



Koncernkontoret

Läkemedelsrådet

REGIONAL LÄKEMEDELSRIKTLINJE

Process	3.3.9	Version	2
Skapad av	LAG läkemedel nervsystemets sjukdomar	Dokument id	L1NE6-02
Godkänd av	Läkemedelsrådet	Godkänt datum	2025-02-25
Gäller för	Utförare av hälso- och sjukvård i Region Skåne	Gäller t.o.m.	2027-02-25

Immunmodulerande behandling vid Multipel Skleros (MS)

Innehåll

Immunmodulerande behandling vid Multipel Skleros (MS)	1
1 Behandling vid Progressiv MS	4
2 Behandling vid skovvis förlöpande MS eller CIS (clinically isolated syndrome).....	4
2.1 Hur individualiserar man behandlingen?	5
2.2 När föreligger behandlingssvikt?	6
2.3 Bakgrund och klinisk effekt	8
3 Vilka för- och nackdelar har de olika preparaten?	10
3.1 Behandling vid skovvist förlöpande sjukdom	10
4 Behandling vid skovvist förlöpande sjukdom med låg sjukdomsaktivitet och samtidigt många goda prognostiska faktorer, komorbiditet eller snabb graviditetsönskan.....	15
5 Vaccination	17
5.1 Covid-19	18
6 Preparatbeskrivningar	20
6.1 Natalizumab (Tysabri, Tyruko)	20
6.2 Fingolimod (Gilenya)	31
6.3 Siponimod (Mayzent)	39
6.4 Ponesimod (Ponvory).....	49
6.5 Ozanimod (Zeposia)	63
6.6 Kladibrin (Mavenclad)	76
6.7 Anti CD 20 terapi:	84
6.8 Okrelizumab (Ocrevus)	92
6.9 Ofatumumab (Kesimpta)	102
6.10 Interferon beta (Avonex, Betaferon, Extavia, Plegridy, Rebif)	109
6.11 Glatirameracetat (Copaxone)	112

6.12 Teriflunomid (Aubagio)	114
6.13 Dimetylfumarat (Tecfidera) och diroximelfumarat (Vumerity)	121
6.14 Alemtuzumab (Lemtrada)	127
6.15 HSCT (hematopoietic stem cell transplantation)	135
7 Koppling till nationella och internationella riktlinjer	140
8 Aktuella förskrivare.....	141
9 Uppföljning.....	141
10 Författare.....	141
11 Referenser och bilagor.....	142

1 Behandling vid Progressiv MS

Progressiv MS med inflammatorisk aktivitet i form av skov och/eller nytillkomna lesioner på MR senaste två åren kan ha viss nytta av immunomodulerande behandling. De behandlingar som kan vara aktuella är okrelizumab, rituximab och siponimod.

2 Behandling vid skovvis förlöpande MS eller CIS (clinically isolated syndrome)

De olika preparaten anges i bokstavsordning och utan inbördes rangordning.

- **Högeffektiv behandling** som anti-CD-20 terapi (i första hand rituximab (biosimilarer), men även okrelizumab och ofatumumab), kladribin, natalizumab, eller sfingosin-1-fosfatreceptor modulatorer (fingolimod, ozanimod eller ponesimod) utifrån patientspecifika överväganden (exempelvis kan förekomst av JCV antikroppar spela roll).
- **Vid fortsatt sjukdomsaktivitet kliniskt eller på MR trots behandling enligt ovan:** HSCT eller alemtuzumab utifrån patientspecifika överväganden. Alemtuzumab ges dock pga. även akuta allvarliga biverkningar mycket restriktivt.
- **I undantagsfall** som ex vid förekomst av många goda prognostiska faktorer, komorbiditet eller snabb graviditetsönskan kan mer lågeffektiv behandling i form av dimetylfumarat eller vid biverkningar diroximelfumarat, glatirameracetat, interferon-beta eller teriflunomid ges.

Biosimilar rituximab rekommenderas.

Det saknas randomiserade studier men finns bred erfarenhet av MS behandling med biosimilarerna. Biosimilarernas immunogenicitet och risken för överkänslighetsreaktioner är ännu okänd, men de får antas ha likvärdig effekt med Mabthera och är upphandlade till en fördelaktig kostnad i Region Skåne. Vid nyinsättning rekommenderas

därför biosimilar och vid behandling med Mabthera bör byte till biosimilar starkt övervägas.

NT-rådets rekommendation till landstingen för okrelizumab (Ocrevus) är:

- att Ocrevus kan införas som ett behandlingsalternativ vid primärprogressiv multipel skleros (PPMS) till patienter med: - Ålder ≤ 55 år - Sjukdomsduration ≤ 15 år - EDSS $\leq 6,5$ - Tecken till inflammatorisk aktiv sjukdom genom förekomst av kontrastladdande lesioner på nyligen (ca 3 månader) utförd MR.
- att vid skovvis MS (RMS) välja den mest kostnadseffektiva behandlingen av tillgängliga alternativ, av vilka Ocrevus kan vara ett, utifrån den enskilda patientens behov eller enligt lokala rutiner.

2.1 Hur individualiserar man behandlingen?

Regional virtuell behandlingskonferens vid SUS erbjuder flera gånger per termin för multidisciplinär diskussion, inbjudan skickas till neurologkollegor via mail. Anmälan till konferensen sker via elektronisk röntgenremiss och konsultremiss till NL SUS. Deltagare skall sitta i ett multidisciplinärt konferensrum eller ha en mobil enhet. Man skall ringa upp 11220095 och pinkod är 1146#. Vid oklarhet maila till Petra.C.Nilsson@skane.

Utan behandling kommer cirka 50% av patienterna med skovvist förlopp att övergå till progressiv MS efter 10–15 års sjukdom och 50% behöver gånghjälpmedel efter 15–20 års sjukdom. Efter 15 års sjukdom arbetar endast 30% heltid. Populationsbaserade riskfaktorer som tyder på sämre prognos vid insjuknandet är att vara man, ha en ålder över 40 år, frekventa och allvarliga skov initialt, dålig regress av första eller tidiga skov, efferenta (motoriska eller cerebellära) och polyregionala skov, antal och volym av kontrastladdande lesioner och T2-lesioner, infratentoriella MR lesioner, ackumulation av funktionsbortfall och främst funktionsbortfall efter två eller ännu hellre fem års sjukdom (Weinshenker 1989, Runmarker 1993).

Patienter med **skovvis förlöpande sjukdom** skall ha immunmodulerande behandling. Man har valt behandling främst utifrån sjukdomsaktivitet och prognostiska faktorer. Riskstratifiering utifrån komorbiditet, anti-JCV-antikroppar, teratogenicitet samt följsamhet men även kostnadseffektivitet har vägts in vid behandlingsval.

Traditionellt har s.k. ”eskalerande behandling” använts, där man startat med förstahandsbehandling med måttlig effekt och låg risknivå. Om den ej varit tillräcklig har man bytt till andra handsbehandling och sedan eventuellt tredjehandsbehandling, vertikalt byte. Byte till annat preparat med annan verkningsmekanism inom samma nivå, horisontellt byte, har varit aktuellt vid dålig tolerabilitet eller säkerhetsproblem. Vid initial hög sjukdomsaktivitet kunde högeffektiv men riskfylld behandling startas direkt. Vid s.k. ”induktionsbehandling” startade man med högeffektiv riskfylld immunsuppressiv behandling under begränsad tid för att få kontroll över sjukdomsaktiviteten och sedan kan man eventuellt byta till underhållsbehandling med bättre biverkningsprofil.

Med tiden har man blivit alltmer benägen att starta med mer **högeffektiv behandling** redan initialt, eftersom man ser bättre prognos på den behandlingen (He 2020, Ioffaldino 2021, Spelman 2021). Det är i Sverige idag endast i undantagsfall som man startar behandling som är avsedd för låg sjukdomsaktivitet utan man går ofta direkt på behandling avsedd för måttlig till hög sjukdomsaktivitet. Undantagsfall kan utgöras av ex förekomst av många goda prognostiska faktorer, komorbiditet eller snabb graviditetsönskan.

2.2 När föreligger behandlingssvikt?

Det finns inte någon entydig definition på behandlingsvikt. Är all sjukdomsaktivitet oacceptabel nu när det finns många olika behandlingar att byta till? I regel accepteras ej skov under pågående behandling. Det är svårt att veta hur mycket MR-aktivitet som kan

accepteras. I regel byter vi behandling vid tillkomst av ytterligare MR-lesioner, även om det endast utgörs av en lesion. Man får väga in kliniken och då inte bara eventuella skov utan också faktorer som kvarstående funktionsbortfall samt så kallade dolda funktionsbortfall som trötthet, depression, kognitiv dysfunktion, smärta och reducerad arbetsförmåga. Inflammationsaktivitet mätt med MR är känsligare än skovaktivitet och klinisk effekt i de stora läkemedelsstudierna korrelerar mycket väl med MR-parametrar framför allt nya T2 lesioner samt kontrastladdande lesioner. Utifrån detta resonemang förespråkar man att uppkomsten av nya T2 lesioner samt kontrastladdande lesioner skall upphöra helt ("nolltolerans"). Denna målsättning måste förstås ställas mot de eventuella risker en annan behandling skulle innebära.

Det finns få biomarkörer vid MS men test för neutraliserande antikroppar utgör en biomarkör för interferon beta och natalizumab respons och vid förekomst av antikroppar skall behandlingsbyte ske. Neurofilament i likvor och även i serum kan också bidra till att ge information kring hur mycket inflammatorisk aktivitet som finns i sjukdomen. Neurofilament stiger vid skov och är högre vid skovvist förflöende MS än progressiv MS och sjunker vid insättning av effektivt immunomodulerande läkemedel (Norgren 2004, Gunnarsson 2011, Kuhle 2013). Gliafibrillärt protein (GFAP) kan vara en markör för "progression independent of relapse activity" (PIRA) som sannolikt beror på neurodegeneration och "compartmentalized smoldering inflammation" (Barro 2022). Tyvärr är det svårt med nu tillgängliga läkemedel att komma åt denna aktivitet.

Ibland kan det vara svårt att veta hur länge man skall låta en patient med högaktiv sjukdom prova en ny behandling efter behandlingsbyte innan man kallar det för behandlingssvikt, då det ju tar viss tid innan behandlingen hunnit ha effekt. I regel får man betrakta nytillkommen sjukdomsaktivitet efter sex månaders behandling som behandlingssvikt.

Det vi egentligen skulle behöva är biomarkörer som kan prognosticera behandlingssvar, behandlingsstudier där man jämför olika högeffektiva behandlingsalternativ samt studier där man studerar behandlingsrefraktära skovvist förlöpande MS patienter.

2.3 Bakgrund och klinisk effekt

När skall behandling med immunomodulerande läkemedel påbörjas?

Det generella svaret på denna fråga är ”så tidigt som möjligt”. Vid sammanvägning av samtliga läkemedelsstudier genomförda vid MS ser man en tydlig trend att de positiva resultaten är större i studier där man behandlat redan efter första skovet jämfört med senare i förloppet (Jacobs 2000, Kappos 2006, Comi 2001, 2009 och 2012, The IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993, Jacobs 1996, PRISMS study group 1998, Johnson 1995, Kinkel 2012). I princip bör alla patienter erbjudas/rekommenderas behandling redan efter första skovet om utredning pekar entydigt på att det rör sig om MS-debut.

Vid accidentellt upptäckta demyeliniserande lesioner på MR, radiologiskt isolerat syndrom (RIS), finns nu studier som visar att man minskar risken för utvecklande av klinisk definitiv MS (Okuda, 2023). Det är ännu oklart om RIS patienter skall få immunomodulerande behandling men vid riskfaktorer (ung ålder, oligoklonala band i likvor, infratentoriella och ryggmärgsförändringar på MR) (Lebrun-Frénay 2021) och tillkomst av ytterligare MR lesioner kan behandling övervägas och givetvis finns behandlingsindikation om patienten drabbas av neurologiska symtom.

Immunomodulerande behandling skall initieras av neurolog/läkare med god erfarenhet av MS-sjukdomen och MS-behandling.

Monitorering

För att säkerställa att insatt behandling har avsedd effekt samt kontrollera följsamhet och eventuella biverkningar måste uppföljning och kontroll av sjukdomsaktivitet kontinuerligt upprätthållas, minst årligen. Patienten skall följas noggrant såväl kliniskt (skov, funktionsbortfall, följsamhet, biverkningar) som radiologiskt (subklinisk MR-aktivitet). Som tumregel bör MR-kontroll av hjärna genomföras årligen särskilt i början av sjukdomsförloppet (de 5–10 första åren) samt oftare (efter 3–6 månader) vid behov, t.ex. när man befärar hög sjukdomsaktivitet, vid misstanke om behandlingssvikt, efter terapibyte och vid sjukdomsdebut.

Patienten skall alltid erbjudas deltagande i Svenska MS registret samt nationell uppföljning av varje enskilt läkemedel i nationella forskningsprojektet Immunomodulation and Multiple Sclerosis Epidemiology (IMSE), som har till syfte att kartlägga individfaktorer (gener och/eller biomarkörer) som påverkar behandlingseffekt eller uppkomst av biverkningar.

Utsättning av behandling

Om patienten ter sig progressiv under några år, progredierar i funktionsbortfall utan skov och har MR utan aktivitetstecken, kan man överväga att utsätta den immunomodulerande behandlingen. Efter utsättning av immunomodulerande läkemedel bör patienten följas noggrant kliniskt och med MR (varje halvår initialt och sedan årligen i tre till fem år) för att säkerställa att det inte sker en återkomst av inflammatorisk aktivitet av den grad att behandlingen bör återinsättas. Vid utsättning av behandling med natalizumab eller sfingosin-1-fosfat-modulerar behandling är risken stor för återkomst av inflammatorisk aktivitet (ev rebound) (Prosperini 2019, Barry 2019), även efter många års avsaknad av inflammatorisk aktivitet och i högre åldersgrupper. Det kan vara lämpligt att efter avslutning av dessa behandlingar ge två-tre behandlingar med ex anti-CD20 preparat, som har mer långvarig och successivt avtagande effekt.

Både prevalensen och incidensen av MS hos äldre (>55-60år) ökar. Det finns i regel hos äldre mindre lättillgänglig inflammatorisk aktivitet och läkemedlen har sämre effekt redan i 50-årsåldern och högeffektiva läkemedel har generellt sett i denna ålder inte säkert bättre effekt än läkemedel med mer måttlig effekt (Weideman 2017). ”Compartmentalized inflammation” som är pyrande och undangömd föreligger men den kommer våra tillgängliga läkemedel ej åt. Äldre personer har ökad risk för infektioner och maligniteter och är även känsliga för läkemedel till följd av annan komorbiditet (Prosperini 2021). Nyttar-risk profilen för läkemedlen är sålunda sämre i högre ålder. Med längre sjukdomsduration och hög ålder kan man fundera på deeskalering av behandling, förlängning av behandlingsintervall åtminstone för anti-CD20 terapi samt avslut av behandling (ex vid högre ålder och lång sjukdomsduration vid avsaknad av skov och nytillkomna MR lesioner minst de senaste fem åren).

3 Vilka för- och nackdelar har de olika preparaten?

3.1 Behandling vid skovvist förloppande sjukdom

Natalizumab (Tysabri, Tyruko) och **fingolimod** (Gilenya) har samma indikation enligt FASS. Det finns ingen direkt jämförelse mellan dessa preparat men i klinisk praxis verkar det som om **natalizumab** har något bättre effekt (Carruthers 2014). Ibland aktiveras sjukdomen vid utsättning av dessa läkemedel **och ”reboundfenomen” kan även ses**, framför allt vid längre ”wash-out” mellan behandlingarna. Förkortad ”wash-out”-period minskar risken för sjukdomsaktivering och skall ej vara längre än en månad. Tidigare skovaktivitet är starkaste prediktorn för att förutsäga sjukdomsaktivering efter byte till fingolimod efter natalizumabbehandling, men även yngre ålder talar för ökad risk för återkomst av sjukdomsaktivitet.

Nackdelen med **natalizumab** är risken för PML. Risken för PML kvarstår en tid efter avslutad **natalizumab**-behandling. Vid byte till annat läkemedel, främst fingolimod, har man sett utveckling av PML två månader efter avslutad natalizumab (Fine 2014) och risk kan möjligen finnas upp till 6 månader efter avslutad **natalizumab**-behandling. Det innebär att det är viktigt att monitorera patienter för subklinisk PML vid byte till annat preparat, genom att upprepa MR 3 månader efter avslutande av **natalizumab**-behandling.

En nackdel med **fingolimod** är risken för hjärtpåverkan. I en studie sågs hjärtpåverkan med bradykardi hos 1,3 % och andra gradens AV-block i 0,3 % av fallen (Cohen 2013). Patienter med antikroppar mot JCV är mer lämpade för **fingolimod** (få PML-fall har dock även rapporterats på fingolimod-behandling) medan patienter med hjärt-kärl-, lung- eller leversjukdom, diabetes mellitus eller dålig följsamhet kan vara mer lämpade för **natalizumab**-behandling. Enstaka fall med leversvikt har observerats och levervärden måste kontinuerligt följas. Basalcellscancerfall har observerats och regelbunden hudinspektion rekommenderas inför och under **fingolimod**-behandling. Sfingosin-1-fosfat-modulatorer kan liksom natalizumab efter utsättning ge upphov till återkomst av sjukdomsaktivitet och till och med ”rebound” aktivitet om inte någon annan behandling insätts inom 4–6 veckor. I enstaka fall kan svårt skov till följd av ”tumefaktiv lesion” (stor expansiv i regel mer kortexnära lesion) utlösas.

Ponesimod och **ozanimod** är sfingosin-1-fosfat modulatorer som har kortare halveringstider och är därmed mer lättstyrda inför ex graviditet och vaccination. Då dessa läkemedel har mer selektiv effekt mot S1P-receptorn behövs ingen hjärtövervakning vid insättning om patienten är hjärtfrisk och inte tar läkemedel som påverkar hjärtat, upptitrering av dosen sker dessutom. **Ponesimod** har låg potential för läkemedelsinteraktioner. **Ozanimod** har aktiva metaboliter med lite längre halveringstid och det finns även risk för interaktioner med vissa läkemedel. **Ozanimod** omfattas inte av läkemedelsförmånen i Sverige på indikationen MS men väl emot ulcerös colit. Vid MS och samtidig inflammatorisk tarmsjukdom kan detta liksom natalizumab vara ett gott alternativ.

Siponimod ges som behandling vid sekundär progressiv MS med inflammatorisk aktivitet, noterad som klinisk skovaktivitet eller nyttillkomna MR lesioner. Höga neurofilamentvärden kan också tala för att trolig behandlingseffekt kan vara möjlig. Läkemedlet har visat effekt på inflammatoriska parametrar men även på funktionsbortfallsutveckling och atrofiutveckling. Effekten ses tidigt i det sekundärprogressiva förloppet och tyvärr inte senare, där huvudsakligen neurodegenerativa mekanismer står för progressen. Biverkningsprofilen är lik fingolimods, även om kardiell påverkan inte är lika uttalad med siponimod. Förmånsberättigande föreligger endast om rituximabbehandling ej bedöms som lämplig.

Kladribin (Mavenclad) kan ges vid måttligt aktiv sjukdom, effekten verkar vara något sämre än för **natalizumab** och **anti-CD 20 terapi**. **Kladribin** har långvarig effekt som induktionsbehandling. Det är oklart hur länge behandlingen har effekt (10 år efter behandlingsstart har endast 50% behövt ytterligare behandling) och vilken behandling man skall ge om sjukdomsaktiviteten återkommer.

Celldepleterande behandling (anti-CD20 terapi och kladribin) med långvarig effekt kan vara fördelaktigt inför graviditet, då långvarig kvarstående effekt utan kvarstående läkemedel är positivt.

Anti-CD 20 terapi i form av **ocrelizumab** (Ocrevus) och **rituximab** (Mabthera och dess biosimilarer) har god effekt vid skovvist förlöpande MS och även viss effekt vid progressiv MS med inflammatorisk aktivitet. Sannolikt har biosimilarer likvärdig effekt med Mabthera. Vid nyinsättning rekommenderas insättning av biosimilarer och patienter som redan behandlas med Mabthera rekommenderas byte till biosimilar.

