



Ansvarig: Fredrik Piehl (20210608, 20210310)

Läkemedel: Satralizumab (Enspryng®)

Datum för godkännande för behandling av NMOSD inom EU: CHMP har 23 april 2021 rekommenderat EU att godkänna Satralizumab för AQP4 ak positiv NMOSD.

Indikationer: Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som är aquaporin-4 (AQP4) antikroppspositiva.

SMS rekommendation till användning: AQP4 seropositiv NMOSD där behandling med anti-CD20 inte bedömts lämpligt eller inte haft tillfredställande effekt. Det finns ej säkert evidens för att effekten är bättre vid kombination av satralizumab med p.o immunosuppressiva, däremot förefaller risken för biverkningar att öka.

Dosering av förfyllda 120 mg sprutor subkutant:

- Laddningsdos: Vecka 0, 2 och 4.
- Underhållsfas: var 4:e vecka.

Bakgrund

Neuromyelitis optika spektrum disorder (NMOSD) drabbar fr.a. vuxna över 35 års ålder, kvinnor 3-9 gånger oftare än män och prevalensen i Sverige är ca 1:100.000 dvs ca 100-200 fall med ca 7-8 nya fall/år. NMOSD debuterar vanligtvis som skov med optikus neurit, myelit eller area postrema syndrom (episodvis illamående, kräkningar, oförklarlig hicka) men annat CNS engagemang förekommer också. Vid den diagnostiska utredningen har 70-80% antikroppar mot AQP4, en vattenkanal som finns fr.a. på atrocyternas utskott. Skoven vid NMOSD är vävnadsdestruktiva varför immunhämmande behandling skall

påbörjas omgående för att förhindra irreversibla CNS skador. I CNS angreppet ingår IgG1 antikroppar som binder till AQP4 som aktiverar komplement och skadar blod-hjärnbarriären vilket leder till infiltration av leukocyter och nekrotiserande lesioner.

Satralizumab är en monoklonal antikropp som binder till lösliga och membranbundna interleukin-6 (IL-6) receptorer. Minskad IL-6 signallering har visats minska produktion av patogena AQP4 antikroppar, men kan också påverka T cellerna. Det som skiljer satralizumab från tocilizumab är att satralizumab är en så kallad recyklerande eller "sweeping" antikropp, som binder till Fc receptorer på cellers yta. Antikropp och bundet antigen internaliseras i cellen och antigenet förstörs medan antikroppen recykleras och kan fortsätta att eliminera antigen. Detta medger en fördelaktigare farmakokinetik och att doseringsintervallen kan förlängas.

Klinisk effekt

Två placebo-kontrollerade fas III studier har genomförts(1, 2). I den första (monoterapi) randomiserades 168 patienter 18-74 år oavsett antikropsstatus 2:1 till satralizumab eller placebo(1). Skov inträffade hos 19 av 63 (30%) och 16 av 32 (50%) i satralizumab respektive placebo armarna (hazard ratio 0.45, 95% CI 0.23–0.89; p=0.018). I den AQP4-positiva gruppen var skillnaden mer uttalad, 22% mot 57% drabbades av skov (HR 0.26, 95% CI 0.11–0.63). I den andra studien (add-on till pågående immunosuppression; i sjunkande frekvens kortison, azatioprin, mykofenolat, kombinationer av kortison och azatioprin/mykofenolat) randomiserades 83 patienter 12-74 år oavsett antikropsstatus 1:1 till satralizumab eller placebo(2). Skov inträffade hos 8 av 41 (20%) och 18 av 42 (43%) i satralizumab respektive placebo armarna (HR 0.38, 95% CI 0.16–0.88; p<0.05). Av 55 AQP4-positiva patienter var andelen med skov 11% och 43% (HR 0.21, 95% CI 0.06–0.75), medan skillnaden inte var signifikant hos de AQP4-negativa patienterna.

Biverkningar

I monoterapistudien var frekvensen biverkningar och allvarliga biverkningar väsentligen lika fördelade mellan grupperna och även i add-on studien var frekvensen infektioner och allvarliga biverkningar fördelade lika mellan satralizumab och placebo behandlade patienter. Fler patienter i add-on studien avbröt den blindade delen pga

biverkningar i placebo-armen, medan endast vardera en patient i de två armarna i monoterapistudien avbröt pga biverkningar. Frekvensen infektioner var allmänt högre i add-on studien än i monoterapistudien. Lägre nivåer av fibrinogen noterades hos satralizumab-behandlade, men utan säker klinisk relevans.

Kontraindikation och försiktighet

Hepatit och tuberkulos skall uteslutas före behandlingsstart. Doseringsuppehåll bör övervägas vid tecken till pågående infektion. Kontroll av neutrofilantal och leverenzymmer rekommenderas innan och under pågående behandling. Vaccination med levande vacciner bör undvikas. Observera att IL-6 bidrar till stegring av C-reaktivt protein vid infektion, varför falskt låga värden noteras hos behandlade patienter.

Graviditet och amning

Tillförlitlig preventivmedel skall användas under behandlingen och under 5 månader efter avslutad satralizumab behandling. Det saknas data på om satralizumab utsöndras i bröstmjolk.

Interaktion med andra läkemedel

Ingen känd.

Monitorering (se checklista)

Leverenzymmer och neutrofilräkning innan terapistart och varje månad första kvartalet, månad 6, 9, 12 och därefter beroende på kliniskt behov.

Wash out

- Byte till satralizumab: Ingen
- Byte från satralizumab: Ingen

Referenser

1. Traboulssee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):402-12.

2. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019;381(22):2114-24.