



SVENSKA MS-SÄLLSKAPET

THE SWEDISH MS-ASSOCIATION

Ansvarig: Joakim Hambræus (171107)

Läkemedel: Daclizumab (Zinbryta®)

Datum för godkännande inom EU:

Daclizumab är godkändes i EU via central godkännandeprocédur 2016-07-01.

SMS rekommendation till användning:

Daclizumab ska endast användas för behandling av skovvis förlöpande former av multipel skleros hos vuxna patienter med högaktiv sjukdom där annan sjukdomsmodifierande behandling inte är lämplig. Daclizumab subventioneras endast vid behandling av patienter som inte uppnått behandlingsmålen vid behandling med Interferon β -preparat, Glatiramacetat, Teriflunomid eller Dimetylfumarat, eller vid behandling av patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros.

Dosering: 150 mg sc var 4'e vecka

Bakgrund:

Daclizumab är en monoklonal antikropp riktad mot alfasubenheten på IL-2-receptorerna (CD25) på T-celler. Hypotesen är att effekten medieras via ökning av antalet och aktivering av CD 56bright-NK-celler vilka i sin tur minskar mängden autoreaktiva T-celler i CNS. Daclizumab har tidigare varit godkänt för att hindra avstötning efter njurtransplantation. Daclizumab high-yield process(HYP) utvecklades för långtids subcutan administration för att minska antikroppsmedierad cytotoxicitet.

Klinisk effekt:

I den randomiserade fas 3 studien DECIDE (1) jämfördes Daclizumab HYP 150 mg subcutant var fjärde vecka med interferon beta 1a (Avonex). Sammanlagt 1841 patienter (919 Daclizumab HYP och 922 interferon beta 1a) randomiserades och man såg i Daclizumab-gruppen 45 % lägre årlig skovfrekvens och 54 % färre nya eller förstörade högsignalerande lesioner på T2-viktade MRT-bilder efter 96 veckor. Ingen signifikant skillnad sågs i sjukdomsprogression (enligt en definition med konfirmerad minst 12 veckors EDSS-ökning under studiens 144 veckor) och inte avseende nya kontrastförstärkta T1 lesioner. DECIDE kan därmed sägas ha konfirmerat resultaten av de randomiserade fas 2-studierna SELECT (2), en placebokontrollerad studie med 621 patienter, och CHOICE (3), en studie av Daclizumab som tilläggsbehandling till interferon beta 1a behandling med 288 patienter. SELECTION (4) var en förlängningsstudie av SELECT med säkerhetsfokus.

Biverkningar:

De allvarliga biverkningar som har rapporterats är infektioner (4%), hudreaktioner fr.a. svåra dermatiter (2%), leverenzymstegring (6%) inklusive mycket allvarlig leverpåverkan där även dödsfall inträffat.

Biverkningsdata från DECIDE:

Avbrytande av behandlingen till följd av biverkningar rapporterades i 14 % av fallen i Daclizumab-gruppen och 9 % i interferon-gruppen.

Infektioner rapporterades i 65 % av fallen i Daclizumab-gruppen och 57 % i interferon-gruppen varav 4 % respektive 2 % rapporterades som allvarliga infektioner specificerat som urinvägsinfektioner, pneumonier, appendicit och cellulit.

Hudbiverkningar rapporterades i 37 % av fallen i Daclizumab-gruppen och 19 % i interferongruppen vilket ledde till avbrytande av behandling i 5 % respektive 1 % av fallen.

Leverenzymstegring mer än fem gånger normalvärdet rapporterades i 6 % av fallen i Daclizumabgruppen jämnt spritt över studietiden och 3 % i interferon beta gruppen men då främst i början av studietiden.

Kontraindikationer och försiktighet:

Daclizumab är kontraindicerat för patienter med leversjukdom eller nedsatt leverfunktion.

Behandlingen rekommenderas inte att påbörjas hos patienter med andra samtidiga autoimmuna sjukdomar och ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av daclizumab tillsammans med andra hepatotoxiska läkemedel, inklusive receptfria läkemedel, växtbaserade läkemedel och kosttillskott. Övervaka alla patienter med avseende på tecken och symtom på leverskada och uppmana patienten att vara uppmärksam på dessa. Vid tecken eller symtom som tyder på sådan skada ska patienten omgående hänvisas till en hepatolog. Överväg att sätta ut behandlingen om ett adekvat terapeutiskt svar inte har uppnåtts.

Graviditet och amning:

Tillförlitliga data saknas avseende säkerhet vid graviditet och amning. Information om vikten av tillförlitlig antikonception under behandling t.o.m. tre månader efter avslutad behandling skall ges. Daclizumab skall ej ges under amning.

Interaktioner:

Inga kända interaktioner. Immunisering med levande vaccin rekommenderas ej.

Monitorering:

Blodstatus inklusive differentialräkning av vita blodkroppar skall kontrolleras före behandling och därefter var tredje månad.

Leverstatus (ASAT, ALAT, bilirubin) skall kontrolleras före behandlingsstart och därefter varje månad t o m 4 månader efter avslutad behandling.

Washout vid byte till läkemedlet:

Från Glatirameracetat, Interferonpreparat och Dimetylfumarat: Ingen washout.

Från Teriflunomid: Forcerad eliminering av Teriflunomid föreslås. Byte kan sedan genomföras förutsatt att blodstatus och leverstatus har acceptabla nivåer.

Från Rituximab: Vid planerat behandlingsbyte från Rituximab kan första dosen Daclizumab ges ca 6 månader efter senaste Rituximabbehandling.

Från Fingolimod: Halveringsiden på 6-9 dagar gör att vid byte från Fingolimod får risken för uppblossande sjukdom vägas mot risken för alltför kraftig immunsuppression. Vid bristande effekt bör wash out tiden minimeras eller helt utebli, medan en längre wash out är acceptabel vid byte pga biverkningar.

Från Natalizumab: Vid planerat behandlingsbyte från Natalizumab kan första dosen Daclizumab ges ca 1 månad efter senaste Natalizumabbehandling.

Från Alemtuzumab: I de fall behandlingsbyte från Alemtuzumab till Daclizumab skall ske får övergången individualiseras.

Washout vid byte från läkemedlet:

Vid planerat behandlingsbyte till annat preparat sätts den nya behandlingen lämpligen in en månad efter senaste Daclizumab-dos.

Referenser:

1. Daclizumab hyp versus Interferon beta 1a in relapsing multiple sclerosis (the New England Journal of Medicin 2015; 373:1418-1428)
2. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. (Lancet 2013 Jun 22;381(9884):2167-75.
3. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta (The Lancet Neurology Volyme 9, Issue 4, April 2010, Pages 381–390)
4. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECTION): a multicentre, randomised, double-blind extension trial (The Lancet Neurology volyme 13, No 5; 472-481, May 2014)