Behandlingen ges vid skovvist förlöpande MS och vid progressiv MS om patienten har inflammatorisk sjukdomsaktivitet. Den inflammatoriska aktiviteten skall visa sig som skov och/eller nytillkomna MR lesioner senaste två åren. Höga neurofilamentnivåer talar även för pågående inflammatorisk aktivitet. Vid uppföljning skall en normaliserad eller påtaglig sänkning av MR aktivitet och neurofilamentnivåer ses. Patienter som är äldre än 50 år och/eller har haft sin sjukdom i många år med högt funktionsbortfall har mindre sannolikhet att ha inflammatorisk aktivitet i sin sjukdom, och har även större risk att drabbas av infektiösa biverkningar. NT-rådet rekommenderar att ocrelizumabbehandling kan ges vid primärprogressiv MS vid ålder ≤ 55 år, sjukdomsduration ≤ 15 år, EDSS $\leq 6,5$ och tecken på inflammatorisk aktiv sjukdom genom förekomst av kontrastladdande lesioner på MR senaste tre månaderna. Risken med mångårig lymfocytopeni och därmed eventuell malignitetsrisk är ännu oklar Utveckling av hypogammaglobulinemi och "late onset neutropenia" kan öka risken för infektioner men man ser även allmänt en ökad risk för infektioner med behandling med rituximab och sannolikt även med ocrelizumab och risken för mer allvarlig Covid-19 infektion är ökad. Dålig vaccineffekt är även en nackdel.

Ofatumumab är högeffektivt, har god tolerabilitet och gynnsam biverkningsprofil. Infusionsbiverkningar är inte så frekventa, patienterna behöver sällan premedicinering. Risken för hypogammaglobulinemi verkar lägre men det är oklart om man kan byta till ofatumumab vid hypogammaglobulinemi på andra anti-CD20 behandlingar. Svåra infusionsbiverkningar i samband med behandling med iv anti-CD 20 terapi kan vara anledning att byta till ofatumumab. Mer kortvarig behandlingseffekt kan göra behandlingen mer lättstyrd inför ex vaccination och graviditet. Patienten kan ta läkemedlet själv i hemmet som subkutana injektioner och det kan vara en fördel för patienten att slippa komma till sjukhus.

Ofatumumab har visat sig ha allvarliga biverkningar och även lett till dödsfall, biverkningarna är dels akuta kardiovaskulära biverkningar och dels mer autoimmuna tillstånd. Efter att EMA 2019 gjort en säkerhetsutredning rekommenderas vi vara mycket restriktiva med detta läkemedel och endast ge det om det inte finns något annat immunomodulerande läkemedel som alternativ.

Autolog hematogen stamcellstransplantation (HSCT) är krävande för patienten och behäftad med viss mortalitet. Mortaliteten sjunker dock alltmera (<0,5 % vid lågintensiv regimen och behandling på universitetssjukhus där mycket erfarenhet finns). Vid hög inflammatorisk aktivitet är denna behandling sannolikt den mest effektiva och säkerheten är i nivå med alemtuzumabbehandling. Än så länge kan behandlingen endast rekommenderas i enstaka fall med aggressiv sjukdom som ej svarar på annan behandling och snabbt ackumulerar funktionsbortfall.

4 Behandling vid skovvist förloppande sjukdom med låg sjukdomsaktivitet och samtidigt många goda prognostiska faktorer, komorbiditet eller snabb graviditetsönskan

Interferon beta (Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif, Plegridy) och **glatirameracetat** (Copaxone) har i princip likvärdig effekt. TLV har till följd av prisläget begränsat subventionerad glatirameracetat-behandling till patienter som inte uppnått behandlingsmålen med interferon beta-preparat, eller när interferon beta inte utgör ett lämpligt alternativ. Långtidsuppföljning för båda preparattyperna finns och effekten kvarstår, men är relativt modest. För båda läkemedelstyperna krävs injektioner med risk för lokala biverkningar. Influensabiverkningar är vanliga med **interferon beta**. Svåra biverkningar är sällsynta.

Interferon beta-behandling kan fortgå även under graviditet och amning, vilket är en fördel vid behandling av kvinnor som har graviditetsönskemål.

Glatirameracetat kan vara aktuellt från start vid exempelvis thyroideasjukdom, förhöjda levervärden, leukopeni, migrän, besvärlig depression eller epilepsi. Man kan även tänka sig den behandlingen när interferon givit oacceptabla influensabiverkningar, migränaccentuering eller laboratoriepåverkan med förhöjda levervärden och leukopeni som ej går i regress vid behandlingsuppehåll utan återkommer vid förnyad behandlingsstart. Glatirameracetat är också ett alternativ vid förekomst av neutraliserande antikroppar mot interferon beta. Glatirameracetatbehandling kan fortsätta under graviditet och amning.

Dimetylfumarat är en tablettbehandling och förefaller ha en något högre effekt än injektionsbehandlingarna med numeriskt högre skovreduktion än förstahandsbehandlingarna i icke-jämförande studier. Tvådosförfarande kan öka risken för bristande följsamhet. Risken för allvarliga biverkningar är låg men enstaka PML fall har förekommit och de verkar delvis korrelera till lymfocytopeni som dock inte alls behöver vara uttalad. Tolerabiliteten är relativt god med övergående gastrointestinala biverkningar liksom kosmetisk biverkan i form av "flush". Effekten av **Diroximelfumarat** skall vara likvärdig med **Dimetylfumarat** men risken för främst gastrointestinala biverkningar, och ev. även "flush" är mindre. Då priset för **diroximelfumarat** är snarlikt priset för **dimetylfumarat** kan man vid nyinsättningar även välja diroximelfumarat. Ett problem vid behandling med **dimetylfumarat** och troligen även vid **diroximelfumarat** är att det vid behandlingsbyte ibland kan ta många månader innan lymfocyttalet hämtar sig.

Dimetylfumarat ingår som aktiv substans i två registrerade läkemedel för närvarande, Tecfidera och Skilarence. Skilarence har indikation psoriasis, och marknadsförs i styrkorna 30 och 120 mg. Kostnaden för ett års behandling i dosen 2 tabletter morgon och kväll för Skilarence 120 mg ligger på ca 31600 SEK för närvarande. Förmånskostnaden för Tecfidera i dosen 240 mg, en kapsel morgon och kväll, uppgår till knappt 142000 SEK. Observera att preparaten inte är automatiskt utbytbara på apotek på grund av skillnader i beredningsform och olika formella indikationer. Behandling med Skilarence är möjlig att registrera i MS-registret.

Teriflunomid är en tablettbehandling med liknande effektstorlek som interferonerna och glatirameracetat (Vermersch 2013).

Tolerabiliteten med teriflunomid är bättre än med interferon beta (Vermersch 2013). Övergående gastrointestinala biverkningar föreligger samt kosmetisk biverkan i form av håravfall.

Teriflunomidbehandlingen måste första halvåret följas var fjärde vecka med leverprovtagning. Ett stort problem är att **Teriflunomid** elimineras mycket långsamt (månader till år) och på grund av detta måste en accelererad elimineringsprocedur tillgripas vid biverkningar, behandlingsbyte och inför graviditet. Läkemedlet är teratogent, vilket gör läkemedlet mindre attraktivt vid behandling av kvinnor i fertil ålder. Läkemedlet är cytostatiskt men hittills har man inte noterat utveckling av maligniteter och andra eventuella allvarliga biverkningar.

5 Vaccination

Immunmodulerande behandling kan minska immunförsvaret vid infektion och vaccination. Svenska MS-sällskapet har publicerat ett dokument kring vaccination där man förordar att man kontrollerar patientens immunitet mot olika agens och utför de vaccinationer som behövs innan start av behandling. Dålig effekt av vaccination ses vid pågående sfingosin-1-fostat-modulatorbehandling och sämre effekt ses vid anti-CD20-behandling (sannolikhet för effekt ökar ju längre tid som passerat sedan senaste behandling och främst om B-celler börjat återkomma).

5.1 Covid-19

Immunmodulerande behandling och Covid-19 förlopp.

Patienter med högt funktionsbortfall (EDSS $\geq$ 6) och främst där det kan finnas risk för påverkan på andningsfunktion, har ökad risk för mer aggressivt Covid-19 förlopp. Vi känner sedan tidigare till att anti-CD 20 behandling ökar risken för infektioner (Luna 2020). Studier har visat att anti-CD 20 behandling (rituximab och okrelizumab och man kan misstänka ofatumumab) ökar risken två till tre gånger för mer allvarlig Covid-19 infektion, mortaliteten är dock ej förhöjd. Sex månader efter alemtuzumabbehandling och autolog blodstamcellstransplantation är risken också sannolikt ökad för mer aggressiv Covid-19. Skovbehandling med högdossteroider ökar risken för mer aggressivt Covid-19 förlopp med fem till sex gånger inom 30 dagar efter behandling.

Substans	Ungefärlig årskostnad (kr) per patient	Senaste TLV-beslut/bedömning
Alemtuzumab (Lemtrada)	År 1: 340 000 År 2: 200 000	Hälsoekonomisk bedömning av Lemtrada - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV
Dimetylfumarat (Tecfidera)	140 000	
Diroximelfumarat (Vumerity)	120 000	Vumerity ingår i högkostnadsskyddet - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV
Fingolimod (generika – Gilenya)	2000 – 70 000	Flera utbytbara generika i förmånen .
Interferoner (Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia, Plegridy)	80 000	
Kladribin (Mavenclad)	År 1: 278 000 År 2: 278 000	Mavenclad ingår i högkostnadsskyddet - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV
Natalizumab (Tysabri, Tyruko)	120 000 - 180 000	Ny beredningsform av Tysabri ingår i högkostnadsskyddet - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV Ny biosimilar Tyruko
Ofatumumab (Kesimpta)	180 000	Kesimpta ingår i högkostnadsskyddet med begränsning - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV
Okrelizumab (Ocrevus)	205 000	Ocrevus vid behandling av multipel skleros - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV
Ozanimod (Zeposia)	160 000 OBS! ingår ej i förmån vid MS	ingår inte i högkostnadsskyddet - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
Ponesimod (Ponvory)	123 000	Ponvory ingår i högkostnadsskyddet - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV
Siponimod (Mayzent)	165 000	Mayzent ingår i högkostnadsskyddet med begränsning - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV
Teriflunomid (generika - Aubagio)	2500 – 30 000	Flera utbytbara generika i förmånen.
Rituximab	3 000 – 6 000	

6 Preparatbeskrivningar

6.1 Natalizumab (Tysabri, Tyruko)

Verkningsmekanism:

Natalizumab, humaniserad monoklonal antikropp, binder till adhesionsmolekylen (VLA 4) på lymfocyternas cellyta och blockerar dess bindning till adhesionsmolekylen VCAM-1 på kärlendotel i CNS, varvid migrationen av leukocyter över blodhjärnbarriären hämmas och inflammationen i CNS reduceras.

Effekt:

I AFFIRM studien (randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad, multicenter) (Polman 2006) randomiserades 942 patienter med skovvis förlöpande MS till behandling med natalizumab (Tysabri, 675 patienter) alternativt placebo (315 patienter) under 120 veckor. Cirka 90 % av patienter fullföljde studien, ingen större skillnad i andel patienter som slutade på grund av biverkningar (4-6%). De flesta patienter i studien var behandlingsnaiva och endast några procent av patienterna hade tidigare haft injektionsbehandling.

- Årlig skovfrekvens reducerades med 68 %.
- Kvarstående funktionsbortfallsprogress reducerades med 42 % på 12 veckor.
- Kontrastladdande lesioner på MR reducerades med 92 %, antalet nya eller större T2-lesioner reducerades med 83 % och antalet lågsignalerande förändringar på T1-viktade bilder reducerades med 76 %.
- Andelen sjukdomsfria, definierat som inga skov, inga MR lesioner och ingen funktionsbortfallsprogress vid två år, var 7 % i placebogruppen och 37 % i natalizumabgruppen (Havrdova 2009).

- I en subgruppsanalys av patienter med högaktiv MS, definierat som minst två skov året före behandlingsstart och minst en kontrastladdande lesion på MR vid baslinjen, sågs bättre effekt: årlig skovfrekvens reducerades med 81 %, funktionsbortfallsprogress reducerades med 64 % och god effekt sågs även på MR lesioner (Hutchinson 2009). Frihet från sjukdomsaktivitet sågs hos 27 % på aktiv behandling jämfört med 1,7 % för placebo (Hutchinson 2009 2).

I SENTINEL studien (Rudick 2006) där 582 patienter kombinationsbehandlades med Avonex och placebo och 589 patienter behandlades med Avonex och Tysabri såg man att tillägget med natalizumab reducerade årlig skovfrekvens med 53 %, kontrastladdande lesioner reducerades med 87 % och antalet nya eller större T2 lesioner reducerades med 76 %.

Indikationer:

Monoterapi till vuxna patienter med skovvis MS.

Kontraindikationer:

- Överkänslighet eller neutraliserande antikroppar mot natalizumab.
- Kämt immunbristsyndrom eller annan orsak som nuvarande eller tidigare immunhämmande behandling som ökar risken för opportunistiska infektioner.
- Pågående infektion som påverkar allmäntillståndet.
- Kända aktiva maligniteter.
- JCV antikropsindexvärde på > 0,9, natalizumab skall endast i undantagsfall ges då och endast kortvarigt.
- Graviditet. Fertila kvinnor skall använda pålitligt preventivmedel men natalizumabehandlingen kan sannolikt fortsätta tills kvinnan blivit gravid. Vid aggressiv MS kan man i samråd med patienten ev. tänka sig behandling under graviditet, behandlingsintervallen brukar förlängas till var 6-8:e vecka. För barnet finns då främst risk för hematologiska avvikelser som

trombocytopeni, anemi och leukopeni främst vid behandling i tredje trimestern och för att minska denna risk kan man tänka sig att utsätta natalizumabbehandlingen i vecka 27–30, då patienten har minskad sjukdomsaktivitet till följd av graviditeten. Om behandlingen fortgår hela graviditeten måste barnet förlösas försiktigt som vid blödarsjuka och blodprover måste följas noggrant.

- Amning.

Vaccination

Normala svar efter vaccination förväntas under pågående natalizumabbehandling. Levande vacciner bör inte ges (kan ev. ge aktiv infektion).

Dosering:

Intravenös infusion:

Ges som intravenös infusion (300mg) tidigare med fyra veckors intervall men nu har studier visat att man får fullgod effekt oavsett kroppsvikt och 88% reducerad PML risk (Ryerson 2019) om behandlingen ges var sjätte vecka. Patienterna hade haft behandling med fyra veckors intervall ett års tid tills intervallen förlängdes. Första året skall Tysabri ges med fyra veckors intervall men sedan med sex veckors intervall.

Subkutan injektion:

Subkutan beredning givet var fjärde vecka har visat att farmakokinetik och farmakodynamik är den samma som med intravenös infusion var fjärde vecka. Studie med MR som primär effektvariabel har visat likvärdig effekt mellan de två administrationsformerna. Man tittade också på lägre dos på 150mg och längre behandlingsintervall på 12 veckor och dessa två behandlingssätt gav sämre behandlingseffekt (Plavina 2016).

Tysabri ges som sc injektion, samma dos 300mg var fjärde till sjätte vecka, sex veckors intervall kan efter ett års behandling rekommenderas. Sjukvårdspersonal skall ge två sprutor innehållande vardera 150mg. Fortsatt injektioner kan ske via sjuksköterska på neurologmottagningen men om patienten är stabilt JCV negativ kan patienten själv ta injektionerna hemma efter instruktion av MS sjuksköterska. Patienten får inte förlänga intervallen mellan de subkutana injektionerna utöver sex veckor, om inte mycket speciella omständigheter föreligger. Risk finns för rebound av sjukdomsaktiviteten om behandlingsintervallen närmar sig två månader. SDMT skall testas minst var sjätte månad.

Biverkningar:

- **Infusionsbiverkan** (huvudvärk, trötthet, yrsel, värk i kroppen).
- **Överkänslighetsreaktion**, cirka 5 %, associerat med neutraliserande antikroppar.
- **Godartade infusionsreaktioner** - yrsel, illamående, utslag, huvudvärk, muskelstelhet.
- **Neutraliserande antikroppar (ADA – anti drug antibodies)** – 4–6%, leder till avsaknad av läkemedelseffekt och ökar risken för infusionsbiverkningar samt allergisk reaktion.
- **Leverpåverkan.**
- **Anemi och hemolytisk anemi.**
- **Opportunistiska infektioner** – herpes simplex och herpes zoster infektioner med liten komplikationsrisk för meningovaskulit, retinit eller akut retinal necros, kryptokockinfektion och PML.
- Huvudvärk, yrsel, illamående, artralgi, muskelstelhet, pyrexia, trötthet.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML):

Allmänt drabbas 4 på 1000 pat med Tysabribehandling av PML. Ökad risk för PML vid (Bloomgren 2012):

- Positivitet för anti-JCV-antikroppar i blod (förutsättning för PML), högre indexvärde (resultat av antikroppstiter) ökar risken.
- Tidigare behandling med immunosuppressiva.
- Behandlingstid (efter två års behandlingstid ökar främst risken).
 - Ev. föreligger ökad risk vid lägre kroppsvikt.
 - Ev. föreligger negativ korrelation mellan infusionsintervall och risk att utveckla PML.

Snabb PML diagnostik:

Om en patient utvecklar PML är det prognostiskt avgörande att upptäcka tillståndet så tidigt som möjligt (Dong – Si 2013). Bäst prognos har man sett hos patienter där PML upptäckts presymtomatiskt vid MR kontroll (Blair 2012, Lindå 2012). För att PML diagnosen skall ställas så snabbt som möjligt bör patient och anhöriga vara noggrant informerade om att de måste höra av sig snarast vid nytillkomna eller förvärrade neurologiska symtom och/eller kognitiva/beteende förändringar. Sjuksköterska bör vid varje infusions/injektionstillfälle diskutera med patienten kring eventuella nytillkomna neurologiska och/eller kognitiva/beteendeförändringar. I PML fall med endast kognitiv/beteende störning och/eller språkstörning som PML symtomatologi har prognosen varit sämre, sannolikt till följd av att diagnostiken blivit fördröjd (Clifford 2010). SDMT (kognitivt test) i form av 15 olika varianter skall utföras inför varje infusionstillfälle. När patienter själv ger sig subutana injektioner i hemmet förlorar vi frekvent sjuksköterskekontroll av patienterna samt frekventa SDMT testningar, kommer endast kunna ske var sjätte månad. NL status skall utföras varje halvår av neurolog och MR skall utföras minst årligen men vid förekomst av JCV antikroppar skall MR utföras oftare.

PML risk:

50–60% av MS-populationen har anti-JCV antikroppar (Bosic 2011). Trots att JCV infektionen är en förutsättning för PML kan patienter med negativ serologi utveckla PML (0,1/1000 pat/år) (Bosic 2012), med tanke på en 2,5 % risk för falskt negativt testresultat. De flesta ådrar sig JCV infektionen i barndomen men även i vuxen ålder sker serokonvertering, cirka 2–3% per år (Bloomgren 2012). PML riskstratifiering kan vidare sannolikt bedömas via JCV-index. JCV-index är ett provs optiska densitets värde, som är ett resultat av antikroppstiter. PML patienter har statistiskt signifikant högre index än icke PML patienter, gäller dock för gruppen patienter som inte erhållit immunosuppressiv behandling tidigare (Ticho 2013). Vid indexvärde <0,9 är risken mycket liten för PML och vid index >1,5 är risken mer påtaglig och ju högre indexvärde desto större PML risk (Ticho 2013, Plavina 2013, Bosic 2012, Exteberria 2012, Trampke 2012).

Kumulativ PML risk (95% KI) per 1000 pat:

Natalizum abdosser	Pat som inte	Använt	Immunosu ppressivt läkemedel	Pat som använt immunosu ppressivt
	Antikrop psindex ≤ 0,9	Antikrop psindex >0,9 och ≤ 1,5	Antikropps index > 1,5	läkemedel
0	0	0	0	0
12	0,01 (0- 0,03)	0,06 (0- 0,15)	0,2 (0-0,5)	0,4 (0–1,0)
24	0,06 (0- 0,17)	0,3 (0-0,7)	1,1 (0,4-1,8)	0,8 (0-1,8)
36	0,2 (0-0,6)	1,1 (0,3-2)	3,7 (2,3-5,2)	4,4 (1,5-7,2)
48	0,6 (0-1,6)	3,1 (1,2-5)	10,4 (7,7-13,2)	12,6 (7,2-18,1)
60	1,1 (0-2,8)	5,5 (2,7- 8,3)	18,2 (14,1- 22,4)	21,3 (14,1- 22,3)
72	1,6 (0-4,3)	8,5 (4,8- 12,2)	28,0 (22,0- 34,0)	27,0 (18,4- 39,5)

Ho et al Neurology 2017

Negativ serologi

- behandling sker med mycket låg risk
- nytt anti-JCV antikroppsprov var sjätte månad
- MR årligen

Positiv serologi

- allmänt skall man försöka undvika start av Tysabribehandling
- första 1–1,5 år liten PML risk.
- Främst kring 1,5 år och framåt skall man särskilt överväga risken för PML – väg risken för PML mot risken för aktivering av MS sjukdomen vid byte till annan immunomodulerande behandling. Det är viktigt att patienten är väl informerad och införstådd med risken.
- patient med tidigare immunosuppressiv behandling skall ej få natalizumabbehandling.
- var mycket uppmärksam kliniskt, med SDMT och uppmana patient och anhöriga att vara uppmärksamma på nya eller förvärrade neurologiska symtom och främst kognitiva/beteendestörningar.
- efter första året med natalizumab görs MR tätare utifrån JCV-indexvärde (se nedan), för att upptäcka asymtomatisk PML som har bättre prognos.

