



# MedNytt

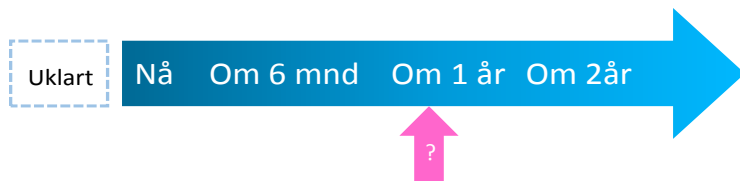
## Daclizumab HYP (Zinbryta) til behandling av pasienter med attackvis multipel sklerose (RRMS)

Legemiddel, Behandling, Spesialisthelsetjeneste, Nevrologi, Multipel Sklerose

Daclizumab HYP/ Zinbryta / (Biogen)

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv: Forventet MT



Metoden har foreløpig ikke markedsføringstillatelse (MT) i Europa, men er under vurdering av Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) (søknad av mars 2015). Metoden ble i april 2015 godkjent av FDA i USA.

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurdering

Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge. Det foreligger en engelsk tidlig vurdering fra 2014 og to Cochrane-oversikter fra hhv 2013 (2) og 2015 (3) som omhandler metoden. Vi har ikke kritisk vurdert resultater i disse.

#### Publisert forskning

Publiserte resultater omfatter fase II studiene SELECT (NCT00390221) som ble publisert i april 2013 (4) og SELECTION (NCT00870740) som ble publisert i mars 2014 (5). Resultater fra fase II studien SELECTED (NCT01051349) er foreløpig kun presentert på kongressen AAN 2015 og resultater fra fase III studien DECIDE (NCT01064401) er foreløpig presentert på hhv kongressene Ectrims 2014 og AAN 2015.

#### Registrerte og pågående studier

Flere fase II og to fase III studier er enten fullførte eller pågående (se tabell for fullførte og pågående studier innen RRMS under).

Intervensjon	Kontrollgruppe	Populasjon (antall deltagere)	Studienummer <sup>1</sup>	Forventet ferdig
Daclizumab HYP 150 mg og 300 mg	Placebo	Bekreftet RRMS EDSS 0,0 til 5,0 (624) Fase II	SELECT studien NCT00390221 <sup>2</sup>	August 2011 (Ferdig)
Daclizumab HYP	Daclizumab HYP (ulike regimer flere grupper)	Pasienter tidligere innrullert i SELECT studien (517), Fase II	SELECTION studien NCT00870740 <sup>2</sup>	Oktober 2013 (Ferdig)
Daclizumab HYP 150 mg	Ingen	Pasienter tidligere innrullert i SELECTION studien (410), Fase II	SELECTED studien NCT01051349	Nov 2016
Daclizumab HYP 150 mg	IFN beta-1a 30µg IM	Bekreftet RRMS EDSS 0,0 til 5,0 (1841), fase III	DECIDE studien NCT01064401	Juli 2014 (Ferdig)
Daclizumab HYP 150 mg	Ingen	Pasienter tidligere innrullert i DECIDE, SELECTED og OBSERVE (1600), fase III	EXTEND studien NCT01797965	Desember 2019
Daclizumab HYP 150 mg	Ingen	Bekreftet RRMS EDSS 0,0 til 5,0 (133), Fase III	OBSERVE studien NCT01462318	Januar 2017

<sup>1</sup>Se [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) for detaljer, <sup>2</sup>Studien er en randomisert kontrollert studie (RCT).

### Beskrivelse av den nye metoden, aktuell pasientgruppe og dagens tilbud

#### Metoden

Daclizumab HYP er et nytt alternativ innen monoklonale antistoffer for behandling av multipel sklerose (MS). Daclizumab HYP er et humanisert monoklonalt antistoff som binder CD25, alfa-subenheten av interleukin-2 (IL-2) høyaffinitets-reseptoren. CD25 er blant annet uttrykt på T-celler og Daclizumab HYP blokkerer CD25 binding til IL-2. Modulering av IL-2 signalering resulterer i distinkte immunologiske endringer inkludert hemming av T-celle proliferasjon. Disse effektene er hypotesen bak hvordan patologi i både grå og hvit hjernemasse, som bidrar til de kliniske manifestasjonene ved MS, reduseres.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Den søkte indikasjonen er behandling av voksne pasienter med relapserende-remitterende form av multipel sklerose (RRMS også kalt attackvis MS). MS er en autoimmun kronisk lidelse i det sentrale nervesystemet (CNS), som er karakterisert ved inflammasjon, demyelinisering og nevronale tap. MS er en sykdom med et uforutsigbart og varierende forløp, men det er to hovedforløp for sykdommen. Det ene forløpet starter med angrep som går helt eller delvis tilbake (RRMS). Etter hvert, ofte etter 15 - 20 år, vil mange med RRMS få en gradvis forverring med økende funksjonstap uten klart definerte angrep, dette kalles sekundær progressiv MS (SPMS). Når sykdommen går over i den progressive fasen reduseres inflammatorisk aktivitet. De patologiske forandringer ved MS antas å være forårsaket av aktiverte, autoreaktive lymfocytter som krysser blod-hjerne-barrieren og initierer en immunmediert kaskade av hendelser som gjør skade både på grå og hvit substans i hjernen. MS påvirker om lag 2,5 millioner mennesker over hele verden, og er den vanligste årsaken til neurologisk invaliditet blant unge voksne. Pasientene diagnostiseres vanligvis i alderen 20 til 40 år og andelen kvinner er dobbelt så høy som menn. Relapserende-remitterende MS (RRMS) er den vanligste kliniske presentasjon av sykdommen.

