

Natalizumab – vurdering av byttbarhet

Preparat (biotilsvarende og referanse)	Biotilsvarende: Tyruko <i>Sandoz</i> konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning 300 mg (15 ml hetteglass) Referanse: Tysabri <i>Biogen</i> konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning 300 mg (15 ml hetteglass)	
Virkestoff	Natalizumab	
ATC-kode	L04AA23	
Søkergrunnlag	Biotilsvarende søknad (Artikkel 10(4) i Direktiv No 2001/83/EC)	
Kvalitativ sammensetning (fra SPC)	Tyruko: Natriumklorid Histidin Histidinmonohydroklorid Polysorbat 80 (E 433) Vann til injeksjonsvæsker	Tysabri: Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat Natriumklorid Polysorbat 80 (E 433) Vann til injeksjonsvæsker
Indikasjon / pasientgruppe	Tyruko er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi hos voksne med svært aktiv relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) for følgende pasientgrupper: <ul style="list-style-type: none"> • Pasienter med svært aktiv sykdom til tross for et fullstendig og adekvat behandlingsregime med minst én sykdomsmodifiserende behandling (for unntak og opplysninger om utvaskingsperioder, se pkt. 4.4 og 5.1). eller • Pasienter med raskt utviklende, alvorlig RRMS, definert ved to eller flere funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og med én eller flere gadoliniumladende lesjoner påvist ved magnetisk resonanstomografi (MR) av hjernen eller en signifikant økning i T2-lesjonmengden sammenlignet med tidligere MR av nyere dato. 	Tysabri er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi hos voksne med svært aktiv relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) for følgende pasientgrupper: <ul style="list-style-type: none"> • Pasienter med svært aktiv sykdom til tross for et fullstendig og adekvat behandlingsregime med minst én sykdomsmodifiserende behandling (for unntak og opplysninger om utvaskingsperioder, se pkt. 4.4 og 5.1). eller • Pasienter med raskt utviklende, alvorlig RRMS, definert ved to eller flere funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og med én eller flere gadoliniumladende lesjoner påvist ved magnetisk resonanstomografi (MR) av hjernen eller en signifikant økning i T2 lesjonmengden sammenlignet med tidligere MR av nyere dato.
Farmakologiske egenskaper (tatt fra SPC til Tyruko)	Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, selektive immunsuppressiver Farmakodynamiske egenskaper: Natalizumab er en selektiv adhesjonsmolekylhemmer som bindes til alfa4-subenheten av humane integriner, som er sterkt uttrykt på overflaten av alle leukocytter, med unntak av nøytrofile. Natalizumab bindes spesifikt til alfa4beta1-integrinet og blokkerer interaksjonen med kognatreseptoren, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), binder til osteopontin og et variantdomene ("alternatively spliced") av fibronektin, CS-1 (connecting segment-1). Natalizumab blokkerer interaksjonen mellom alfa4beta7-integrin og MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1). Blokkering av disse molekylære interaksjonene forhindrer transmigrasjon av mononukleære leukocytter over endotelet til det parenkymale	

	<p>vevet med inflammasjon. En annen virkningsmekanisme av natalizumab kan være å undertrykke pågående inflammasjonsreaksjoner i sykt vev ved å hemme interaksjonen mellom alfa4-uttrykkende leukocytter og deres ligander i ekstracellulær matriks og på parenkymale celler. Slik kan natalizumab undertrykke inflammasjonsaktivitet på sykdomsstedet og hemme ytterligere rekruttering av immunceller til inflammet vev.</p> <p>Farmakokinetiske egenskaper: Etter gjentatt intravenøs administrasjon av en dose på 300 mg natalizumab til MS-pasienter var den observerte gjennomsnittlige maksimale serumkonsentrasjonen 110 ± 52 mikrog/ml. I løpet av behandlingsperioden var gjennomsnittlige minimumskonsentrasjoner ("trough") av natalizumab ved steady state i området 23 til 29 mikrog/ml ved dosering hver 4. uke. Gjennomsnittlige minimumskonsentrasjoner ved dosering hver 6. uke var til enhver tid ca. 60 til 70 % lavere enn ved dosering hver 4. uke. Forventet tid til steady state var ca. 24 uker.</p> <p><u>Distribusjon</u> Mediant distribusjonsvolum ved steady state var 5,96 liter (4,59–6,38 liter, 95 % konfidensintervall).</p> <p><u>Eliminasjon</u> Estimert median lineær clearance for populasjonen var 6,1 ml/time (5,75–6,33 ml/time, 95 % konfidensintervall) og estimert median halveringstid var 28,2 dager. Det 95. persentilintervallet for terminal halveringstid er fra 11,6 til 46,2 dager. I populasjonsanalysene med 1781 pasienter ble effekten av utvalgte kovariater (inkludert kroppsvekt, alder, kjønn, tilstedeværelse av anti-natalizumab-antistoffer og formulering) på farmakokinetikken undersøkt. Kun kroppsvekt, tilstedeværelse av anti-natalizumab-antistoffer og formuleringen brukt i fase 2-studier ble funnet å påvirke natalizumabfordelingen. Clearance av natalizumab økte med kroppsvekt på en måte som var mindre enn proporsjonal, slik at en endring i kroppsvekt på +/-43 % førte til en endring i clearance på kun -33 % til 30 %. Tilstedeværelsen av persisterende antinatalizumab-antistoffer økte clearance av natalizumab ca. 2,45 ganger. Dette er i samsvar med de reduserte serumkonsentrasjonene av natalizumab som ble observert hos pasienter som var persisterende antistoffpositive.</p>
Opptak på byttelisten i henhold til retningslinjene	<p>Legemidlet er godkjent i EU som biotilsvarende produkt til Tysabri. Iht. vedtak fra EMA er biotilsvarende legemidler som er godkjent i EU byttbare med referanseproduktet og med tilsvarende biotilsvarende produkter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf</p> <p>Legemidlene foreligger i hetteglass og det er ikke noe særskilt administrasjonsutstyr som skal håndteres av pasienter. Legemidlene administreres i spesialisthelsetjenesten av spesialisert helsepersonell. Indikasjonene er identiske, og forskjeller i hjelpestoffer er vurdert til å ikke ha noen betydning for bytte av legemidlene. Grunnet ATC-kode og søkergrunnlag, tas denne vurderingen opp i byttegruppen i henhold til retningslinjene. Byttegruppen anbefaler opptak av disse legemidlene på byttelisten. Vurderingen sendes på høring.</p>