Indexvärde <0,9

- fortsatt behandling kan sällsynt ske men nyinsättning endast om andra läkemedel ej bedöms lämpliga.
- testning varje halvår för att se att index ej stiger.
- MR var sjätte månad efter ett års behandling.

Indexvärde 0,9–1,5

- fortsatt behandling kan i undantagsfall ske kortvarigt i samråd med patienten om annan behandling ej bedöms som lämplig, men nyinsättning bör undvikas.
- testning varje halvår för att se att index ej stiger.
- MR var tredje månad efter ett års behandling.

Om högt JCV-indexvärde >1,5

- behandlingen skall utsättas, nyinsättning skall ej ske.
- testning varje halvår av indexvärde.
- MR var tredje månad efter ett års behandling.

Vid övergång från negativt till positivt anti-JCV antikroppstest

- testa om efter 3 mån.
- om lågt indexvärde fortsatt testa om var sjätte månad och behandla enligt ovan.

Byte av behandling:

Efter utsättning finns läkemedlet kvar i blodet och har farmakodynamiska effekter under cirka 12 veckor efter den sista dosen. MS aktiviteten återkommer inom 2–6 månader och då i regel lika aggressivt som före behandlingsstart (Miller 2003, O'Connor 2004, 2011, Calabresi 2007, Vellinga 2008, Killestein 2010, Borriello 2011, Havla 2011, Kaufman 2011, Cohen 2014, Fox 2014). "Rebound" effekt har beskrivits (Tubridy 1999, Vellinga 2008, West 2010, Miravalle 2011, O'Connor 2011, Rinaldi 2012, Sorensen 2014). Denna

”reboundeffekt” kan ses även efter lång tids inflammationsfrihet och i högre åldersgrupper. Vid avslutande av natalizumabbehandling hos progressiv patient utan inflammatorisk aktivitet kan alltså denna ändå återkomma och man skulle kunna tänka sig en eller ett par rituximabbehandlingar för att undvika detta.

Vid avslutande av natalizumabbehandling och byte till annat läkemedel, främst fingolimod, har man sett utveckling av PML (minst 41 fall) upp till sex månader efter avslutad natalizumabbehandling (Fine 2014). Det är därför av stor vikt att upptäcka subklinisk PML med hjälp av MR vid byte till annat preparat. Man bör upprepa MR 3 mån efter avslutande av natalizumabbehandling (Wattjes, 2014).

Byte från natalizumab:

- Till interferon beta, glatirameracetat, dimetylfumarat och diroximelfumarat, fingolimod, siponimod, ponesimod, ozanimod, anti-CD20 terapi eller teriflunomid - om ej leukopeni eller leverpåverkan föreligger räcker det att man avvaktar fyra veckor efter senaste natalizumabbehandlingen. MR hjärna skall utföras efter tre månader för att upptäcka ev. PML utveckling.
- Inför alemtuzumab och HSCT behandling bör man avvakta 4–8 veckor efter senaste natalizumabbehandlingen, om JCV antikroppsnegativ kan bytet sannolikt ske i nedre intervallet. Risken för allvarliga biverkningar bör vägas in mot den ökade risken för sjukdomsaktivitet. Dessa behandlingar har en mycket långvarig och potent immunmodulerande effekt och om patienten skulle utveckla PML blir prognosen mycket sämre. Eventuellt kan man tänka sig att ge en inf Solu-Medrol 1g i tre dagar i mitten av detta uppehåll för att minska risken för sjukdomsgenombrott och en MR utförd precis före start av efterföljande behandling bör ha uteslutit begynnande PML och förnyad MR skall sedan utföras tre månader efter behandlingsstart.

- Till kladribin: två månaders "wash-out" samt uteslutande av subklinisk PML på MR och förnyad MR 3 månader efter behandlingsstart.

Byte till natalizumab: se varje enskilt preparat.

Monitorering/Uppföljning:

- Före behandlingsstart bör antalet vita blodkroppar och differentialräkning vara normala. Hb, vita, trombocyter, differentialräkning, CRP och leverstatus tas inför de tre första.
- behandlingarna och sedan varje halvår.
- Neutraliserande antikroppar (NAB:ar) tas endast vid behov (misstänkt överkänslighet, andra svåra infusionsrelaterade biverkningar, misstänkt behandlingssvikt).
- Testning av anti-JCV antikroppar (inklusive indexvärde) minst varje halvår.
- Kognitiv test med Symbol Digit Modalities Test (SDMT) före behandlingsstart och sedan inför varje behandling, endast halvårsvis om patienten är JCV negativ och ger sig Tysabri sc i hemmet.
- Skov rapportering/bedömning: kontinuerligt i samband med varje infusionstillfälle av MS sjuksköterska med god kontinuitet, endast halvårsvis om patienten är JCV negativ och ger sig Tysabri sc i hemmet men patienten skall förstås höra av sig tidigare vid skovmisstanke.
- Läkarpbesök före behandlingsstart och sedan var 6:e till 12:e månad med neurostatus och EDSS.
- MR före behandlingsstart och årligen och vid anti-JCV antikroppar tätare MR kontroller enligt ovan, vid nyinsättning tätare.

Biosimilar natalizumab Tyruko

2024 har natalizumab biosimilaren Tyruko godkänts. Godkännandet baseras på resultaten från en fas 3 randomiserad aktiv kontroll studie på 264 patienter med så kallad cross-over design. I denna får patienterna antingen Tysabri eller Tyruko i 24 veckor, därefter byter patienterna till det andra läkemedlet. Det sågs inga signifikanta skillnader beträffande effekt, säkerhet eller immunogenicitet.

I studien ses mycket höga nivåer av neutraliserande antikroppar på 66–79%, dock i båda behandlingsgrupperna pga. mer sensitiv analysmetod. Det är oklart vid vilken nivå av antikroppar som läkemedelseffekten försvinner, och läkemedlet måste sättas ut. JCV antikroppar skall också mätas på annat håll än på Unilabs i Köpenhamn med en annan metod. Resultaten från denna är inte helt jämförbara med tidigare JCV-index från Unilabs.

Tyruko finns inte som subkutan beredning, vilket gör att patienterna åter måste komma till sjukhus för behandling i de fall det rör sig om JCV-negativa patienter där man bedömt att det är säkert för dem att själv administrera behandlingen. I de fall patienten får sina subkutana injektioner på sjukhuset, måste de stanna längre med ett något större arbetsbortfall. Intravenös administrering kommer också ta mer sjuksköterskeresurser i anspråk än subkutan Tysabri. Läkemedlet är dock lite billigare än Tysabri, cirka 24 000 SEK/år jämfört med subkutan Tysabri (aktuellt pris feb 2025) på rekvisition. Tysabri för subkutan beredning förskrivet på recept kostar cirka 57 000 SEK mer per år än Tyruko. Svenska MS-sällskapet jämför Tyruko med Tysabri i sina senaste rekommendationer (2024-11-18), och byte till biosimilar rekommenderas därför för patienter som tidigare behandlats med Tysabri i intravenös beredning.

6.2 Fingolimod (Gilenya)

Verkningsmekanism:

Fingolimod, sfingosin 1-fosfatreceptormodulator, verkar som antagonist på S1P-receptorer på lymfocyter och blockerar lymfocyternas förmåga att lämna lymfkörtlarna (Mandala 2002, Matloubian 2004). Denna omfördelning av lymfocyter minskar infiltrationen av patogena lymfocyter till CNS. Vissa data talar även för att fingolimod kan minska neurodegeneration (Mizugishi 2005).

Effekt:

I FREEDOMS studien (randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad, parallellgrupps multicenter studie) (Kappos 2010) randomiserades 1272 patienter till behandling med placebo, 0,5mg fingolimod samt 1,25mg fingolimod i 24 mån. 89% av patienterna fullföljde studien och något fler avslutade på grund av biverkningar i högdosgruppen (6%) jämfört med lågdosgrupp och placebo (2%). Knappt 60 % var behandlingsnaiva och majoriteten av de övriga hade tidigare interferon betabehandling.

Jämfört med placebo visade fingolimod över 2 år:

- Reducerad årlig skovfrekvens med 54 % (0,5mg) och 60 % (1,25mg).
- Reducerad MR inflammatorisk aktivitet på 74–82%.
- Reducerad risk för funktionsbortfallsprogress efter 2 år var 30 % (0,5mg) och 32 % (1,25mg).
- Reducerad hjärnvolymförlust med 32 % (0,5mg) och 36 % (1,25mg).
- Ingen skillnad i effekt mellan de som var behandlingsnaiva och som hade tidigare behandling.

I TRANSFORMS studien (randomiserad, dubbel-blind, dubbel-dummy, aktiv-kontroll, parallellgrupps, multicenterstudie) (Cohen 2010) randomiserades 1292 patienter till behandling med Avonex, 0,5mg fingolimod och 1,25mg fingolimod i 12 mån. 89% av patienterna fullföljde studien och 6% i högdosgrupp avslutade till följd av

biverkningar och i de två övriga grupperna skedde avslut till följd av biverkningar hos 2% av patienterna. Knappt 45 % av patienterna var behandlingsnaiva och de övriga hade huvudsakligen injicerat förstahandsbehandlingar.

Fingolimod visar överlägsenhet över Avonex vid 12 mån:

- Minskad årlig skovfrekvens med 52 % (0,5mg) och 38 % (1,25mg) jämfört med Avonex.
- Ingen skillnad beträffande funktionsbortfall.
- Minskat antal nya eller större T2 lesioner med 35 % (0,5mg) och 43 % (1,25mg) jämfört med Avonex.
- Minskat antal kontrastladdande lesioner med 55 % (0,5mg) och 73 % (1,25mg) jämfört med Avonex.
- Cerebral volymreduktion var -0,45 % för Avonex och -0,31 % för 0,5mg fingolimod och -0,30 för 1,25mg fingolimod, signifikant skillnad för båda jämförelser.

I FREEDOMS II studien (randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad fas III studie) (Calabresi 2014) randomiserades 1083 patienter till placebo, fingolimod 1,25mg och fingolimod 0,5mg. 0,5mg fingolimod reducerade skovfrekvensen på två år jämfört med placebo med 48 %. Ingen skillnad sågs beträffande funktionsbortfallsutveckling.

Indikationer:

Monoterapi till vuxna patienter med skovvis MS.

Kontraindikationer:

- Överkänslighet mot fingolimod eller mot något hjälpämne.
- Kämt immunbristsyndrom och patienter med nedsatt immunförsvar till följd av nuvarande eller tidigare behandling.
- Inom tre månader efter vaccination med levande vaccin.
- Svåra aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner (hepatit, tuberkulos).
- Kända aktiva maligniteter.
- Gravyt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C).
- Instabil kranskärlssjukdom, symptomatiska arytmier/AV block, hjärtsvikt.
- Graviditet - Djurstudier har påvisat reproduktionstoxikologiska effekter, främst hjärtskärlmissbildningar. Även hos människa har missbildningar noterats, dubblerad risk för allvarliga missbildningar. (hjärtkärlmissbildningar, njurpatologi och muskuloskeletala abnormiteter). Fertila kvinnor skall använda pålitligt preventivmedel t.o.m. två månader efter senaste dos.
- Amning

Vaccination

Dålig effekt av vaccination under pågående behandling. Levande vaccin får ej ges.

Dosering:

Kapsel Gilenya 0,5mg en gång per dag.

Biverkningar:

Hjärta

Vid behandlingsstart framkallar fingolimod en övergående sänkning av hjärtfrekvensen (1–3%) med sänkning av 8–12 slag (Schmouder 2006) och kan även vara förenad med fördröjd atrioventrikulär överledning (<1%). Överledningsavvikelse är typiskt övergående och asymtomatiska. Arytmier och dödsfall har noterats i samband med fingolimodbehandling (Schmouder 2006, Schmouder 2011, Espinosa 2011). Fingolimod rekommenderas ej till patient med hjärtpåverkan/sjukdom och/eller patient som tar antiarytmika eller läkemedel som sänker hjärtfrekvensen. Man skall vara försiktig med att behandla patienter som har tillstånd eller läkemedelsbehandling som kan öka risken för hjärtsjukdom. Kontinuerlig EKG-övervakning skall ske minst de följande 6 timmarna efter första fingolimoddos, en del sjukhus väljer att ha patienterna inneliggande för EKG-övervakning det första behandlingsdygnet.

Effekter på blodtrycket

Blodtrycket skall regelbundet kontrolleras då blodtrycket i genomsnitt stigit 2-3mm Hg i kliniska studier.

Infektioner

Verkningsmekanismen för läkemedlet leder till lymfopeni. Ingen generell ökning av infektioner har påvisats men infektioner i nedre luftvägarna, främst bronkit och i mindre utsträckning pneumoni, var vanligare hos fingolimodbehandlade patienter. Herpesinfektioner är något mer vanliga och två fall av herpesinfektion med dödlig utgång inträffade vid den högre dosen 1,25 mg. Vid avsaknad av antikroppar mot varicella zoster skall vaccination utföras före behandlingsstart. Kryptokock- och HPV-infektioner är också något överrepresenterade hos fingolimodbehandlade patienter. 2023 finns 61 (incidens 0,05/1000 patienter) rapporterade PML fall vid fingolimodbehandling och man måste göra en snar MR vid tillkomst av nya neurologiska symtom, särskilt vid kognitiva symtom eller personlighetsförändring.

Innan behandlingen startas skall blodstatus med differentialräkning vara normalt och sedan följs det regelbundet och vid absolutantal lymfocyter $<0,2 \times 10^9/l$ skall behandlingen avbrytas. Vid svår aktiv infektion skall fingolimod behandling ej startas och vid svår allvarlig infektion som kan bli långvarig behöver fingolimodbehandlingen utsättas.

Leverfunktion

Förhöjda levervärden kan ses och uppkommer främst inom de första 3–4 behandlingsmånaderna. Serumtransaminasnivåerna återgår i regel till normalvärden inom ca 2 mån efter utsättning av fingolimod. Enstaka fall av leversvikt som krävt levertransplantation har rapporterats. Andra fall av kliniskt signifikant leverskada har också rapporterats. Leverskadan kan uppkomma så tidigt som 10 dagar efter första dosen och har även noterats efter långvarig behandling. Leverstatus inklusive bilirubin skall följas regelbundet och om transaminaser stiger över 3x ULN men mindre än 5x ULN skall tätare kontroller ske och om transaminaserna stiger till minst 5x ULN eller minst 3x ULN med samtidig stegrin av bilirubin skall fingolimod utsättas. Vid leverdysfunktionssymtom och förhöjda leverenzymmer skall fingolimod också utsättas.

Makulaödem

Makulaödem med eller utan synsymtom har rapporterats hos 0,4 % av patienterna och uppträder vanligen under de första 3–4 behandlingsmånaderna. Patienter med fingolimod skall genomgå oftalmologisk bedömning 3–4 månader efter behandlingsstart och därefter vid behov. Patienter som tidigare haft uveit och patienter med diabetes mellitus löper ökad risk och skall även genomgå oftalmologisk bedömning före behandlingsstart och följas mer regelbundet.

Malignitet

Några fall av cancer (främst hudcancer med basalcellscancer) har rapporterats under kliniska prövningar men poolade säkerhetsuppgifter avseende incidens för cancer i fas 2 och 3 studier och extensionsstudier visar ingen klar signal för maligniteter, lätt förhöjd incidens av basalcellscarcinom för 0,5mg dock (Cohen 2012).

EMA har dock 2015 rapporterat att det finns 151 fall inrapporterade med basalcellscancer vid fingolimodbehandling. Inspektion av hud rekommenderas före start av fingolimodbehandling och därefter årligen. Lymfomfall har rapporterats hos patienter som behandlats med fingolimod.

Effekter på andningen

Små effekter på lungkapacitet kan ses och särskild försiktighet ska iakttagas för patienter med allvarlig respiratorisk sjukdom, lungfibros eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

Hemofagocyterande syndrom

Två fall med hemofagocyterande syndrom har rapporterats i samband med infektion hos fingolimodbehandlade patienter. Tillståndet ger feber, asteni, dyspne, adenopati, hepatosplenomegali, hematom till följd av trombocytopeni, icterus till följd av leverpåverkan, hyponatremi samt neurologiska symtom.

- **Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom** har setts vid högre dos i behandlingsstudie och ett rapporterat fall finns från Sverige (Lindå 2015).
- Vissa fall av **tromboembolism** och **hemolytisk anemi** har noterats (Lysandropoulos 2013).

Återkomst av tidigare sjukdomsaktivitet och till och med "rebound" ibland med **tumefaktiva MS lesioner** (stora mer cortexnära ofta kontrastladdande lesioner med omgivande ödem) har noterats vid utsättning av fingolimodbehandling utan ersättning av annan immunmodulerande behandling eller vid lång "wash-out" (över 4–6 veckor).

Byte av behandling:

Det behövs ett 6 veckors intervall utan behandling, baserat på halveringstid, för att rensa fingolimod från cirkulationen.

Lymfocyttalen återgår gradvis till normala värden inom 1–2 månader efter behandlingsavbrott.

Byte från fingolimod:

- Byte till interferon beta, glatirameracetat eller dimetylfumarat och diroximelfumarat kan ske direkt om ej leukopeni (normaliserade värden av lymfocytpopulationer) eller leverpåverkan föreligger.
- Byte till natalizumab eller teriflunomid kräver att leukocyt- och lymfocytantalet har normaliserats innan byte sker och oavsett bör 4 veckor ha förflutit innan byte sker. Risken för allvarliga infektioner vid en kombinerad immunhämning av de båda preparaten bör vägas mot den ökade risken för skov i MS-sjukdomen vid behandlingsbyte.
- Inför anti CD 20 terapi och alemtuzumabbehandling bör man tänka på att man kan få bristande lys av lymfocyter då de kan finnas kvar i lymfkörtlarna och överbryggning med några natalizumabinfusioner kan vara att föredra före behandlingsbytet
- Byte till cladribin kan ske efter två till tre månader om normal differentialräkning föreligger.
- Inför autolog blodstamcellstransplantation får man avvakta 6-8 veckor efter senaste fingolimodbehandlingen och normaliserade värden av lymfocytpopulationer skall föreligga, eventuellt kan man tänka sig att ge infusion Solu-Medrol i tre dagar i mitten av uppehållet för att minska risken för sjukdomsgenombrott.

Byte till fingolimod: se varje enskilt preparat.

Behandlingsstopp:

Om patient missar en dos de första två behandlingsveckorna, om behandlingen avbryts mer än 7 dagar under vecka tre och fyra av

behandlingen eller om behandlingen avbryts i mer än 2 veckor efter en månads behandling, kan effekterna på hjärtfrekvens och atrioventrikulär överledning återkomma när fingolimod sätts in på nytt och samma försiktighetsåtgärder som vid behandlingsstart ska tillämpas.

Monitorering/Uppföljning:

- Kontroll av antikroppar mot varicella zoster skall ske och vid avsaknad av immunitet bör vaccinering genomföras före initiering av fingolimodbehandling,
- Ta noggrann anamnes avseende eventuell hjärtsjukdom och hereditet samt medicinering.
- EKG före och hjärtövervakning minst 6 timmar i samband med insättning.
- Graviditetstest.
- Blodstatus med differentialräkning och leverstatus före, efter en, tre, sex, nio och 12 månader och därefter fortsatt var tredje månad.
- Ögonkontroll för att utesluta makulaödem efter 3 månaders behandling, mer frekvent vid diabetes eller tidigare uveit.
- Blodtryckskontroll före och sedan var 6:e månad.
- Hudinspektion före och årligen.
- Läkarbesök med neurostatus och EDSS var 6:e till 12:e månad (besök hos MS sjuksköterska bör ske mellan läkarbesöken), tidigare vid behov.
- MR årligen, tidigare vid behov, vid nyinsättning tätare.

6.3 Siponimod (Mayzent)

Verkningsmekanism:

Selektiv modulerare av sfingosin-1-fosfat (S1P) receptorer S1P1 och S1P5. Den funktionella antagonismen av S1P1 minskar utflödet av lymfocyter från lymfoida vävnader och minskar recirkulation av perifera T-lymfocyter till centrala nervsystemet och begränsar inflammation. Jämfört med fingolimod är halveringstiden kortare och siponimod binder ej till S1P3 receptorn, vilket minskar kardiell påverkan. Siponimod passerar blod-hjärn-barriären och prekliniska studier har föreslagit att det kan hindra synaptisk neurodegeneration och underlätta remyelinisering i CNS via direkt inbindning till S1P-receptorer på oligodendrocyter, astrocyter och mikroglia.

