %*) av nye, eller voksende T1-hypointense lesjoner påvist ved MR i monoterapistudien (C-1801) påpekes, fordi ca 50% av slike lesjoner sannsynligvis vil utvikle seg til såkalte ”sorte hull”, som igjen antas å ha betydning for funksjonsnedsettelsen.

Sikkerhet og bivirkninger

Akutte hypersensitivitetsreaksjoner (oftest mild til moderat urticaria) forekom hos ca 4% av pasientene som fikk natalizumab monoterapi vs ca 2% hos de som fikk preparatet sammen med interferon. Slike reaksjoner ble som regel observert i forbindelse med de 7 første infusjonene. I de placebo-kontrollerte studiene erfarte 0,4% av de natalizumab-behandlede pasientene anafylaktisk/anfylaktoide reaksjoner vs 0,2% i placebogruppene; en sammenheng med utvikling av antistoffer kunne ikke dokumenteres. 6% av pasientene i C1801/2 utviklet varig antistoff mot natalizumab, og disse hadde flere bivirkninger og dårligere behandlingseffekt. Til sammenligning vil 5-30% av pasienter behandlet med interferon utvikle antistoff. To pasienter som ble behandlet med kombinasjonen natalizumab/Avonex utover 2 år i C-1802 fikk progressiv multifokal encefalopati (PML), og én av disse døde. Nok et PML-kasus med letal utgang er rapportert fra en studie hos pasienter med Crohns sykdom. Insidensen av alvorlige, bakterielle infeksjoner var sammenlignbar mellom natalizumab og placebo (2,5% vs 2,6%), noe som var forventet ettersom natalizumab ikke påvirker neutrofile celler. Forekomsten av herpesinfeksjoner i de to populasjonene var også i samme størrelsesorden (7,1% vs 6,0%).

Generelt var frekvensen av bivirkninger som hodepine, tretthet, ryggmerter/artralgi, depresjon, luft- og urinveisinfeksjoner balansert mellom alle behandlingsgrupper, mens infusjonsrelaterte reaksjoner (svimmelhet, pruritus, urticaria, hypersensitivitet, rigor) og gastroenteritt var mer vanlig hos de som fikk natalizumab (24% vs 18%). Det ble ikke sett økt forekomst av malign sykdom etter 2 års behandling, men risikoen for kreftutvikling vil følges ved observasjonsstudier og vanlig legemiddelovervåking etter markedsføring..

Av laboratoriefunn var økningen av leukocytter i blodet (unntatt neutrofile) fremtredende, men dette var forventet ut i fra kjent farmakodynamisk effekt av natalizumab. Det foreligger ingen humane data angående overgang av natalizumab til morsmelk, men i forsøk hos aper ble små mengder aktiv substans påvist i brystmelk hos noen dyr. Det er også sett påvirkning av avkom i dyrestudier. Preparatet bør derfor ikke brukes hos gravide eller ammende kvinner. For ytterligere informasjon, [søk i SPCdatabasen](#) (se preparatomtale pkt. 4.4., 4.6. og 4.8.)

Farmakokinetikk og farmakodynamikk

Farmakokinetikken er non-lineær og bakgrunn for hvorfor fast dose (300 mg) anbefales, uavhengig av kroppsvekt. Månedlig dosering er vist å opprettholde en metning av α 4-integriner på mellom 70-80%. Det kan ta opptil 36 uker før ”steady state” oppnås. Se forøvrig preparatomtalen.

Natalizumab hemmer effektivt interaksjonen mellom α 4-integriner og deres relaterte reseptorer på endotelet (VCAM-1), noe som resulterer i blokkering av vandringsmononukleære celler gjennom karveggen inn til inflammasjonsområder i hjernevevet. I tillegg kan natalizumab dempe inflammasjonen direkte ved å hemme bindingen av leukocytter som uttrykker α 4 til deres reseptorer i det intercellulære matriks og på celler i hjernevevet.

Legemiddelfakta

ATC-kode: L04A A23

Virkestoff: Natalizumab

Legemiddelformer og styrker: Konsentrat til infusjonsvæske 20 mg/ml (15 ml hetteglass)

Legemiddelfirma: Elan Pharma International, Irland

Pris: 17 281 kroner per hetteglass, dvs ca 225 000 kroner per år per pasient

[Søk i prisdatabasen \(PIA\)](#)

Rekvireringsregler eller utleveringsbestemmelser: Behandling skal igangsettes og overvåkes av spesialist med erfaring fra diagnostisering og behandling av neurologiske lidelser, ved sykehus med rask tilgang til MR

Dokumentasjonsgrunnlag

Anmeldelsen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningsprosedyre (CP) i EU:

EPAR (European Public Assessment Report/Scientific Discussion) og Preparatomtale (SPC, Summary of Product Characteristics).

Litteratur

1) [European Public Assessment Report](#)

2) [Søk etter preparatomtale for Tysabri](#)

3) Yousry TA et al.: Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med 2006; 354: 924-33

Kontaktperson

Even.Sundal@legemiddelverket.no

Seniorrådgiver/Spes. Indremedisin

Avdeling for legemiddelbruk