Forebygging av angrep og sykdomsutviklingen samt subkliniske hjerneskader som oppstår under den relapserende-remitterende fasen av MS er anerkjent som viktige terapeutiske fordeler for MS-pasienter. Angrepene kan svekke viktige funksjoner hos pasientene og føre til sykehusinnleggelse. Uten effektiv behandling vil omtrent halvparten av alle RRMS pasientene være ute av stand til å gå uten hjelp innen 15 år etter diagnostidspunkt og mer enn halvparten kan til slutt dø av sykdomsrelaterte komplikasjoner.

### Dagens tilbud

Behandling av MS inkluderer symptomatisk behandling (f.eks steroider) og sykdomsmodifiserende behandling. Tilgjengelige behandlinger medfører vanskelige avveininger mellom effekt, sikkerhet, toleranse og anvendbarhet som gjør RRMS en utfordrende tilstand å behandle. Vanlige terapier inkluderer interferon-beta (IFN  $\beta$ ) og glatirameracetat (GA) som enten krever intramuskulær eller subkutan injeksjon, fra hver 2 uke til syv ganger i uken. Disse behandlingene har veletablert sikkerhet og effekt men mange opplever betydelig sykdomsaktivitet også under behandling. Videre er disse terapiene forbundet med kjente bivirkninger, slik som influensalignende symptomer for IFN- $\beta$  terapier, og lipoatrofi og andre injeksjonsrelaterte bivirkninger for GA, som kan være en betydelig byrde for noen pasienter. I tillegg finnes infusjonspreparatene natalizumab og alemtuzumab.

Dimetylfumarat, fingolimod, og teriflunomide er orale sykdomsmodifiserende medikamenter som er godkjent for behandling av RRMS. Mens disse terapiene representerer en enklere administrasjonsform for noen pasienter, vil de likevel kreve daglig administrasjon og dessuten vil noen pasienter ikke tolerere dem eller fortsatt å oppleve sykdomsaktivitet under behandling. Legemidlene har også vært forbundet med klinisk viktige bivirkninger, for eksempel lymfopeni for dimetylfumarat; bradykardi, atrioventrikulær blokk, og makulødem for fingolimod; og levertoksisitet og lymfopeni for teriflunomide (6).

### Forventet helsegevinst, risiko, kostnader og andre mulige egenskaper (effekt og egenskaper er ikke vurdert)

#### Klinisk effekt

Sykdomsaktivitet ved RRMS måles ofte som antall angrep per tidsenhet og økende grad av sykdomsprogresjon, målt ved bl.a. EDSS. I fase II studien SELECT ble det rapportert at pasienter behandlet med daclizumab HYP viste statistisk signifikant reduksjon i årlig attackrate versus placebo (primært endepunkt) (4). Effekten ble opprettholdt gjennom år 2 i kohorten med kontinuerlig behandling i SELECTION og var konsistent med resultatene i SELECT for gruppen som startet med behandling med daclizumab HYP i SELECTION (5). Daclizumab HYP er ikke forventet å ha kurativ effekt.

#### Risiko/bivirkninger

Studiene gjennomført til nå med daclizumab HYP har rapportert en konsistent sikkerhetsprofil med en økt forekomst av infeksjoner, kutane og hepatiske hendelser (4,5).

#### Kostnader

Ressursbruk og kostnader er foreløpig ukjent. Det foreligger ikke norsk pris for daclizumab HYP.

#### Finansiering og metodevurdering

Legemidlet forventes finansiert via sykehus dersom det besluttes tatt i bruk.

Legemidlet anbefales egnet for hurtig metodevurdering nå.

### Metode for utforming av varsel og hovedkilder til informasjon

Varslet er basert på et begrenset utvalg kilder og søk beskrevet under [Prosedyrer MedNytt](#). Omtaler av legemidler er utformet i samarbeid med Statens legemiddelverk. Vi har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk etter primærstudier. Vi har ikke vurdert kvaliteten av dokumentasjonen gitt av referansene.

#### Hovedkilder

1. The National Horizon scanning Centre, UK, [Daclizumab High Yield Process for relapsing forms of multiple sclerosis – first or second line](#) August 2014
2. Liu J, Wang LN, Zhan S, Xia Y. Daclizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 12.
3. Tramacere I, DelGiovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9.
4. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K et al, Lancet, 2013; 381:2161-75
5. Giovannoni G, Gold R, Selmaj K et al, Lancet Neurology 2014; 13:472-81 Yang H, et al. Cell Res. 2010 Dec; 20(12):1361-71.
6. Helsedirektoratet, Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk, angrep- og sykdomsmodifiserende behandling av multipel sklerose, versjon

11/2011

Første varsel  
Siste oppdatering

Januar 2015, norsk tittel med lenke til engelsk tidlig-vurdering (1) publisert i MedNytt  
September 2015, Norsks metodevarsel

UTKAST 24.09.2015