Effekt:

I en fas II dosfinnande studie på skovvist förlöpande MS patienter visades att 2mg siponimod minskade aktiva cerebrala MR-lesioner och skovfrekvens. Fas III, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, händelsedrivna studie **EXPAND** (Exploring the efficacy and safety of siponimod in PATients with secoNDary progressive multiple sclerosis) (Kappos 2018) randomiserade 1651 patienter (18–60 år) med sekundär progressiv MS (EDSS 3,0–6,5) och dokumenterad progression de senaste två åren utan förekomst av skov senaste tre månaderna. Randomisering 2:1 med siponimod 2mg dagligen eller placebo, upptitrering 6 dagar.

1105 patienter erhöll siponimod och 546 placebo.

Baslinjekarakteristika var lika i behandlingsgrupperna med medianålder på 49 år, sjukdomsduration 12 år, konvertering till SPMS tre år tidigare. EDSS medianvärde 6,0. Knappt 80% hade ej haft något skov året före behandlingsstart och 63% hade inte haft skov de närmaste två åren före. 21% av patienterna hade kontrastladdande lesioner på T1-viktade MR-bilder. 78% hade tidigare haft immunmodulerande behandling. Mediantiden för patienter i studien var 21 månader.

Primärt utfall med tre månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning (CDP), definierat som ökning av EDSS från behandlingsstart på minst 1 (0,5 för patienter vars EDSS vid behandlingsstart $\geq 5,5$), sågs hos 288/1096 patienter (26%) i siponimod- och 173/545 patienter (32%) i placebogrupperna, 21% riskreduktion ($p=0,013$). Hos siponimidbehandlade patienter med aktiv inflammatorisk sjukdom (subgrupp på 779 patienter med skov under två år före studiestart och/eller kontrastladdande **MR** lesioner på T1-viktade bilder) var riskreduktionen 31% och i gruppen utan inflammatorisk aktivitet på 827 patienter (ej skov och/eller kontrastladdande lesioner) var reduktionen endast 7% jämfört med placebo.

Risk för 6 månaders CDP reducerades med 26% med siponimodbehandling ($p=0,0058$), i subgruppen med inflammatorisk aktivitet var reduktionen 37% och i subgruppen utan inflammatorisk aktivitet 13%. Årlig skovfrekvens minskade med behandling med 55% ($p < 0,0001$) och tid till första konfirmerat skov reducerades med 46% ($p < 0,0001$).

Siponimod reducerade kontrastförstärkta lesioner på T1-viktade MR bilder med 86% och nya/större lesioner på T2-viktade MR bilder med 81%. Reduktion av cerebral atrofiutveckling sågs. Däremot observerade man ingen effekt på ambulation mätt med 25-fots gångtest, som utgjorde ett huvudsakligt sekundärt utfall. Ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna sågs heller vid patientrapporterad "Multiple Sclerosis Walking Scale". Andelen patienter med minst 4 poängs försämring på det kognitiva testet Symbol Digit Modality test (SDMT) minskade dock med 25%.

Indikation:

Mayzent är avsett för behandling av vuxna patienter med sekundärprogressiv multipel skleros (SPMS) med aktiv sjukdom som visar sig genom skov eller bilddiagnostiska fynd på inflammatorisk aktivitet (kontrastladdande lesioner eller tillkomst av två eller flera nya lesioner på T2-viktade MR bilder vid upprepad MR undersökning). Höga neurofilamentnivåer talar även för inflammatorisk aktivitet och behandlingsindikation.

TLV

TLV har dock beslutat att läkemedlet endast ingår i läkemedelsförmånen och subventioneras när behandling med rituximab inte är lämpligt.

Kontraindikation och försiktighet:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller för jordnötter, soja eller mot något hjälpämne i läkemedlet.
- Immunbristsyndrom inklusive behandling med immunhämmande läkemedel.
- Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) eller kryptokockmeningit i anamnesen.
- Aktiva maligniteter.
- Allvarligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh-klass C).
- Patienter som under de senaste 6 månaderna haft hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, stroke/TIA, dekompenenserad hjärtsvikt (som kräver sjukhusvård) eller New York Heart Association (NYHA) klass III-/IV-hjärtsvikt.
- Patienter med tidigare atrioventrikulärt block (AV-block) grad II/Mobitz typ II eller AV-blockgrad III eller sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrom), såvida patienten inte har pacemaker.
- Patienter med bradykardi, återkommande synkope, läkemedel som sänker hjärtfrekvensen, svåra arrytmier som kräver behandling, QT-förlängning. Var god se ovan biverkningar och bradyarytmi.
- Okontrollerad hypertoni.

- Allvarlig obehandlad sömnapne.
- Patienter homozygota för genotyp CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (långsamma metaboliserare).
- Under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder effektiv preventivmetod, behandlingen skall avslutas 10 dagar innan försök till konception. Patienten måste informeras om den allvarliga risk för fostret som siponimodbehandling kan utgöra. Sfingosin 1-fosfatreceptorn är involverad i vaskulärbildning under embryogenes och djurstudier har visat teratogenicitet.
- Amning

Vaccination:

Levande försvagade vaccinationer får ej ges under pågående siponimodbehandling och inte heller de närmaste fyra veckorna efter avslutad behandling. Vaccination kan ha sämre effekt om de ges under pågående siponimodbehandling – behandlingsavbrott en vecka före planerad vaccination och fyra veckor efter vaccination är att rekommendera. Om patienten inte har positiv varicella zosterologi skall vaccination ske innan behandlingsstart, behandlingen kan starta fyra veckor efter avslutad vaccination.

Dosering:

Siponimod metaboliseras i stor omfattning av cytokrom P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) och i mindre utsträckning av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%). CYP2C9 är polymorft och genotypen påverkar i vilken omfattning respektive oxidativ metaboliseringsväg står för den totala elimineringen. Dosering skall ske utifrån genotyp med bestämning av CYP2C9-metaboliseringsstatus.

CYP2C9*3*3 genotyp (0,3–0,4% av befolkningen) ska inte behandlas med siponimod (kraftigt förhöjda siponimodkoncentrationer ses på grund av långsam metabolisering).

CYP2C9*2*3 genotyp (1,4–1,7% av befolkningen) och **CYP2C9*1*3-genotyp** (9-12% av befolkningen) skall ha 1mg siponimod som underhållsdos.

Övriga CYP2CD9-genotyper skall ha 2mg som underhållsdos.

Ges en gång dagligen och dosen skall titreras upp under 6 dagar, upptrappningsförpackning finns.

Upptitrering för att uppnå underhållsdos:

Titring	Titreringsdos	Titreringsregim	Dos
Dag 1	0,25mg	1x0,25mg	TITRERING
Dag 2	0,25mg	1x0,25mg	
Dag 3	0,5mg	2x0,25mg	
Dag 4	0,75mg	3x0,25mg	
Dag 5	1,25mg	5x0,25mg	
Dag 6 och framöver	2mg	1x2mg eller 4x0,25mg vid olämplig CYP2C9-genotyp	UNDERHÅLL

Missad dos under initiering av behandling:

Vid missad titreringsdos måste upptitreringen starta om på nytt.

Missad dos efter dag 6:

Vid missad dos skall ordinarie dos tas vid nästa planerad tidpunkt.

Återinsättning av underhållsbehandling efter behandlingsavbrott:

Vid avbrott i ≥ 4 dagar i följd måste siponimodbehandlingen påbörjas på nytt med upptitrering.

Biverkningar:

Lymfopeni och infektionsrisk:

Dosberoende minskning av antalet perifera lymfocyter till 20–30% av utgångsvärdet ses. Vid utsättning återgår lymfocytvärden till normala inom 10 dagar, viss kvarstående effekt kan ses upp till 3–4 veckor.

Fullständig blodstatus skall tas innan insättning och skall följas. Vid bekräftat absolut lymfocytantal på $<0,2 \times 10^9/L$ (2,7% i siponomid- och 0,2% i placebogrupper), skall dosen sänkas till 1mg, vid ursprunglig dos 1mg skall behandlingen vara utsatt tills lymfocytvärdet stigit till $0,6 \times 10^9/L$. Behandling skall ej startas under pågående allvarlig infektion och vid pågående behandling kan allvarlig infektion eventuellt föranleda behandlingsuppehåll.

I fas III studien sågs ingen ökning av infektioner i allmänhet men en ökad frekvens av herpes zoster-reakivering i siponimodgruppen (2%) (ett fall herpes zoster meningit) jämfört med i placebogrupper (1%) rapporterades. Patienten måste ha immunitet mot varicella zoster innan siponimodbehandling startas. En patient med kryptokockmeningit sågs och har även rapporterats vid fingolimodbehandling. PML har ej observerats vid siponimodbehandling, men däremot vid fingolimodbehandling.

Makulaödem:

Makulaödem rapporterades hos 1,8% siponomidbehandlade patienter och 0,2% placebobehandlade patienter i fas III studien.

Makulaödemet uppkommer i regel de 3–4 första behandlingsmånaderna och 3–4 månader efter behandlingsstart skall oftalmologisk undersökning utföras. Patienter med högre risk för makulaödem (diabetes mellitus, uveit och/eller retinasjukdom) skall undersökas av oftalmolog före insättning av behandling och sedan med jämna mellanrum. I majoriteten av fallen är maculaödemet reversibelt vid utsättning av läkemedlet.

Bradyarytmi:

Vid insättning av siponimod ses en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och upptitreringen av dosen minskar detta. Pulsen sänks mest insättningsdagen och de första 6 timmarna efter dosen, i genomsnitt 5–6 slag per minut. De följande dagarna är pulsreduktionen mindre uttalad och efter dag 6 ökar pulsen igen och har återgått kring dag 10. Bradykardi rapporterades hos 6,2% av patienterna med siponimodbehandling och 3,1% av patienterna med placebobehandling i studien. Tillfällig fördröjning av den atrioventrikulära avledningen i form av AV-block grad I och AV-block grad II (vanligen Mobitz typ I) observerades hos 1,7% vid behandlingsstart hos siponimodpatienterna och 0,7% hos placebopatienterna. Tillstånden är i regel asymtomatiska men vid behov kan atropin eller isoprenalin ges parenteralt.

Siponimod skall ej ges till pat med:

- Symtomatisk bradykardi eller återkommande synkope i anamnesen
- Okontrollerad hypertoni
- Allvarlig obehandlad sömnapne
- Patienter med tidigare atrioventrikulärt block (AV-block) grad II/Mobitz typ II eller AV-block grad III eller sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrom), såvida patienten inte har pacemaker.
- Arrytmier som kräver behandling med antiarytmika av klass Ia (ex kinidin, prokainamid) eller klass III (ex amiodaron, sotalol).
- Förlängt QT-intervall ($QT_c > 500\text{ms}$) spontant eller vid behandling med QT-förlängande läkemedel med kända arrytmogena egenskaper.
- Behandling med kalciumkanalblockerare som sänker hjärtfrekvensen (ex verapamil, diltiazem) eller andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (ex ivabradin eller digoxin).
- Vilopuls < 50 per minut vid betablockadbehandling. Kan hanteras genom utsättning tillfälligt tills pulsen > 50 per minut och då insättning av siponimod och när patienten är uppe i underhållsdos kan betablockaden återinsättas.

Vid siponimodinsättning hos patienter med hjärtproblem skall kardiell övervakning ske under sex timmar efter att den första dosen siponimod givits. Detta gäller patienter med:

- Sinusbradykardi (puls <55/minut)
- Tidigare första eller andra gradens (Mobitz typ I) AV-block
- Tidigare hjärtinfarkt
- Tidigare hjärtsvikt (patienter med NYHA-klass I och II)

Blodtryck och puls skall kontrolleras varje timme och EKG skall tas före behandling samt i slutet av observationsperioden. Om bradyarytmi eller överledningsrelaterade symtom uppkommer eller QTC $\geq$ 500ms, skall åtgärd insättas och observation skall ske tills återgång till det normala. Vid behov av farmakologisk behandling (atropin eller isoprenalin) rekommenderas att patienten blir inlagd över natten och att 6-timmarsövervakning även sker efter andra dosen. Om hjärtfrekvensen vid den 6 timmar långa övervakningsperiodens slut är den lägsta sedan den första dosen givits måste övervakningen förlängas minst två timmar och tills hjärtfrekvensen ökar.

Leverfunktion:

Aktuellt leverstatus skall finnas innan behandlingsstart och levervärden skall följas. I fas III studien observerades transaminaser (främst ALAT) tre gånger det övre normalvärdet hos 5,6% av patienterna på siponimod och 1,5% av patienterna på placebo. Siponimid utsattes hos 1% av patienterna (3-faldig ökning av transaminaser tillsammans med symtom på leverpåverkan eller > 5-faldig ökning av transaminaser). Försiktighet med insättning av siponimod vid leversjukdom skall iakttas.

Kutana neoplasier:

Basalcellscancer är den i studien mest rapporterade tumörformen, ingen överrepresentation i siponimodgruppen dock. Andra maligna hudtumörer, inklusive melanom, har rapporterats vid såväl spinomid- som fingolimodbehandling.

Patienter skall vara försiktiga med solexponering utan solskydd och får inte behandlas med fototerapi (UV-B-strålning, PUVA-fotokemoterapi).

Blodtryckshöjning:

Siponimod ökar det systoliska (3mm Hg) och diastoliska blodtrycket (1,2 mmHg). Hypertoni rapporterades i fas III studien hos 12,6% av siponimidbehandlade patienter och 9% av placebobebehandlade patienter. Blodtrycket skall kontrolleras under behandlingen.

Krampanfall:

Krampanfall rapporterades hos 1,7% av patienterna med siponimodbehandling och 0,4% med placebobehandling i fas III studien.

Lungfunktion:

Små sänkningar av forcerad expiratorisk volm och lungdiffusionskapacitet har observerats men har ej bedömts leda till kliniskt signifikanta biverkningar, förutom möjligen hos patienter med tidigare ex obstruktiv lungsjukdom.

Byte från siponimod:

Läkemedlet finns kvar i blodet upp till 10 dagar efter avslutad behandling (hos 90% av patienterna i fas III studien sågs normalt lymfocytantal efter 10 dagar utan behandling), men kvarstående farmakodynamiska effekter kan ses upp till 3–4 veckor efter avslutad behandling. Sällsynta fall med reboundaktivitet efter utsättning av fingolimod har observerats och den risken kan eventuellt även föreligga efter avslutande av siponimodbehandling. Vid byte från siponimod får risk för sjukdomsaktivitet vägas mot risken för biverkningar med alltför kraftig immunosuppression. Vid bristande effekt bör wash-out tiden minimeras eller helt utebli, medan en längre wash-out är acceptabel vid byte pga. biverkningar.

Vid byte till interferon beta, glatirameracetat eller dimetylfumarat eller diroximelfumarat kan byte ske direkt såvida inte påverkan finns på differentialräkning av leukocyter eller leverpåverkan. När det gäller natalizumab, cladribin, anti-CD20 terapi, alemtuzumab och autolog blodstamcellstransplantation kan bytet ske efter 10 dagar om även här normal differentialräkning av leukocyter ses. När det gäller byte till celldepleterande behandling (anti-B-cellsterapi och cladribin) kan de finnas risk för bristande lys av lymfocyter då de kan finnas kvar i lymfkörtlar, ev. överbryggande behandling med natalizumab kan bli aktuell.

Byte till siponimod: Se varje enskilt preparat.

Monitorering och uppföljning:

- Analys av patientens CYP2C9-genotyp i ett DNA-prov erhållet från blod eller saliv för att kunna fastställa underhållsdos av Mayzent
- Varicella zoster serologi skall vara positiv, annars måste vaccination ske och därefter 4 veckors avvaktande tills behandling kan insättas
- Fullständigt blodstatus före behandlingsstart och sedan med jämna mellanrum
- Leverstatus före insättning och uppföljning med jämna mellanrum
- Negativt graviditetstest
- Kontrollera vitala funktioner samt ta baslinje-EKG om patienten tidigare haft sinusbradykardi (hjärtfrekvens <55/min), första eller andra gradens AV-block, hjärtinfarkt eller hjärtsvikt, var god se ovan biverkningar och bradyarrytmi.
- Oftalmologisk undersökning efter 3–4 månaders behandling och före behandlingsstart vid förekomst av diabetes mellitus, uveit eller retinasjukdom och sedan med jämna mellanrum om dessa riskfaktorer föreligger.
- Blodtrycket skall regelbundet kontrolleras
- Hudinspektion årligen

- Läkarpbesök med neurostatus och EDSS var 6:e till 12:e månad (besök hos MS sjuksköterska bör ske mellan läkarpbesöken), tidigare vid behov.
- MR årligen, tidigare vid behov, vid nyinsättning tätare.

6.4 Ponesimod (Ponvory)

Verkningsmekanism:

Ponesimod är en selektiv (vilket minskar risken för kardiella biverkningar) sfingosin 1 fosfat (S1P) receptor 1 modulator utan aktiva metaboliter och begränsade interaktioner. Ponesimod blockerar lymfocyternas möjlighet att lämna lymfkörtlarna och därmed reduceras antalet lymfocyter i perifert blod snabbt och dosberoende. Detta leder till minskad migrering av lymfocyter till centrala nervsystemet. Dess snabba eliminering och reversibilitet på lymfocytteffekten ger åter snabbt normalt immunsystem, vilket är en fördel i samband med allvarliga infektioner, vaccinationer och graviditetsplanering.

Klinisk effekt och säkerhet:

Fas 3-studien OPTIMUM (the Oral Ponesimod Versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis) var en multicenter, dubbelblind, aktivt kontrollerad superioritetsstudie med parallella grupper med 1133 patienter med skovvis förlöpande MS som randomiserades till behandling med ponesimod (567 patienter) eller teriflunomid (566 patienter) under 108 veckor, två ponesimodpatienter erhöll aldrig behandling (Kappos 2021). Patienterna skulle vara mellan 18 och 55 år, ha skovvist förlöpande MS eller sekundär progressiv MS med överlagrade skov, EDSS mellan 0 och 5,5, ha haft minst ett skov senaste året eller två skov senaste två åren eller minst en kontrastuppladdande lesion i hjärnan senaste 6 månaderna eller vid baslinjen.

Av de 1131 patienterna fullföljde 83,1% av pat med ponesimod och 83,6% av pat med teriflunomid hela studien. Färre slutade i ponesimodgruppen pga. behandlingssvikt, 1,9% jämfört med 4,3% i teriflunomidgruppen. Antalet patienter som slutade pga. biverkningar var 37 i ponesimod- och 14 i teriflunomidgruppen.

Behandlingsgrupperna skilde sig ej åt i baslinjekarakteristika förutom att det förelåg en liten inbalans i förekomst av kontrastladdande lesioner, 39,9% jämfört med 45,4% i ponesimod respektive teriflunomidgrupperna. 65% av pat var kvinnor och genomsnittsåldern var 37 år, sjukdomsduration 7,6 år, genomsnittligt antal skov föregående år 1,3 och EDSS 2,6. 57% av pat var behandlingsnaiva. I båda grupperna hade 35% högaktiv sjukdom som definierades som kombination av skov, MR aktivitet vid baslinje, EDSS och tidigare sjukdomsmodifierande behandling. Oavsett om patienter hade aktiv eller mycket aktiv sjukdom hade ponesimodbehandlingen likvärdig effekt.

Primär endpoint i form av årlig skovfrekvens reducerades med 30,5% med ponesimod jämfört med teriflunomid (0,202 respektive 0,290 skov), $p < 0,001$.

Sekundära endpoints: Fatigueassocierade symtom förändring från baslinje till vecka 108 mätt med FSIQ-RMS (Fatigue Symptom and Impact Questionnaire Relapsing Multiple Sclerosis) var lägre (högre värden talar för mer fatigue) i ponesimodgruppen med medelvärdesdifferens på -3,57, (0,01 versus 3,56), $p = 0,002$.

Ponesimod reducerade medelvärdes antal av kumulativt antal unika aktiva MR lesioner (CUALs) definierat som nya kontrastladdande lesioner på T1 viktade bilder eller nya eller större lesioner på T2 viktade bilder per år på årlig MR hjärna från baslinje till vecka 108 med 56% jämfört med teriflunomid, 1,41 versus 3,16, $p < 0,001$.

Tid till sex månaders bekräftad ackumulerad funktionsnedsättning mätt med EDSS reducerades med 16% men var ej statistiskt signifikant skilt, och ej heller tid till tre månaders bekräftad funktionsackumulering.

Predefinierade exploratory mätvärden:

Procentuell förändring av hjärnvolym från baslinje till vecka 108 var lägre i ponesimodgruppen, -0,91 vs -1,25%, 0,34% skillnad, $p < 0,001$.

NEDA-3 (inga skov, ingen försämring av funktionsbortfall konfirmerat efter 12 veckor, inga kontrastladdande T1 lesioner eller nya eller större T2 lesioner) för ponesimod jämfört med teriflunomid var från baslinjen till vecka 108, 25% vs 16,4%, OR 1,7, $p < 0,001$. NEDA 4 där även avsaknad av mer än 0,4% reduktion av hjärnvolym krävs sågs hos 11,4% vs 6,5%, OR 1,85, $p = 0,003$.

EU indikation:

Vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros med aktiv sjukdom som definierats kliniskt eller med bilddiagnostik.

TLV:

Behandlingsalternativ för patienter med RMS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet.

SMSS förslag till indikation:

Vuxna med aktiv skovformad eller progressiv aktiv MS med stöd för inflammatorisk aktivitet (skov, MR med ≥ 1 Gd+ lesion eller med nya eller tillväxande T2 lesioner alternativt vid lumbalpunktion höga neurofilament (NFL) nivåer).

Region Skåne indikation:

Skovvist förlöpande MS.

Kontraindikationer:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Immunbristsyndrom.

- Patienter som inom de senaste 6 månaderna har haft hjärtinfarkt, instabil angina, stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA), dekompenenserad hjärtsvikt som kräver sjukhusinläggning, eller hjärtsvikt av klass III eller IV enligt NYHA (New York Heart Association).
- Patienter som har andra gradens Mobitz typ II atrioventrikulärt (AV) block, tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block eller sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrome), om inte patienten har en fungerande pacemaker.
- Svåra aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner.
- Aktiva maligniteter.
- Måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass B respektive C).
- Under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel. Baserat på djurstudier kan ponesimod orsaka fosterskada, nedsatt vikt och överlevnad samt missbildningar på skelett och inälvor. Kvinnan skall informeras om den allvarliga risken för ev foster med behandlingen. Ponesimodbehandlingen skall utsättas minst en vecka före ev konception.
- Amning

Försiktighet:

- Annan känd hjärtarrytmi eller behandling som kan påverka hjärtrytmen.
- Diabetes mellitus och tidigare uveit – båda skall genomgå ögonundersökning innan och regelbundet var tredje månad pga. ökad risk för makula ödem.
- Känd lungsjukdom – ponesimod kan påverka lunfunktion huvudsakligen första månaden.

Återkomst av sjukdomsaktivitet efter utsättning av ponesimod:

Efter utsättning av behandling kan sjukdomsaktiviteten återkomma och även rebound aktivitet har observerats vid utsättning av S1P-receptormodulatorer.

Vaccinationer:

Levande vacciner skall ej ges. Icke levande vaccin (som inaktiverade, vektorburna, mRNA...) kan ges utan behandlingsavbrott, men inga kliniska data finns kring vaccinering och ponesimod men det kan förväntas att vaccineffekten under pågående (inklusive en vecka efter utsättning) ponsemodbehandling blir sämre, vilket noterats vid fingolimodbehandling. Vid vaccinering rekommenderas utsättning en vecka och sedan återinsättning först fyra veckor efter vaccinering.

Dosering:

Tas som en tablett dagligen. Behandlingen startas med startförpackning för 14 dagar. Patienten börjar med en tablett à 2mg första dagen och sedan titreras dosen upp enligt titreringschema nedan:

Titreringsdag	Daglig dos
Dag 1 och 2	2 mg
Dag 3 och 4	3 mg
Dag 5 och 6	4 mg
Dag 7	5 mg
Dag 8	6 mg
Dag 9	7 mg
Dag 10	8 mg
Dag 11	9 mg
Dag 12, 13 och 14	10 mg
Dag 15 och framåt (underhållsdos)	20 mg

Återinsättning efter avbrott:

Om <4 doser i följd glöms bort: återuppta behandling med den första glömda dosen.

Om ≥ 4 doser i följd glöms bort: återuppta behandling med dag 1 (2 mg) enligt titreringsregimen (ny insättningsförpackning).

Samma övervakning rekommenderas om ≥ 4 eller fler doser glömts bort som vid nyinsättning.

Biverkningar:

Bradyarytmi:

Vid insättning av Ponesimod ses en övergående dosberoende minskning av hjärtfrekvens (genomsnittlig minskning av hjärtfrekvensen dag 1 är 6 slag/minut) och fördröjning av AV överledning. Vid upprepat intag minskar effekten talande för tolerans. Med successiv upptitrering blir reduktionen av hjärtfrekvensen mindre uttalad och efter dag 3 ses ingen ytterligare pulsreduktion. Hjärtfrekvensreduktionen kan reverseras med atropin.

Insättning av behandling med ponesimod

EKG skall tas före insättning av ponesimod för att se att det inte finns någon överledningsavvikelse.

Övervakning av första dosen hos patienter med vissa befintliga hjärtsjukdomar

Hjärtövervakning med kontroll av symtom, puls och blodtryck minst en gång i timmen under fyra timmar efter första ponesimoddosen och ett avslutande EKG efter fyra timmar vid:

- sinusbradykardi (hjärtfrekvens <55 slag per minut).
- första och andra gradens AV block (Mobitz typ I).
- anamnes på hjärtinfarkt eller hjärtsvikt som uppkommit > 6 månader före insättning av behandling och vars tillstånd är stabilt.

Ytterligare övervakning efter 4 timmar rekommenderas om någon av nedanstående avvikelser föreligger tills avvikelserna försvinner:

- Hjärtfrekvensen 4 timmar efter dosering <45 slag per minut.
- Hjärtfrekvensen 4 timmar efter dosering är vid sitt lägsta värde efter dosering, tydande på att den maximala farmakodynamiska effekten på hjärtat kanske inte uppkommit.
- EKG 4 timmar efter dosering visar nytt AV block av andra graden eller högre.

- Om symtomatisk bradykardi, bradyarytmi eller överledningsrelaterade symtom uppkommer efter dosering, eller om EKG 4 timmar efter dosering visar ett nytt AV block av andra graden eller högre, eller om QTc $\geq$ 500 msec, ska lämplig behandling sättas in och kontinuerlig EKG övervakning ske. Övervakningen fortsätter tills symtomen upphört om ingen farmakologisk behandling behövs. Om farmakologisk behandling krävs, fortsätt övervaka under natten och upprepa 4 timmars övervakning efter även den andra dosen.

Ponesimod skall undvikas vid nedanstående tillstånd, kardiolog måste kopplas in om man trots allt bedömer att pat har stort behov av just ponesimodbehandling för att diskutera om behandlingen kan insättas och vilken övervakning som är lämplig:

- Vid spontant signifikant QT förlängning (QTc > 500 msec) eller vid behandling med QT förlängande läkemedel med kända arrytmogena egenskaper (risk för torsades de pointes).
- Vid förmaksfladder/flimmer eller arytmier som behandlas med antiarytmika av klass Ia (t.ex. kinidin, prokainamid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol).
- Vid instabil ischemisk hjärtsjukdom, dekompenenserad hjärtsvikt som uppkommit > 6 månader före insättning av behandling, anamnes på hjärtstillestånd, cerebrovaskulär sjukdom (TIA, stroke som uppkommit > 6 månader före insättning av behandling) och okontrollerad hypertoni. Dessa pat har extra svårt att tolerera bradykardi.
- Vid anamnes på Mobitz typ II andra gradens AV block eller AV-block av högre grad, sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrome) eller sinoatrialt hjärtblock.
- Vid anamnes på återkommande synkope eller symtomatisk bradykardi.

- Vid samtidig behandling med läkemedel som minskar hjärtfrekvensen (till exempel betablockerare, icke dihydropyridina kalciumkanalblockerare – diltiazem och verapamil, och andra läkemedel som kan minska hjärtfrekvensen - ex digoxin) – vid samtidig behandling med ponesimod kan svår bradykardi och hjärtblock uppkomma. Överväg ev byte till läkemedel som inte minskar hjärtfrekvensen.

Man skall vara extra försiktig med insättning av ponesimod hos pat med betablockadbehandling. Vid kronisk betablockadbehandling med stabil dos och vilopuls > 55 kan ponesimod insättas. Om vilopulsen är ≤ 55 skall betablockadbehandlingen tillfälligt utsättas till vilopulsen > 55 och då kan ponesimodbehandling insättas. När ponesimodbehandlingen upptitrerats till underhållsdos på 20mg kan betablockaden återinsättas. Hos patienter som står på stabil dos ponesimod kan betablockad insättas.

Infektioner:

Ponesimod ger dosberoende reduktion av lymfocytantal i perifert blod till 30–40% av utgångsvärdet, pga. reversibel sekvestrering av lymfocyter i lymfatisk vävnad. Lymfocytantalet återgår till det normala hos >90% inom en vecka efter utsättning av behandling.

Ponesimod kan öka infektionsrisken. Allvarliga infektioner har rapporterats i samband med sfingosin 1 fosfat (S1P) receptormodulator behandling. I OPTIMUM studien sågs ingen generellt ökad infektionsrisk i ponesimodgruppen jämfört med teriflunomidgruppen men nasofaryngit och virusinfektioner var vanligare i ponesimodgruppen. Allvarliga infektioner sågs hos 1,6% respektive 0,9% i ponesimod- respektive teriflunomidgruppen.

Herpesvirusinfektioner har rapporterats. Patienten skall före behandlingsstart testas för varicella zoster serologi och vid den händelse den är negativ skall varicellavaccination rekommenderas och ponesimodbehandlingen skall påbörjas först fyra veckor efter vaccination.

Kryptokockinfektioner med meningit eller disseminerad infektion har rapporterats på andra S1P-modulatorbehandlingar och man skall även vid ponesimodbehandling vara uppmärksam på detta.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats vid behandling med andra S1P-modulatorer.

Före behandlingsstart skall fullständigt blodstatus med differentialräkning ha tagits och det skall följas under behandling. Om bekräftat absolut lymfocytantal $<0,2 \times 10^9/l$ ska ponesimod sättas ut tills nivåerna når $>0,8 \times 10^9/l$, då återinsättning av ponesimod kan övervägas.

Ponesimodbehandling skall ej startas vid svår aktiv infektion. Vid uppkomst av infektionssymtom under behandling skall diagnostik och behandling skärpas jämfört med utan behandling. Vid allvarlig infektion kan behandlingsuppehåll övervägas.

Samtidig behandling med antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva läkemedel skall undvikas och tidigare sådan behandling skall beaktas.

Makulaödem:

Ponesimod ökar risken för makulaödem och har observerats hos 0,7–1,1%. De flesta som drabbades hade riskfaktorer för maculaödem eller komorbiditet. Majoriteten insjuknade inom behandlingens första 6 månader. Ögonundersökning skall ske efter tre månaders behandling.

Patienter med tidigare uveit och patienter med diabetes mellitus har högre risk att drabbas av makulaödem under behandling med S1P receptormodulatorer. Dessa patienter skall genomgå regelbundna undersökningar av ögonbotten, inklusive makula, innan behandling med ponesimod sätts in men uppföljningsundersökningar under behandlingens gång skall även ske var tredje månad.

Patienter med synproblem skall undersökas och ponesimodbehandlingen skall avbrytas om diagnosen makulaödem bekräftas. Risk-nytta profilen måste noggrant beaktas inför ev. nyinsättning efter utläkning av makulaödemet.

Lever-skada:

Förhöjda leverenzymmer: I OPTIMUM studien ökade ALAT till tre respektive fem gånger den övre normalgränsen (ULN) hos 17,3 % respektive 4,6 % av patienterna behandlade med ponesimod jämfört med 8,3 % respektive 2,5 % av patienterna som fick teriflunomid 14 mg. Levervärdesförhöjningarna uppkom i regel inom 6 eller 12 månader efter behandlingsstart. ALAT nivåerna normaliserades efter utsättning av ponesimod.

Försiktighet skall iakttas vid ev. insättning av ponesimod hos pat med tidigare leversjukdom. Provtagning av transaminaser- och bilirubinnivåer skall tas före insättning av ponesimod.

Leverprover skall speciellt tas om patienten skulle utveckla symptom på nedsatt leverfunktion som ex oförklarligt illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, anorexi, hudutslag med eosinofili, eller icterus. Utsättning av behandling sker vid ALAT-värden tre gånger det normala och totalt bilirubin överstigande två gånger det normala.

Krampanfall:

Krampanfall rapporterades hos 1,4% respektive 0,2% av ponesimod jämfört med teriflunomidbehandlade patienter i OPTIMUM studien. Särskild uppmärksamhet vid krampanfall, främst hos personer med tidigare anamnes på detta eller om det föreligger hereditet för epilepsi.

Effekter på andningsvägar:

Dosberoende sänkning av forcerad utandningsvolym under 1 sekund (FEV1) och diffusionskapacitet i lungorna för kolmonoxid (DLCO) hos patienter behandlade med ponesimod sågs oftast under den första månaden efter insättning av behandling. I OPTIMUM studien hade 19,4% av ponesimodbehandlade patienter reduktion > 20 % av

förväntat FEV1 från baseline jämfört med 10,6 % av patienterna på teriflunomidbehandling. 7 patienter i OPTIMUM-studien fick utsatt ponesimodbehandlingen pga. dyspne. Kortverkande beta-2-agonist reverserar dyspnen liksom utsättning av ponesimodbehandlingen, dock endast delvis reversibla förändringar av FEV1 och DLCO.

Ponesimod ska endast med försiktighet ges till patienter med sjukdom i andningsvägarna, lungfibros och KOL. Vid symtom kan spirometri utföras för utvärdering.

Ökat blodtryck:

En lätt, reversibel ökning av blodtrycket (genomsnittlig förändring < 3 mmHg) observerades hos patienter behandlade med ponesimod.

Hypertoni rapporterades som biverkan hos 10,1% respektive 9,0% av ponesimod- respektive teriflunomidbehandlade patienter.

Blodtrycket normaliseras efter utsättning av läkemedlet. Regelbundna blodtryckskontroller skall ske under behandlingen.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom:

Sällsynta fall av posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats hos patienter med S1P receptormodulator-behandling, inga hittills på ponesimod.

Kutana neoplasier:

I OPTIMUM sågs ett malignt melanom och två basalcellscancer (0,4 %) i den ponesimodbehandlade gruppen jämfört med en basalcellscancer (0,2 %) i teriflunomidbehandlade gruppen. Ökad risk för hudmaligniteter har tidigare rapporterats vid behandling med S1P receptormodulator.

Patienter med ponesimodbehandling skall avrådas från solljusexponering utan solskydd. Patienter ska inte få ljusbehandling med UVB strålning eller PUVA fotokemoterapi.

Patienter med aktuella hudsjukdomar och patienter med nya eller förändrade hudlesioner skall remitteras till hudläkare.

Fertilitet, graviditet och amning:

Baserat på djurstudier kan ponesimod orsaka fosterskada, nedsatt vikt och överlevnad samt missbildningar på skelett och inälvor.

Fertila kvinnor med ponesimodbehandling (upp till en vecka efter avslutad behandling) *måste använda sig av effektivt preventivmedel och innan behandling sätts in skall negativt graviditetstest föreligga och det skall sedan upprepas under behandlingens gång.* Kvinnan skall informeras om den allvarliga risken för ev. foster med behandlingen. Ponesimodbehandlingen skall utsättas *minst en vecka före ev. konception.* Vid ev. graviditet skall behandlingen omedelbart utsättas och medicinsk rådgivning om risk och uppföljningsundersökning skall ske. Risk finns att sjukdomsaktiviteten återkommer vid utsättning av behandlingen.

Patienter får ej *amma* under ponesimodbehandling.

Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner:

- Antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva läkemedel skall undvikas pga. risk för additiva immuneffekter.
- Antiarytmika, QT förlängande läkemedel, läkemedel som kan minska hjärtfrekvensen ökar risken för arrytmi.

Byte från ponesimod:

Om byte till följd av behandlingssvikt krävs ingen wash-out. Vid byte pga. biverkningar räcker wash-out på två veckor. Lymfocytnivån normaliseras hos >90% inom en vecka efter utsättning.

Byte till ponesimod: Se varje enskilt preparat.

Monitorering - särskilda överväganden:

- EKG skall tas för att utesluta befintliga överledningsavvikelser. Tidigare hjärtfrisk patient med normalt EKG och utan mediciner som påverkar hjärtat kräver ingen hjärtövervakning. Vid hjärtsjukdom, hjärtmedicinering inklusive betablockad var god se ovan biverkningar (bradyarytmi) kring handläggning och övervakning.
- Varicella zoster serologi, om negativt rekommenderas vaccination mot varicella-zoster minst 4 veckor före behandlingsstart.
- Kontrollera serologi för hepatit B och C
- Oftalmologisk bedömning av ögonbotten inklusive makula skall ske efter tre månaders behandling och före behandlingsstart och var tredje månad hos patienter med diabetes mellitus eller tidigare uveit.
- Vid synproblem under behandlingens gång skall maculaödem uteslutas.
- Fullständigt blodstatus med differentialräkning skall tas före behandling och sedan månad 3, 6, 12 och därefter årligen. Vid bekräftat absolut lymfocytantal $<0,2 \times 10^9/l$ ska ponesimod sättas ut tills nivåerna når $>0,8 \times 10^9/l$ (normaliseras i regel inom ett par veckor), då återinsättning av ponesimod kan övervägas.
- Behandlingsstart skall skjutas upp hos patienter med svår aktiv infektion. Överväg att sätta ut behandlingen under allvarlig infektion. Var vaksam på tecken eller symtom på infektion, inte minst vid misstanke om kryptokockinfektion eller PML.
- Leverstatus före behandlingsstart och sedan månad 3, 6, 12 och därefter årligen. Övervaka patienter angående leversviktsproblematik. Sätt ut behandling om ALAT överstiger 3x övre normalvärdet och total bilirubin överstiger 2x övre normalvärdet.
- Informera fertila kvinnor om den allvarliga risken för ev. foster under behandling och att effektivt preventivmedel måste användas under behandlingen fram till en vecka efter avslutad behandling.

- Negativt graviditetstest krävs före behandlingsstart och ska sedan upprepas under behandlingens gång.
- Kontrollera blodtrycket före behandlingsstart och vid återbesök.
- Var vaksam på hudmaligniteter och kontrollera patientens hudkostym årligen. Informera om försiktighet med exponering för solljus utan skydd och se till att patienterna inte får UVB-strålning eller PUVA fotokemoterapi. Remittera patienter med hudsjukdomar och patienter med nya eller förändrade hudlesioner till hudläkare.
- Vid lungsjukdom eller tillkomst av dyspne gör spirometri.
- Läkarbesök med neurostatus och EDSS var 6:e till 12:e månad (besök hos MS sjuksköterska bör ske mellan läkarbesöken), tidigare vid behov.
- MR årligen, tidigare vid behov, vid nyinsättning tåtare.

6.5 Ozanimod (Zeposia)

Verkningsmekanism

Ozanimod är en sfingosin 1 fosfatreceptormodulator (S1P), som binder in till sfingosin 1 fosfatreceptorerna 1 och 5, starkast inbindning till S1PR-1. Genom denna ökade selektivitet jämfört med fingolimod minskar sannolikt risken för biverkningar. Läkemedlet minskar utvandring av lymfocyter till blodet och därmed till centrala nervsystemet. Reduktionen av lymfocyterna i perifera cirkulationen gäller främst det adaptiva immunförsvaret och endast minimalt det medfödda immunförsvaret som bidrar till immunövervakning.

Ozanimod metaboliseras till stor utsträckning och cirkulerande aktiva metaboliter inklusive två huvudmetaboliter bildas. Cirka 94 % av den totala exponeringen av cirkulerande aktiva substanser representeras av ozanimod (6 %) och de två huvudsakliga metaboliterna CC112273 (73 %) och CC1084037 (15 %) hos människa. Dessa två metaboliter har likartad aktivitet och selektivitet som ozanimod. Halveringstiden för ozanimod är 21 timmar men de aktiva metaboliterna CC112273 och CC1084037 har 11 dagars halveringstid.

Klinisk effekt och säkerhet:

Två randomiserade, dubbelblinda, dubbel-dummy, aktivt kontrollerade kliniska studier med parallellgrupp med liknande utformning och effektmått hos patienter med skovvis förlöpande MS utgjordes av den ettåriga studien SUNBEAM och den tvååriga studien RADIANCE (Cohen 2019, Comi 2019). Ozanimoddosen trappades upp under sju dagar och sedan fick patienterna 0,92 mg och 0,46 mg från dag 8. Resten av patienterna fick Avonex im en gång per vecka.

Patienter som inkluderades hade aktiv sjukdom definierat med minst ett skov senaste året eller senaste två åren med minst en kontrastladdande förändring på MR senaste året och EDSS var mellan 0 och 5.

1 346 patienter randomiserades i SUNBEAM till ozanimod 0,92 mg (n=447), ozanimod 0,46 mg (n=451) eller Avonex (n=448). 1 313 patienter randomiserades i RADIANCE till ozanimod 0,92 mg (n=433), ozanimod 0,46 mg (n=439) eller Avonex (n=441). Patienterna hade en ålder på i genomsnitt 35,5 år, 67 % var kvinnor, debut av MS symtomen skedde för 6,7 år sedan och median EDSS var 2,5. Cirka två tredjedelar var behandlingsnaiva och resten hade tidigare huvudsakligen behandlats med interferon beta eller glatirameracetat.

Skovfrekvensen reducerades signifikant med 48% respektive 38% i SUNBEAM respektive RADIANCE studierna. Andel med bekräftad sjukdomsprogress efter tre och sex månader skilde sig ej åt mellan behandlingsgrupperna. Antalet kontrastladdande lesioner reducerades signifikant med 48% respektive 42% i de båda studierna när man jämförde behandlingarna. Andelen med nya eller större T2 lesioner reducerades med 48% respektive 42% i SUNBEAM respektive RADIANCE studierna för Zeposia jämfört med Avonex. Resultaten gäller den höga dosen, mindre robusta data för den lägre dosen. I SUNBEAM respektive RADIANCE studierna gav behandling med Zeposia 0,92 mg jämfört med Avonex reduktion av hjärnvolymförlust, -0,41 % mot -0,61 %, respektive -0,71 % mot -0,94 %, $p < 0,0001$ för båda studierna. Ingen skillnad i effektmått sågs

mellan grupperna som var behandlingsnaiva jämfört med tidigare behandlade eller för patienter med aktiv eller inaktiv eller högaktiv sjukdom.

Båda studierna fortsatte i öppen förlängningsstudie, DAYBREAK. 751 patienter som ursprungligen randomiserats till ozanimod 0,92mg fortsatte med behandlingen upp till tre år och den justerade årliga skovfrekvensen var 0,124 efter andra behandlingsåret.

De vanligaste biverkningarna var nasofaryngit, förhöjt ALAT och GT. Vanligaste biverkningarna som ledde till utsättning av läkemedlet var levervärdesförhöjning, 1,1%.

EU indikation:

Vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros med aktiv sjukdom som definierats kliniskt eller med bilddiagnostik.

TLV:

TLV har bedömt att ozanimod ej skall omfattas av läkemedelsförmånen i Sverige. Vid behov kan undantagshantering ske, kliniken får bekosta läkemedlet.

SMSS förslag till indikation:

Alternativ behandling vid aktiv skovvis MS.

Region Skåne indikation:

Skovvist förlöpande MS med inflammatorisk aktivitet och speciell anledning till att andra sfingosin-1-fosfat modulatorer ej är lika lämpliga, ex vid samtidig inflammatorisk tarmsjukdom.

Kontraindikationer:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Immunbristsyndrom.
- Patienter som inom de senaste 6 månaderna har haft hjärtinfarkt, instabil angina, stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA), dekompenserad hjärtsvikt som kräver sjukhusinläggning, eller

hjärtsvikt av klass III eller IV enligt NYHA (New York Heart Association).

- Patienter med anamnes eller som har andra gradens Mobitz typ II atrioventrikulärt (AV) block, tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block eller sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrome), om inte patienten har en fungerande pacemaker.
- Svåra aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner såsom hepatit och TB.
- Aktiva maligniteter.
- Svårt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C).
- Under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel.
- I djurstudier har teratogen effekt observerats, bland annat vaskulära förändringar. Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandlingen och tre månader efter avslutad behandling.
- Amning

Återkomst av sjukdomsaktivitet efter utsättning av ozanimod:

Efter utsättning av behandling kan sjukdomsaktiviteten återkomma och även rebound aktivitet har observerats vid utsättning av S1P-receptormodulatorer.

Dosering:

Kapsel 0,92 mg ozanimod en gång dagligen, med eller utan mat. Tyramininnehållande föda skall undvikas, eftersom det i kombination med ozanimod kan medföra blodtryckshöjning.

Initialt dosupptrappningsschema dag 1–7 enligt nedan:

Tabell 1: Dosupptrappningsschema

[Visa större](#)

Dag 1–4	0,23 mg en gång dagligen
Dag 5–7	0,46 mg en gång dagligen
Dag 8 och därefter	0,92 mg en gång dagligen

Återinsättning efter avbrott i behandlingen:

Samma upptrappningsschema enligt ovan om behandling avbryts under:

- ≥ 1 dag under de första 14 behandlingsdagarna.
- > 7 dagar i följd mellan dag 15 och dag 28 i behandlingen.
- > 14 dagar i följd efter dag 28 i behandlingen.

Om behandlingsavbrottet är kortare än ovan kan behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat.

Biverkningar:

Bradyarytmi:

Före behandlingsstart med ozanimod ska EKG tas på alla patienter.

Bradykardi insättningsdagen (mest kring timme 5) sågs hos 0,5% av patienterna. AV block av första graden sågs hos 0,6% av patienterna inom fem timmar efter given dos. Desensitisering sker successivt under upptrappning av dosen och sedan återgår hjärtfrekvensen till utgångsvärdet. I regel asymtomatisk bradykardi men kan reverseras med atropin eller isoprenalin.

Man skall vara försiktig med ozanimodbehandling om patienten får behandling med betablockad eller kalciumblockad (diltiazem eller verapamil), pga. risk för additiv pulssänkande effekt.

Om patienten är hjärtfrisk och inte har någon medicinering som påverkar hjärtat krävs ej hjärtövervakning, men om patienten har vilopuls på <55, andra gradens AV-block (Mobitz typ I) eller en anamnes på hjärtinfarkt eller hjärtsvikt skall 6 timmars övervakning med avseende på tecken och symtom på symtomatisk bradykardi i samband med att första dosen ozanimod ges ske.

Puls och blodtryck övervakas varje timme under 6 timmar och EKG tas före och i slutet av 6-timmarsperioden.

Ytterligare övervakning rekommenderas hos patienter, 6 timmar efter att dosen givits, om:

- Pulsen är <45 slag/minut.
- Pulsen är lägst efter behandlingsdosen, tydande på att maximal minskning av pulsen eventuellt inte har inträffat än.
- Nydebuterat AV-block av andra graden eller högre vid EKG taget 6 timmar efter dosen.
- QTc-intervall ≥ 500 ms.

Lämplig behandling skall insättas och observationen ska fortsätta tills symtom/fynd har försvunnit. Om läkemedelsbehandling krävs ska övervakningen fortsätta under natten och en 6timmars övervakningsperiod ska upprepas efter den andra dosen med ozanimod.

En kardiolog ska tillfrågas kring om det är lämpligt att påbörja ozanimod behandling hos nedanstående patienter, och hur de i så fall skall övervakas i samband med insättning:

- Anamnes på hjärtstillestånd, cerebrovaskulär sjukdom, okontrollerad hypertoni eller svårbehandlad sömnapné, anamnes på recidiverande synkope eller symtomatisk bradykardi.
- Befintlig, signifikant förlängning av QT intervall ($QT_c > 500$ ms) eller andra risker för QT förlängning, samt patienter som står på andra läkemedel än betablockerare och kalciumkanalblockerare som kan förstärka bradykardi.
- Patienter som står på antiarytmika klass IA (till exempel kinidin och disopyramid) eller klass III (till exempel amiodaron och sotalol), som kan ge torsades de pointes hos patienter med bradykardi).

Minskat lymfocytantal i perifert blod:

I studier reducerades genomsnittliga lymfocytantalet till cirka 45 % av utgångsvärdet vid tre månader (ungefärligt genomsnittligt lymfocytantal i blod $0,8 \times 10^9/l$) och var fortsatt stabilt under behandling med ozanimod. I MS studier hade 3,3 % av patienterna lymfocytantal $< 0,2 \times 10^9/l$. Värdena återgick i allmänhet till $> 0,2 \times 10^9/l$ vid fortsatt behandling med ozanimod.

Efter avslutad behandling med ozanimod var mediantiden till återgång till normalvärdet av perifera lymfocyter i blod ungefär 30 dagar, 80–90% av patienterna hade normalvärden inom tre månader.

Infektioner:

Förekomsten av infektioner och även allvarliga infektioner var lika i grupper behandlade med ozanimod och interferon beta. Ozanimod ökade dock risken för herpesinfektioner (förekom hos 0,6%), övre luftvägsinfektioner och urinvägsinfektion. PML har rapporterats vid behandling med S1P-receptormodulatorer och även vid behandling med ozanimod.

Före behandlingsstart skall fullständigt blodstatus med differentialräkning ha tagits och det skall följas under behandling. Om bekräftat absolut lymfocytantal $<0,2 \times 10^9/l$ ska ozanimod sättas ut tills nivåerna når $>0,5 \times 10^9/l$, då återinsättning av ozanimod kan övervägas.

Ozanimodbehandling skall ej startas vid aktiv infektion. Vid uppkomst av infektionssymtom under behandling skall diagnostik och behandling skärpas jämfört med utan behandling. Vid allvarlig infektion kan behandlingsuppehåll övervägas. Infektionsrisken finns kvar under de tre månader som läkemedlet elimineras ur kroppen.

Ozanimod har immunosuppressiv effekt som kan öka risken för infektion inklusive opportunistiska sådana och även risken för maligniteter, främst hudmaligniteter. Samtidig behandling med andra antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva läkemedel skall undvikas och tidigare sådan behandling skall beaktas. Tillfällig kortikosteroidbehandling är acceptabelt.

Makulaödem:

Ozanimod ökar risken för makulaödem, främst hos patienter med riskfaktorer för maculaödem eller komorbiditet. Patienter som tidigare haft uveit och patienter med diabetes mellitus har högre risk att drabbas av makulaödem under behandling med S1P receptormodulatorer. Dessa patienter skall genomgå ögonundersökning före start av ozanimod och sedan var tredje månad under behandlingens gång. Övriga patienter skall genomgå ögonundersökning efter tre månaders behandling. Patienter med synproblem skall undersökas med denna frågeställning och behandlingen skall utsättas vid makulaödem.

Leverfunktion:

I MS studierna sågs ALAT till 5 gånger övre normalområdes hos 1,6% av patienterna, 3 gånger övre normalområdet sågs hos 5,5% av patienterna. Ozanimod utsattes vid värden högre än 5 gånger övre normalvärdesområdet och skedde hos 1,1% av patienterna.

Patienter med leversjukdom har ökad risk att få leverpåverkan och patienter med svår leverskada (Child-Pugh klass C) skall inte få denna behandling. Leverstatus skall tagas före behandlingsstart och sedan följas månad 1, 3, 6, 9 och 12 under behandling och därefter årligen. Vid levertransaminaser överstigande 5 gånger övre normalgräns skall behandlingen avbrytas och återinsättas först när levervärden normaliserats. Patienter som utvecklar symptom tydande på nedsatt leverfunktion, såsom oförklarligt illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, anorexi eller gulsot och/eller mörk urin ska kontrollera levervärden och om signifikant leverskada bekräftas ska ozanimodbehandlingen avbrytas.

Effekter på andningsvägar:

Mindre dosberoende sänkningar i forcerad utandningsvolym under 1 sekund (FEV1) och forcerad vital kapacitet (FVC) har noterats vid behandling med ozanimod och kan ge dyspne inom 3–6 månader efter behandlingsstart. Denna behandling skall ges med försiktighet till patienter med svår respiratorisk sjukdom, lungfibros och KOL.

Ökat blodtryck:

Hypertoni rapporterades som biverkan i studierna hos 4,5% av patienter på ozanimodbehandling. Risken ökar med samtidig behandling med SSRI- och SNRI-preparat. Blodtrycket skall följas regelbundet.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom:

Sällsynta fall av posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats hos patienter med S1P receptormodulator-behandling, ett fall i ozanimodstudie.

Kutana neoplasier:

Hälften av rapporterade tumörer i MS studier med ozanimod var hudmaligniteter, ej melanom dock utan huvudsakligen basalcellscancer (0,2%). Patienter med ozanimodbehandling skall avrådas från solljusexponering utan solskydd. Patienter ska inte få ljusbehandling med UVB strålning eller PUVA fotokemoterapi.

Interaktioner med andra läkemedel och övriga

interaktioner:

Effekt av CYP2C8-hämmare på ozanimod

Samtidig behandling med hämmare av CYP2C8 ökar exponeringen för ozanimods metaboliter och detta skall undvikas – gäller ex gemfibrozil och klopido­grel.

Effekt av CYP2C8-inducerare på ozanimod

Samtidig behandling med inducerare av CYP3A och P gp och inducerare av CYP2C minskar exponeringen av ozanimods aktiva huvudmetaboliter och skall undvikas, ex rifampicin.

Effekt av monoaminoxidas (MAO)-hämmare på ozanimod

Samtidig behandling med MAO B hämmare kan minska exponering av de aktiva huvudmetaboliterna av ozanimod och skall undvikas, ex selegilin, fenelzin.

Effekter av ozanimod på läkemedel som sänker hjärtfrekvens eller atrioventrikulär överledning (t.ex. betablockerare eller kalciumkanalblockerare)

Hos friska försökspersoner ledde inte en enkeldos av ozanimod 0,23 mg tillsammans med långtidsverkande propranolol 80 mg en gång dagligen eller diltiazem 240 mg en gång dagligen vid steady state till några ytterligare kliniskt betydelsefulla förändringar i hjärt- och puls­frekvensintervall, jämfört med antingen enbart propranolol eller enbart diltiazem. Försiktighet ska iakttas när ozanimod sätts in hos patienter som får samtidig behandling med en betablockerare eller en kalciumkanalblockerare. Patienter som står på andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen eller andra antiarytmika (som har förknippats med fall av torsade de pointes hos patienter med bradykardi) har inte studerats med ozanimod.

Byte från ozanimod:

Halveringstiden för ozanimod är 11 dagar och efter tre månader har metaboliterna eliminerats hos de flesta (90%), hos 50% redan efter 30 dagar. Efter utsättning tar det vanligen omkring 30 dagar innan antalet lymfocyter normaliserats. Wash-out tid vid byte från ozanimod verkar behöva vara 1–3 månader.

Byte till ozanimod: Se varje enskilt preparat.

Monitorering - särskilda överväganden:

- EKG skall tas för att utesluta befintliga överledningsavvikelser. Tidigare hjärtfrisk patient med normalt EKG och utan mediciner som påverkar hjärtat kräver ingen hjärtövervakning. Vid hjärtsjukdom och/eller hjärtmedicinering var god se ovan biverkningar (bradyarytmi) kring handläggning och övervakning.
- Gå genom tidigare och aktuella läkemedel – vid antineoplastisk, immunosuppressiv eller immunmodulerande behandling överväg ev. oavsiktliga additiva effekter på immunsystemet som kan öka risken för infektioner inklusive allvarliga opportunistiska infektioner och maligniteter främst i huden. Överväg ev. interaktioner med andra läkemedel via metabolism.
- Varicella zoster serologi, om negativt rekommenderas vaccination mot varicella-zoster minst 4 veckor före behandlingsstart.
- Kontrollera serologi för hepatit B och C.
- Oftalmologisk bedömning av ögonbotten inklusive makula skall ske efter tre månaders behandling och före behandlingsstart och var tredje månad hos patienter med diabetes mellitus eller tidigare uveit.
- Vid synproblem under behandlingens gång skall maculaödem uteslutas.
- Fullständig blodstatus med differentialräkning skall tas före behandling och sedan månad 3, 6, 12 och därefter årligen. Vid bekräftat absolut lymfocytantal $<0,2 \times 10^9/l$ ska ozanimod sättas

ut tills nivåerna når $>0,5 \times 10^9/l$, då återinsättning av ozanimod kan övervägas.

- Behandlingsstart skall skjutas upp hos patient med svår aktiv infektion. Överväg att sätta ut behandlingen under allvarlig infektion. Var vaksam på tecken eller symtom på infektion.
- Leverstatus före behandlingsstart och sedan månad 3, 6, 12 och därefter årligen. Övervaka patient angående leversviktsproblematik. Vid levertransaminaser överstigande 5 gånger övre normalgräns skall behandlingen avbrytas och återinsättas först när levervärden normaliserats.
- Informera fertila kvinnor om den allvarliga risken för ev. foster under behandling och att effektivt preventivmedel måste användas under behandlingen fram till tre månader efter avslutad behandling.
- Negativt graviditetstest krävs före behandlingsstart och ska upprepas under behandlingen.
- Kontrollera blodtrycket före behandlingsstart och vid återbesök.
- Var vaksam på hudmaligniteter och kontrollera pat. hudkostym årligen. Informera om försiktighet med exponering för solljus utan skydd och se till att pat. inte får UVB-strålning eller PUVA fotokemoterapi.
- Läkarbesök med neurostatus och EDSS var 6:e till 12:e månad (besök hos MS sjuksköterska bör ske mellan läkarbesöken), tidigare vid behov.
- MR årligen, tidigare vid behov, vid nyinsättning tätare.

6.6 Kladibrin (Mavenclad)

Verkningsmekanism:

Kladribin (2-klorodeoxyadenosin; 2-CdA) är en analog deoxyadenosin som är resistent mot enzymet adenosin deaminas. Behandlingen leder till höga intracellulära nivåer av kladribin vilket hämmar DNA syntesen. Lymfocyter, både vilande och prolifererande, är speciellt känsliga eftersom de har höga intracellulära nivåer av deoxycytidinkinas (fosforylerar kladribin) medan nivån av de defosforylerande enzymerna är lägre, ledande till ackumulering av aktivt kladribin. Detta ger upphov till apoptos och celldöd med en långvarig lymfopeni som följd. Substansen finns sedan tidigare i parenteral form för behandling av hårcellsleukemi (Leustatin) men nu som per oral beredning för behandling av MS.

Klinisk effekt och säkerhet:

I den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studien (CLARITY, Giavonnoni et al) studerade man 1326 patienter med skovvis förlöpande MS för att utvärdera effekten av kladribin jämfört med placebo. 473 patienter fick placebo, 433 patienter fick en kumulativ dos kladribin på 3,5mg/kg och 456 patienter en kumulativ dos kladribin på 5,25mg/kg kroppsvikt i 2 behandlingskuror under studieperioden på 96v (2 år). Högre kumulativ dos kladribin än 3,5mg/kg gav ej någon ytterligare klinisk betydelsefull fördel men var förenad med högre incidens av lymfopeni. De som randomiserats till 3,5mg/kg fick en första behandlingskur vecka 1 och vecka 5 under det första året och en andra behandlingskur vecka 1 och 5 under det andra året.

Kladribin 3,5mg/kg statistiskt signifikanta förbättringar för årlig skovfrekvens (0,14 för 3,5mg/kg jämfört med 0,33 för placebo med relativ minskning på 57,6%), andel patienter som var skovfria under 96 veckor (79,7% respektive 60,9%), tiden till skov, färre fick tilläggsterapi, andel patienter utan funktionsnedsättning under 96 veckor och tid till 3 månaders EDSS-progression jämfört med placebo (tid till 3 månaders EDSS-progression 10-percentilen (månader) var 13,6 för 3,5mg/kg och 10,8 för placebo med riskkvot på 0,67). Dessutom var kladribin 3,5mg/kg statistiskt signifikant överlägsen placebo med avseende på antal och relativ minskning av T1-viktade Gd+ lesioner (86% relativ minskning i det genomsnittliga antalet T1-viktade Gd+ lesioner) (justerat genomsnitt för gruppen som fick kladribin 3,5mg/kg och placebo var 0,38 respektive 1,43), aktiva T2-lesioner och kombinerade unika lesioner (74% relativ minskning i det genomsnittliga antalet kombinerade unika lesioner per patient) och justerat genomsnitt för gruppen som fick kladribin 3,5mg/kg och placebo var 0,43 respektive 1,72 under studiens alla 96 veckor med p-värden på <0,001.

Patienter som fullbordat CLARITY studien hade möjlighet att inkluderas i CLARITY Extension studien (Giovannoni et al). I denna förlängningsstudie fick 806 patienter antingen placebo eller 3,5mg/kg under 96 veckors studieperiod. Primära syftet var att fastställa säkerhet, medan resultatmått för effekt var explorativa. Effekten för skovfrekvens och förlängd tid till progression av funktionsnedsättning kvarstod år 3 och 4 hos de som fick 3,5mg/kg under två år.

Indikation:

Vuxna patienter med skovvis MS.

Kontraindikationer:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne
- HIVinfektion
- Akut infektion

- Aktiv kronisk infektion (TB eller hepatit)
- Nedsatt immunförsvar till följd av sjukdom eller behandling
- Nedsatt benmärgsfunktion med anemi, neutropeni, lymfocytopeni eller trombocytopeni
- Aktiv malignitet
- Måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60ml/min)
- Graviditet och amning

Graviditet:

Reproduktionstoxikologiska effekter hos djur visade att kladribin är embryoletalt och teratogent och kan ev. även påverka embryot via hanen. Baserat på erfarenhet hos människa med andra substanser som hämmar DNA-syntesen, kan kladribin orsaka medfödda missbildningar om det ges under graviditet. Kladribin är kontraindicerat under graviditet.

Preventivmedel för män och kvinnor:

Innan behandling påbörjas, både år 1 och 2, ska fertila kvinnor och män få rådgivning om den möjliga allvarliga risken för fostret och nödvändigheten av en effektiv preventivmetod.

Fertila kvinnor: graviditet måste uteslutas innan behandling med Mavenclad och sedan förhindras genom användning av en effektiv preventivmetod under behandling med kladribin och i minst 6 månader efter den sista dosen. De med systemiskt verkande hormonella preventivmedel ska lägga till en barriärmetod under kladribinbehandlingen och i minst fyra veckor efter den sista dosen varje behandlingsår. Kvinnor som blir gravida under behandling med Mavenclad bör avbryta behandlingen.

Män: kladribin påverkar DNA-syntesen och negativa effekter på human gametogenes kan inte uteslutas och därför måste manliga patienter vidta åtgärder för att förhindra graviditet hos sin partner under behandling med kladribin och minst 6 månader efter den sista dosen.

Amning:

Amning är kontraindicerad under behandling med Mavenclad och i en vecka efter den sista dosen.

Dosering:

Kumulativ dos 3,5mg/kg kroppsvikt under två år, administrerat som en behandlingskur på 1,75mg/kg per år. Varje behandlingskur består av två behandlingsveckor, en i början av den första månaden och en i början av den andra månaden för respektive behandlingsår. Varje behandlingsvecka består av fyra eller fem dagar under vilken patienten får 10mg eller 20mg (en eller två tabletter) som en daglig engångsdos, beroende på kroppsvikt. Ingen ytterligare behandling är tre och fyra.

Inför behandling skall antalet lymfocyter vara:

- Inom normalvärdet innan behandling initieras med Mavenclad år 1.
- Minst 800 celler/mm³ innan behandling initieras med Mavenclad år 2.

Vid behov kan behandlingskur år 2 skjutas upp med upp till 6 månader för att tillåta återhämtning av antalet lymfocyter. Om återhämtningen tar mer än 6 månader ska patienter inte erhålla ytterligare behandling med Mavenclad.

Interaktioner:

Mavenclad innehåller hydroxipropylbetadex, som kan vara tillgängligt för komplexbindning med andra läkemedel och ev. leda till ökad biotillgänglighet för en sådan produkt. Tidsintervallet mellan administrering av andra orala läkemedel och Mavenclad skall vara minst tre timmar.

Kladribin skall ej ges tillsammans med andra immunmodulerande läkemedel, kan ges tillfälligt tillsammans med steroider. På grund av att kladribin reducerar lymfocytantalet kan additiva hematologiska biverkningar förväntas vid administration av andra läkemedel som påverkar den hematologiska profilen, ex karbamazepin. Noggrann övervakning av hematologiska parametrar rekommenderas i dessa fall. Läkemedlets biotillgänglighet kan ökas vid samtidig behandling med ex nifedipin och nimodipin och samtidig behandling med ex rifampicin och johannesört kan minska tillgängligheten av kladribin, dessa kombinationer skall undvikas.

Biverkningar:

- Huvudvärk
- Illamående
- Lymfopeni

Kladribins verkningsmekanism är nära kopplad till reduktionen av lymfocytantalet. Effekten på lymfocytantalet är dosberoende. Reduktion av antalet neutrofila, röda blodkroppar, hematokrit, Hb eller trombocytantal kan ses. Lymfopenin utvecklas snabbt med lägsta nivån 3–8 veckor efter sista kuren då lymfocytantalet utgör 45–65% av utgångsvärdet. Effekten på andra hematologiska celltyper är lägre.

I kliniska studier utvecklade 20–25% av patienterna övergående lymfopeni grad 3 eller 4. Lymfopeni grad 4 sågs hos <1%. Den största andelen med lymfopeni grad 3 eller 4 sågs för båda åren 2 månader efter den första dosen kladribin, Hos de flesta normaliseras antalet lymfocyter eller återgår till grad 1 inom 9 mån.

Antalet lymfocyter skall fastställas:

- innan behandling påbörjas med Mavenclad år 1
- innan behandling påbörjas med Mavenclad år 2
- två och sex månader efter behandlingsstart för varje behandlingsår. Om antalet lymfocyter understiger 500celler/mm³, skall övervakning ske tills värdena stiger igen.
- Infektioner – nasofaryngit, övre luftvägsinfektion med främst herpes zoster.

Kladribin kan försämra kroppens immunförsvar och ökas risken för infektioner. Latenta infektioner kan aktiveras och screening för latenta infektioner som TB, hepatit B och C måste utföras före behandling år 1 och 2. Patienterna skall ha antikroppar mot varicella zoster virus, i annat fall måste vaccination utföras och behandlingen skjutas upp med 4–6 veckor efter vaccination.

Vid akut infektion av något slag skall insättning av kladribin senareläggas.

Incidensen av herpes zoster ökar. Om lymfocytantalet sjunker under 200 celler/mm³ ska herpesprofylax övervägas under tiden som lymfopeni grad 4 föreligger. Vid lymfocytantal under 500celler/mm³ skall patienten övervakas med avseende på tecken och symtom som tyder på infektioner, främst herpes zoster. Om tecken till infektion uppkommer skall behandling inledas och avbrytande eller senareläggning av behandling med Mavenclad övervägas.

PML har rapporterats hos patienter som behandlats med kladribin iv med annan behandlingsregim. MR skall utföras senast tre månader före behandlingsstart med Mavenclad.

Maligniteter:

Kladribin kan ha en gentoxisk potential men långsiktiga data från möss och apor har inte gett några belägg för relevant förhöjd karcinogen risk hos människa.

I kliniska studier och vid långsiktig uppföljning av patienter har fall av maligniteter observerats oftare hos kladribinbehandlade patienter (10 fall på 3 414 patientår (0,29 fall per 100 patientår), jämfört med placebobehandlade patienter (3 fall på 2 022 patientår (0,15 fall på 100 patientår). Mavenclad är kontraindicerat till MS-patienter med aktiva maligniteter och en individuell nytta-riskbedömning ska göras hos patienter med tidigare malignitet. Jämfört med andra sjukdomsmodifierande MS-behandlingar förefaller kladribin ej öka risken för malignitet.

Byte från kladribin till:

Den kladribininducerade lymfopenin kan vara mycket långvarig, ibland upp till flera år innan normaliserade lymfocytnivåer återfås. Så länge lymfopeni föreligger får man utgå från att risker relaterade till immunosuppression av kladribin adderas till den risk som föreligger med annan sjukdomsmodifierande behandling. Enligt svenska MS sällskapet kan man tänka enligt nedan.

Interferon beta, glatirameracetat, dimetylfumarat eller diroximelfumarat, teriflunomid: kan sannolikt betraktas som säkra om man har normal differentialräkning före start.

Natalizumab: relativ kontraindikation då tidigare behandling med immunosuppressiva läkemedel ökar risken för PML, främst om JCV antikroppspositivitet.

Fingolimod, siponimod, ponesimod och ozanimod: normal differentialräkning. Kvarstående lymfocytopeni efter avslutad kladribinbehandling får betraktas som relativ kontraindikation.

Alemtuzumab, rituximab, okrelizumab, ofatumumab: Normaliserade blodvärden och lymfocytsubpopulationer skall föreligga.

HSCT: Detta inducerar alltid en kraftig men övergående panleukpeni och det är svårt att förutse riskerna av en kvarstående effekt av kladribin på lymfocytpopulationen. Man får utgå från att lymfopeni ger en ökad och mer långvarig risk för opportunistiska infektioner efter HSCT. Dessa patienter bör ha förlängd förebyggande infektionsprofylax, vanligtvis acyklovir och trimetoprim-sulfa. Diskussion med hematolog och infektionsläkare måste ske!

Byte till kladribin: Var god se varje enskilt preparat.

Monitorering:

Inför varje behandlingsår:

Varicella zoster serologi, hepatit B och C serologi, Quantiferontest, rtg pulm och graviditetstest.

Blodstatus med differentialräkning inför behandlingsstart, månad 2 och 6 efter kur och inför nästa kur.

Normalt lymfocyttal skall föreligga innan terapistart och andra årets två kurer ges endast om lymfocyttalet är över $0,8 \times 10^9/l$. Nytt blodstatus med lymfocyträkning görs efter 2 och 6 månader och om lymfocyttalet är $< 0,5 \times 10^9$ följs lymfocyttalet tills det stiger igen.

Läkar- och sjuksköterskebesök före behandlingsstart och sedan var 6:e till 12:e månad med neurostatus och EDSS.

MR årligen.

6.7 Anti CD 20 terapi:

Rituximab (Mabthera samt biosimilarer som Rixathon, Ruxience, Truxima)

Verkningsmekanism:

Rituximab är en monoklonal antikropp mot cellytestrukturen CD20 vilken uttrycks på hela linjen av B-lymfocyter från och med pre-B-lymfocyter men inte på plasmaceller. Antikropparna orsakar lys av dessa celler så att de försvinner ur cirkulationen inom två dagar. Vid denna lys frisätts cytokiner, vilket kan leda till infusionsreaktion.

Effekt:

Det finns nu en randomiserad fas-III studie av rituximab (Mabthera) jämfört med dimetylfumarat (RIFUND-MS) (Svenningsson 2022). Denna studie inkluderade 200 patienter som randomiserades till rituximab eller dimetylfumarat. Resultaten visar en signifikant reduktion av antalet skov i gruppen som erhållit rituximab (3%) jämfört med gruppen som behandlats med dimetylfumarat (16%), motsvarande en risk ratio på 0.19 (95% CI 0.06–0.62; p=0.006). **MR lesioner reducerades men man såg ingen skillnad beträffande utveckling av funktionsbortfall.** Liknande resultat har setts i mindre studier tidigare:

I en randomiserad fas II studie (Hauser 2008) med sammanlagt 104 patienter med skovvis MS visade rituximab (1000mg upprepat efter 14 dagar) en signifikant reduktion av skovfrekvens (cirka 50 %) och en minskning av nya T2- och kontrastladdande lesioner med >90 % jämfört med placebogruppen efter 48 veckor. En svensk retrospektiv observationsstudie med 822 rituximabbehandlade MS patienter (557 skovvist förloppande patienter, 198 sekundärprogressiva patienter, 67 primärprogressiva patienter) visade att behandling med 500mg eller 1000mg rituximab var 6-12:e månad under i medeltal 22 månader gav en årlig skovfrekvens på 0,044 (RRMS), 0,038 (SPMS) och 0,015 (PPMS). Median EDSS förblev oförändrad i RRMS och ökade med 0,5 respektive 1,0 vid SPMS och PPMS, dock ingen signifikant skillnad.

Vid baslinjen hade 26,2% kontrastladdande lesioner och efter behandling hade endast 4,6% kontrastladdande lesioner. Denna studie, som dock inte är optimal (retrospektiv design, ingen kontrollgrupp, gruppskillnader vid baslinjen) skulle kunna tala för att 500mg är lika effektivt som 1000mg. En svensk öppen fas II studie visade minskad MR-aktivitet och sänkt neurofilament i likvor hos 75 patienter, med kliniskt stabil sjukdom på interferon beta eller glatirameracetat, vid byte till rituximab. Ytterligare en svensk retrospektiv observationsstudie på 256 patienter har visat en 90% minskad risk för skov vid byte från natalizumab pga JCV positivitet till rituximab jämfört med fingolimod.

I en fas 2–3 randomiserad studie vid primärprogressiv MS (Hawker 2009) förelåg ingen signifikant reduktion av funktionsbortfallsprogress hos rituximabgruppen jämfört med placebogruppen sett på hela studiepopulationen. Däremot i en förbestämd subgruppsanalys fann man en signifikant behandlingseffekt hos patienter som hade kontrastladdning vid inklusion och var 50 år eller yngre.

Indikation:

Läkemedlet har använts i kliniskt bruk sedan 1997 främst inom onkologin och reumatologin men även neurologin - exempelvis vid myastenia gravis, CIDP, multifokal motorisk neuropati och neuromyelitis optica.

Rituximab är inte en registrerad behandling för MS men används frekvent i Sverige. Biosimilarerna Rixathon, Truxima, Ruxience ges även. Lämpliga tillfällen för att ge rituximab vid MS är:

- Skovvist förlöpande MS
- Demyeliniserande sjukdom där sjukdomen ter sig neuromyelitis optica lik.
- Primärprogressiv eller sekundär progressiv MS vid förekomst av inflammatorisk aktivitet i form av skov och/eller nytillkomna lesioner på MR senaste två åren.

Kontraindikation:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Aktiva svåra infektioner, ex HIV, TB.
- Känt immunbristsyndrom eller nedsatt immunförsvar till följd av nuvarande eller tidigare immunhämmande behandling.
- Svår hjärtsvikt eller svår okontrollerad hjärtsjukdom.
- Graviditet och amning. IgG immunoglobuliner passerar placentabarriären.
- Det finns inte data som talar för att rituximab är teratogent. B-cellsnivåerna hos nyfödda barn vars mor exponerats för rituximab har inte undersökts i kliniska studier. Det finns inga tillräckliga och välkontrollerade data från studier på gravida kvinnor, däremot har övergående förlust av B celler och lymfocytopeni rapporterats hos några nyfödda vars mödrar har exponerats för rituximab under graviditeten. Liknande effekter har observerats i djurstudier. 2x1000mg är fullständigt eliminerat inom 6 månader. Då passagen av IgG-molekyler över placenta är minimal första trimestern bedöms riskerna låga om försök till konception påbörjas tre månader efter den senaste rituximabdosen. Kvinnor i fertil ålder skall använda pålitligt preventivmedel tre-fyra månader efter behandling och sannolikt har kvinnan sedan skydd mot inflammatorisk aktivitet under hela graviditeten.

Graviditet:

Det finns inte data som talar för att rituximab är teratogent. 2x1000mg är fullständigt eliminerat inom 6 månader. Då passagen av IgG-molekyler över placenta är minimal första trimestern bedöms riskerna låga om försök till konception påbörjas 3–4 månader efter den senaste rituximab-dosen. Klinisk erfarenhet enligt Svenska MS sällskapet indikerar att den långtidseffekt som uppnås av rituximab leder till ett gott skydd mot inflammatorisk aktivitet under hela graviditeten.

Rituximab skall ej ges under graviditet.

Amning:

Det finns en liten norsk studie på fem barn som ammadess när modern fick 500-1000mg rituximab 13–31 dagar postpartum och ingen påverkan på barnens B-lymfocyter sågs. Tydligt bedöms risken för att rituximab skall ha effekt på barnets immunsystem som mycket lågt om barnet är fullgånget och internationellt och nationellt bedömer man att rituximabbehandling kan återupptas postpartum under pågående amning. Om modern fått rituximab innan graviditet är risken för postpartumskov liten och man kan i alla fall avvakta med att ge rituximabdosen till 1–2 veckor efter partus (ej före då antikropps-nivåerna är högre i colostrum och det finns en lägre syrehalt gastrointestinalt hos den nyfödde). Barnet skall dock ej få levande vaccin sex månader efter att pat fått rituximabbehandling under pågående amning.

Försiktighet/Särskilda övervägande:

- Bärare av hepatit B eller C
- Hjärtsjukdom
- Vaccination: Säkerheten vid immunisering med levande virala vacciner efter behandling med rituximab har inte studerats och vaccination med levande virusvacciner rekommenderas inte. Patienter som behandlas med rituximab kan få vaccinationer med avdödade vacciner (svarsfrekvensen kan emellertid vara lägre) och bör helst ges två till fyra veckor (vid vaccinering med antigen patienten tidigare träffat på) och fyra till sex (vid antigen patienten inte utsatts för tidigare) veckor före kommande rituximabinfusion, mest sannolikt att patienten får antikroppssvar om patientens B-celler börjat återkomma. Inför rituximabstart bör man överväga att vaccinera mot pneumokocker, TBE, hepatit A och B (om patienten inte har immunitet för dessa infektioner). Om patienten inte har antikroppar mot varicella zoster skall vaccination rekommenderas och det kan ej ske under pågående immunomodulerande behandling då vaccinet är levande.

Dosering:

Godkänd dosering saknas vid MS. I de randomiserade fas I och II studierna har man givit 1000mg upprepat efter två veckor och sedan varje halvår. Det är också oklart hur länge man skall upprepa behandlingarna.

Utifrån klinisk erfarenhet och svensk retrospektiv observationsstudie på 822 patienter har man inte sett någon skillnad mellan 500mg och 1000mg vid 6 månaders infusionsintervall.

Initialdos: 1000mg.

Fortsatt behandlingsdos: 500mg var sjätte månad upp till tre års behandling. Efter detta individuell bedömning kring doseringsintervall utifrån patientens ålder och sjukdomens initiala inflammatoriska aktivitet. Utglesning av behandlingsintervall upp till 12–18 månader kan övervägas vid stabil sjukdom för att minska total rituximabdos och därmed sannolikt minska risken för utveckling av hypogammglobulinemi.

Vid mätbara nivåer av CD19 positiva celler och samtidigt återfall av inflammatorisk sjukdomsaktivitet kan man åter tänka sig tätare doseringsintervall och högre dos kan övervägas men även mätning av rituximabantikroppar. Det är oklart om immunogeniciteten av rituximab är densamma vid behandling med dess biosimilarer.

IgG-antikroppar i elfores bör ha återkommit innan behandling upprepas och skall helst vara minst 5,5g/l innan nästa infusion ges.

Premedicinering med paracetamol, antihistamin och steroider skall ges för att minska risken för infusionsrelaterade biverkningar.

Biverkningar:

- **Infusionsrelaterade reaktioner** vid främst första infusionen och som troligen beror på cytokinfrisättning i samband med celllys. De flesta är lätta till måttliga med feber, frossa, stelhet, huvudvärk, halsirritation, andningsproblem, bronkospasm, rinit, urtikaria, angioödem, kraftlöshet, muskelvärk, trötthet, högt eller lågt blodtryck, takykardi, dyspepsi och illamående. Det rekommenderas att patienterna premedicineras med steroider, antipyretika samt antihistamin för att lindra effekterna av infusionsreaktioner.
- **Allergiska reaktioner** (urtikaria, obstruktiva luftvägsbesvär samt blodtrycksfall) inträffar som regel inom minuter efter påbörjad infusion och är ovanliga. Allvarliga allergiska reaktioner är mycket ovanliga.
- **Antikroppar** (ADA – anti drug antibodies): sällan neutraliserande och är ej korsreagerande mot andra anti-CD20 läkemedel. Om ej reduktion av B-lymfocyter vid förekomst av antikroppar har läkemedlet ej effekt. Om B-cellerna börjar återkomma snabbare än tidigare (ex vid byte till biosimilar) bör rituximabantikroppar testas inför nästa behandling. Det kan även vara lämpligt att kontrollera B-cellerna varje till var annan månad för att se att B-cellerna verkligen försvinner på behandling. Om B-cellsdepletering ej sker eller B-cellerna återkommer snabbare kan man överväga att ge behandling tätare. I fall att B-cellerna återkommer redan innan fyra månader passerat får man byta till ex annat anti-CD20 preparat.
- Liten ökad risk för **infektioner** för bakteriella, svamp- eller virusinfektioner. Klinisk erfarenhet i Sverige talar för att enskilda personer har lättare att få infektioner i både luft- och urinvägar. Svensk studie (Luna et al JAMA Neurol 2019) har visat att rituximabbehandling innebär en ökad risk för allvarliga infektioner jämfört med interferon, natalizumab och fingolimod. Risken vid rituximabbehandling är cirka 2 allvarliga infektioner per 100 behandlingsår jämfört med 1,3 per 100 behandlingsår med

fingolimod och nattalizumab. Reaktivering av hepatit B har noterats. Patienterna har även en två till tre gånger ökad risk att drabbas av mer allvarlig Covid-19 infektion.

- Låg risk för **opportunistiska infektioner** som herpes zoster och herpes simplex. PML har förekommit vid knappt 10-tal rituximabbehandlingar vid MS, risk vid reumatoid artrit 1/25 000 (då ofta kombinationsbehandling med methotrexat).
- Långvarig **hypogammaglobulinemi** (IgG<6g/L) kan ses främst vid långvarig behandling, kan ge ökad risk för infektioner och eventuell kan behandling med IvIg bli aktuellt.
- IgG kan sjunka och man skall ej ge ny rituximab förrän S-IgG stigit till närmaste normalområdet. Långvarig **hypogammaglobulinemi** (IgG<6g/L) kan ses vid främst vid långvarig behandling och då kan en ökad risk för infektioner ses. IgG <4g/L bedöms som allvarlig immunbrist och innebär avsevärt ökad infektionsrisk. IgG är avgörande för fagocytos av kapselförsedda bakterier som pneumokocker och Haemophilus influenza och pat kan drabbas av sinuiter, övre luftvägsinfektioner samt pneumonier. Vid recidiverande infektioner blir högdosgammaglobulinbehandling aktuell.
- **”Late onset neutropeni”** (neutrofila <1,5x10⁹) – 3% vid RA, ofta reversibelt vid utsättning men ibland krävs behandling med GCSF.
- **Hjärtpåverkan:** Angina pectoris, hjärtarytmier såsom förmaksfladder och -flimmer, hjärtsvikt och/eller hjärtinfarkt. Ofta i form av infusionsbiverkan. Eosinofil myokardit har observerats.
- **Blodtrycksfall** i samband med infusion. Om patienten medicinerar med antihypertensiva läkemedel, låt patienten göra tillfälligt uppehåll.
- **Maligniteter** på sikt?

Vid behandlingssvikt:

Mät lymfocytmarkörer och vid dålig reduktion av CD 20 kan antikroppar mot läkemedlet tagas (Wieslab)

Byte av behandling:

Byte från rituximab:

- Önskvärt är att antikropps nivåer i elfores samt CD20 celler i immunologi skall vara normaliserade innan byte kan ske, minst 3–4 månader bör ha förflutit sedan senaste infusion. Dessa patienter har dock troligen en mycket aktiv MS sjukdom och det är olyckligt att vänta så länge med behandlingsbyte. Möjligen kan man då följa

Svenska MS sällskapets rekommendation:

- Om behandlingsbyte från rituximab sker pga behandlingssvikt tillämpas ingen washout.
- Om det rör sig om ett planerat behandlingsbyte till annat preparat utan behandlingssvikt sätts den nya behandlingen lämpligen in 6 månader efter senaste rituximabdosen.

Byte till rituximab: Var god se varje enskilt preparat.

Monitorering/Uppföljning:

- Serologi beträffande HIV, herpes zoster samt hepatit B och C före start.
- Blodstatus med differentialräkning, proteinprofil med gammaglobulinnivåer alternativt endast IgG och IgM och immunofenotypning med beräkning av % B-lymfocyter (före behandlingsstart samt var sjätte månad samt vid infektioner).
- Graviditetstest före varje behandling.
- SDMT före start och sedan var 6:e månad.
- Läkarpbesök med neurostatus och EDSS var sjätte till tolfte månad (besök hos MS sjuksköterska bör ske mellan läkarpbesöken), tidigare vid behov.
- MR årligen (efter 6 månader vid behandlingsbyte).

Biosimilar rituximab rekommenderas

Det saknas randomiserade studier men finns bred erfarenhet av MS behandling med biosimilarerna. Biosimilarnas immunogenicitet och risken för överkänslighetsreaktioner är ännu okänd, men de får antas ha likvärdig effekt med Mabthera och är upphandlade till en fördelaktig kostnad i Region Skåne. Vid nyinsättning rekommenderas därför biosimilar och vid behandling med Mabthera bör byte till biosimilar starkt övervägas.

6.8 Okrelizumab (Ocrevus)

Verkningsmekanism:

Okrelizumab är en rekombinant humaniserad anti-CD20 monoklonal antikropp. CD20 är en cellyteantigen lokaliserat på pre-B-celler, mogna B-celler och minnes-B-celler men det återfinns inte på lymfoida stamceller och plasmaceller. Efter att okrelizumab har bundit till cellytan sker en selektiv depletion av B-celler som uttrycker CD20 genom antikroppsberoende cellulärt fagocytos (ADCP), antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC), komplement-beroende cytotoxicitet (CDC) och apoptos. Kapaciteten att återskapa B-celler och redan existerande humoral immunitet bibehålls. Medfödd immunitet och totala antalet T-celler påverkas inte. Jämfört med rituximab är okrelizumab mer humaniserad och har därmed lägre immunogenicitet. Okrelizumab binder till en epitop som delvis överlappar med rituximabs bindningsställe och okrelizumab verkar mer via antikroppsberoende cytotoxicitet jämfört med rituximab som mer verkar via komplementberoende cytotoxicitet.

Klinisk effekt:

Skovvis MS:

Två fas III (OPERA I och OPERA II), multicenter, randomiserade, dubbelblinda, dubbel-dummy kliniska studier med aktivt jämförande preparat med identisk studiedesign, hos patienter med skovvist förlöpande MS och bevis på sjukdomsaktivitet (kliniska eller bilddiagnostiska fynd) inom de föregående två åren utfördes under två år (Hauser et al). 1656 pat randomiserades 1:1 till okrelizumab 600mg var 24:e vecka alternativt interferon beta 1a sc 44mikrogram.

Årlig skovfrekvens vid 96 v utgjorde primär endpoint i studierna och var signifikant lägre för okrelizumab:

OPERA I – 0,16 i okrelizumabgrupp och 0,29 i Rebifgrupp – 46% lägre skovfrekvens, $p < 0,0001$

OPERA II – 0,16 i okrelizumabgrupp och 0,29 i Rebifgrupp – 47% lägre skovfrekvens, $p < 0,0001$

Andel patienter fria från skov vid 96 veckor var 80,4% respektive 66,7% för Okrelizumab och Rebif i Opera I och 78,9% respektive 64,3% för Okrelizumab och Rebif i Opera II.

Sekundära endpoints rankades innan analys och vidare analys avstannade då man kom till ett analysresultat som inte gav signifikant resultat. Bättre resultat för okrelizumab sågs i de 6/10 första sekundära endpoints vid denna hierarkiska testning. Lägre risk för disability progress konfirmerad vid vecka 12 (9,8% i okrelizumabgrupp och 15,2% i Rebifgrupp; 40% lägre risk med okrelizumab, $p < 0,001$) och vecka 24 (7,6% okrelizumabgrupp och 12% i Rebifgrupp, 40% lägre risk med okrelizumab, $p = 0,003$), både i prespecifierade poolad analys och i vardera fas III studie. Även större chans för disability förbättring sågs vid vecka 12 i poolad analys (20,7% i okrelizumabgrupp och 15,6% i Rebifgrupp; 33% högre i okrelizumabgrupp, $p = 0,002$) och även signifikant förbättring i OPERA I men ej i OPERA II.

Antalet kontrastladdande lesioner på T1-viktade MR-bilder var i OPERA I 94% lägre och i OPERA II 95% lägre, $p < 0,001$. Antalet nya eller större högsignalerande lesioner på T2-viktade bilder var i OPERA I 77% färre och 83% färre i OPERA II, $p < 0,001$. Antalet nya lågsignalerande lesioner på T1-viktade bilder var i OPERA I 57% lägre och i OPERA II 64% lägre.

Primärprogressiv MS:

Den fas III, randomiserade, dubbel-blinda, placebokontrollerade studien ORATORIO (Montalban, et al) undersökte effekten och säkerheten av okrelizumab hos patienter med PPMS. Studien var händelsedrivna, så att dubbel-blind behandling gavs minst som fem doser (120v) tills 253 händelser med disability progress som konfirmerades åtminstone vid 12v skett. 732 patienter ingick i "intention-to-treat" population varav 488 med okrelizumabbehandling och 244 med placebobehandling. Vid baslinjen var medelåldern 44 år, 50% kvinnor, sjukdomsduration 6 år, diagnosduration 3 år, medel-EDSS 4,7 och 25% av patienterna hade kontrastladdande lesioner på MR.

Primär endpoint med andel patienter med disability progress konfirmerad vid vecka 12 var 32,9% för okrelizumab och 39,3% för placebo (relativ riskreduktion 24%, $p = 0,039$). Sekundära endpoints rankades innan analysen och man analyserade utfallsmåtten enligt rankningslistan fram till resultatet inte var signifikant längre. Andelen patienter med disability progress konfirmerad vid vecka 24 (första sekundära endpointen i analys hierarkin) var 29,6% för okrelizumab och 35,7% för placebo (relativ riskreduktion 25%, $p = 0,04$). Medelvärdes förändring från baslinjen till v 120 på "timed 25-foot walk" (andra sekundära endpoint) var 38,9% med okrelizumab versus 55,1% med placebo (relativ reduktion med okrelizumab 29,3%, $p = 0,04$). Ingen signifikant skillnad sågs för förändring av SF-36 fysiska komponent och därmed analyserades inte ytterligare sekundära endpoints.

Subgruppsanalys på patienter med och utan kontrastuppladdning vid baslinjen visade på hazard ratio på 0,65 (konfidensintervall 0,4–1,06) för pat med kontrastladdande lesioner och 0,84 (konfidensintervall 0,62–1,13) för dem utan kontrastladdande lesioner. Studien saknade dock power för att analysera subgrupper.

Total volym av högsignalerande T2 lesioner från baslinje till v 120 minskade med okrelizumab och ökade med placebo, -3,4% och +7,4 %, $p < 0,001$. Justerat medelvärdes förändring i hjärnvolym från vecka 24 till v 120 (4:e sekundära endpoint) var lägre med okrelizumab än placebo, -0,9 vs -1,09, $p = 0,02$. Justerat antal medelvärdes nya eller större T2 lesioner från baslinje till vecka 120 (exploratory endpoint) var lägre med okrelizumab än placebo (0,31 vs 3,88, $p < 0,001$).

Indikation och NT-rekommendation:

Ocrevus är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis multipel skleros med aktiv sjukdom som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd.

NT rådets rekommendation är att vid skovvis MS välja den mest kostnadseffektiva behandlingen av tillgängliga alternativ, av vilka Ocrevus kan vara ett, utifrån den enskilda patientens behov eller enligt lokala rutiner.

Ocrevus är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidig primärprogressiv multipel skleros med avseende på sjukdomsduration och nivå av funktionsnedsättning samt bilddiagnostiska fynd karakteristiska för inflammatorisk aktivitet.

NT rådets rekommendation är att Ocrevus kan införas som ett behandlingsalternativ vid primärprogressiv multipel skleros (PPMS) till patienter med:

- PPMS
- Ålder ≤ 55 år
- Sjukdomsduration ≤ 15 år
- EDSS $\leq 6,5$

- Tecken till inflammatorisk aktiv sjukdom genom förekomst av kontrastladdande lesioner på nyligen (ca 3 månader) utförd MR.

Kontraindikationer:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- Pågående aktiv infektion
- Aktiv tuberkulosinfektion
- Bärare av hepatit B eller C
- HIV infektion
- Kända aktiva maligniteter
- Patienter med immunsuppression
- Hjärtsjukdom
- Graviditet: Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiva preventivmedel under behandling med Ocrevus och i 4–5 månader (5 halveringstider som gör att direkt exponering undviks) efter den sista infusionen med Ocrevus. Den eventuella effekten på foster av indirekt exponering genom att modern saknar B-celler är ostuderad. Övergående depletion av perifera B-celler och lymfocytopeni har rapporterats hos spädbarn födda av mödrar som exponerats för andra anti-CD20-antikroppar under graviditeten. På grund av risken för depletion av B-celler hos spädbarn till mödrar som har exponerats för Ocrevus under graviditet, bör spädbarnen monitoreras för depletion av B-celler och vaccinationer med levande och levande försvagade vacciner bör skjutas upp tills dess att antalet B-celler hos spädbarnet har återhämtat sig.
- Amning

Dosering:

- **Startdos:** 300mg Ocrevus iv och efter två veckor ytterligare 300mg Ocrevus iv.
- **Efterföljande doser:** 600mg Ocrevus iv var 6:e månad.

Premedicinering med paracetamol, antihistamin och steroider skall ges för att minska risken för infusionsrelaterade biverkningar.

Hypotoni kan inträffa som ett symtom på infusionsrelaterad reaktion. Uppehåll i blodtryckssänkande behandling bör därför övervägas 12 timmar före och under varje infusion med Ocrevus.

Biverkningar:

Infusionsrelaterade reaktioner (IRR):

Ocrevus förknippas med IRR vilket kan vara relaterat till frisättning av cytokiner och/eller andra kemiska mediatorer. Symtom på IRR kan uppkomma under vilken infusion som helst men har rapporterats mer frekvent under den första infusionen. IRR uppkommer inom 24 timmar efter infusionen. Reaktionerna kan yttra sig som klåda, utslag, urtikaria, erytem, halsirritation, orofaryngeal smärta, dyspné, faryngealt ödem, larynxödem, rodnad, hypotoni, pyrexia, trötthet, huvudvärk, yrsel, illamående och takykardi. I kliniska studier för skovvist förlöpande sjukdom var detta den vanligaste biverkningen hos patienter som behandlades med Ocrevus (34,3%) jämfört med interferon beta-1a och placeboinfusion (9,9%). I den placebokontrollerade (PPMS) kliniska studien var IRR också den vanligaste biverkningen hos patienter som behandlades med Ocrevus (40,1%) jämfört med placebo (25,5%).

Vid infusionsrelaterade reaktioner reduceras infusionshastigheten men vid svår reaktion stoppas infusionen och symptomatisk behandling ges, vid mycket svår reaktion skall Ocrevus ej ges mer.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktion kan kliniskt vara mycket svåra att skilja från IRR-symtom. En överkänslighetsreaktion kan uppkomma under vilken infusion som helst men uppkommer dock vanligen inte under den första infusionen.

Laboratorieavvikelser:

Immunoglobuliner: Hypogammaglobulinemi

Behandling med Ocrevus resulterar i en minskning av total mängd immunglobuliner, huvudsakligen orsakad av en minskning av IgM men även IgG. Hypogammaglobulinemi (S-IgG <6g/l) kan förekomma – IgG kan återkomma efter utsättning av okrelizumab men det kan ta tid. Vid värden <4g/l finns en ökad risk för infektioner och man bör glesa ut behandlingsintervallet. Vid hypogammaglobulinemi med upprepade bakteriella infektioner som sinuiter, bronkiter och pneumonier kan okrelizumab utsättas alternativt substitution med immunoglobuliner ges.

Neutropeni

I vissa fall ses neutropeni men den är oftast mild och övergående. ”Late onset neutropenia” har beskrivits vid behandling med rituximab och definieras som neutropeni på $<1,5 \times 10^9/l$ där annan orsak är utesluten. Tillståndet är ofta reversibelt vid utsättning men i vissa fall krävs behandling med G-CSF.

Lymfocytopeni

En viss lymfocytopeni har noterats vid okrelizumabbehandling. Majoriteten av lymfocytopenin var mild men i enstaka fall mer uttalad och man har noterat ökad frekvens av allvarliga infektioner under episoder med lymfocytopeni.

Infektion

Administrering av Ocrevus ska skjutas upp hos patienter med en pågående aktiv infektion tills infektionen har gått över.

Immunstatus skall kontrolleras innan dosering eftersom svårt immunförsvagade patienter (tex med lymfopeni, neutropeni, hypogammaglobulinemi) inte ska behandlas. Andelen **luftvägsinfektioner** var något högre hos Ocrevusbehandladepatienter jämfört med hos patienter behandlade med interferon beta-1a och placebo. Infektionerna var övervägande milda till måttliga. Vid PPMS sågs en del allvarliga infektioner, främst pneumoni.

Herpes: Herpesinfektioner rapporterades oftare hos Ocrevusbehandlade patienter än hos interferon beta-1a-behandlade patienter. Infektionerna var övervägande milda till måttliga i svårighetsgrad.

Covid-19: 2–3 gånger ökad risk för mer aggressivt Covid-19 förlopp.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML): PML har observerats hos patienter som behandlats med anti-CD20-antikroppar, 2 vid ocrelizumabbehandling vid MS (2023).

Hepatit B-reakivering: Hepatit B-virus (HBV)-reakivering, som i vissa fall resulterat i fulminant hepatit, leversvikt och död, har rapporterats hos patienter behandlade med andra anti-CD20-antikroppar. Screening för HBV bör utföras hos alla patienter innan behandling med Ocrevus inleds.

Maligniteter

I kliniska studier har ett ökat antal maligniteter (inklusive bröstcancer) observerats hos patienter som behandlats med okrelizumab jämfört med kontrollgrupperna. Fram till juni 2016 var neoplasmförekomsten i alla studierna: 0,4/100 patient år (6467 patient år med behandling) med okrelizumab samt 0,2/100 patient år (2053 patient år med behandling med Rebif eller placebo). Incidensen var emellertid jämförbar med den som förväntas hos en MS-population. Individuell nytta-riskutvärdering ska övervägas hos patienter med kända riskfaktorer för maligniteter och hos patienter som aktivt

monitoreras för recidiv av malignitet. Patienter med en känd pågående malignitet ska inte behandlas med Ocrevus.

Systemiskt inflammationsresponssyndrom (SIRS)

En patient som fick 2000 mg Ocrevus dog av systemiskt inflammationsresponssyndrom (SIRS) av okänd etiologi efter en undersökning med MR 12 veckor efter sista infusionen; en anafylaktisk reaktion mot MRT-kontrastmedlet med gadolinium kan ha bidragit till SIRS. SIRS innebär feber eller hypotermi, takykardi, takypne samt leukopeni eller leukocytos. Orsaken kan vara sepsis men även icke infektiösa orsaker som andra svåra medicinska tillstånd kan vara utlösande.

ADA (Antidrug antibodies):

Antikroppar mot okrelizumab utvecklas mycket sällsynt och en ännu mindre andel är neutraliserande.

Vaccinationer:

Man bör se efter vaccinationsstauts hos patienter som övervägs för behandling med Ocrevus. Vaccination med levande försvagade eller levande vaccin rekommenderas inte under behandling och fram tills dess att B-cellerna återhämtat sig (i kliniska studier var mediantiden för återhämtning av B-cellsnivåerna 72 veckor). Patienter som behandlas med okrelizumab kan få vaccinationer med avdödade vacciner (svarsfrekvensen kan emellertid vara lägre) och bör helst ges två till fyra veckor (vid vaccinering med antigen patienten tidigare träffat på) och fyra till sex veckor (vid antigen patienten inte utsatts för tidigare) före kommande ocrelizumabinfusion, mest sannolikt att patienten får antikroppssvar om patientens B-celler börjat återkomma.

Behandlingsbyte från okrelizumab:

Önskvärt är att antikropps nivåer i elfores samt CD20 celler i immunologi skall vara normaliserade innan byte kan ske. Vid planerat behandlingsbyte utan behandlingssvikt sätts den nya behandlingen lämpligen in sex månader efter senaste okrelizumabdosen. Om behandlingsbyte sker till följd av behandlingssvikt kan kortare eller ingen "wash-out" period tillämpas.

Behandlingsbyte till okrelizumab: Var god se varje enskilt preparat.

Provtagning som skall ha tagits förberedande:

- Hepatit och HIV serologi
- Varicella zoster serologi
- Hb, trombocyter
- Vita blodkroppar och differentialräkning
- Proteinprofil med gammaglobulinnivåer
- Immunofenotypning med beräkning av % B-lymfocyter (immunologiremiss)
- Graviditetstest
- SDMT (kognitivt test)

Uppföljning inför varje infusion (efter 6 månader) samt vid infektion:

- Fullständig blodstatus inklusive differentialräkning.
- Proteinprofil med gammaglobulinnivåer
- Immunofenotypning med beräkning av % B-lymfocyter (immunologiremiss)
- Graviditetstest

Vid behandlingssvikt:

- Mät lymfocytmarkörer och vid dålig reduktion av CD 20 kan antikroppar mot läkemedlet tas (Wieslab)

- SDMT varje halvår
- MR efter 6 mån och sedan minst årligen
- Läkare- och sjuksköterskebesök var 6:e till 12:e månad.

6.9 Ofatumumab (Kesimpta)

Verkningsmekanism:

Ofatumumab är en fullt humaniserad monoklonal antikropp (IgG1) mot CD20, som binder till annan region än andra anti-CD20 antikroppar. Lysering av CD20 positiva B celler sker huvudsakligen via komplementberoende cytotoxicitet och i mindre utsträckning via antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet. T celler som uttrycker CD20 (liten andel aktiverade T-celler) lyseras även av ofatumumab. När behandlingen avslutas återkommer B-cellerna snabbare än med andra parenteral anti-CD20 preparat, i regel efter 23 veckor. Halveringstiden vid steady state uppskattas till cirka 16 dagar vid subkutan dosering om 20mg. Incidensen av anti-läkemedelsantikroppar i fas-III studien var mycket låg på 0,2% och var ej neutraliserande.

Klinisk effekt:

Två fas 3, randomiserade, dubbelblinda, dubbel-dummy, aktiv-kontrollerade kliniska multicenter studier av identisk design utfördes samtidigt; ASCLEPIOS I och II (Hauser 2020). Patienter som inkluderades var mellan 18 och 55 år och hade skovvist förlöpande MS eller sekundär progressiv MS med sjukdomsaktivitet och EDSS var 0–5,5. Patienterna skulle ha haft minst ett skov senaste året, minst två skov senaste två åren eller minst en kontrastladdande lesion senaste året och skulle vara neurologiskt stabila senaste månaden. Ofatumumab under upptrappning följdes av 20mg sc varje månad och gavs till hälften av patienterna och hälften fick teriflunomidbehandling, placebo gavs oralt i första gruppen och sc i andra gruppen. 1882 pat inkluderades; 927 i ASCLEPIOS I (465 ofatumumab, 462 teriflunomid) och 955 i ASCLEPIOS II (481 ofatumumab och 474 teriflunomid). Medianbehandlingstid var 85 veckor (1,6 år) i båda studierna.

Demografi och sjukdomskaraktäristika var lika i båda studierna och behandlingsgrupperna vid baslinjen. Medianåldern var 38 år, sjukdomsduration 8,2 år och genomsnittligt EDSS 2,9. Patienterna hade haft 1,2–1,3 skov senaste året och 40% av patienterna hade kontrastladdande lesioner på T1 viktade bilder vid studiestart. 40% av patienterna var behandlingsnaiva och de med tidigare behandlingar hade bytt från främst interferon beta, glatirameracetat och dimetylfumarat. Endast ett fåtal bytte från natalizumab eller andra mer högeffektiva läkemedel. Studien fullföljdes för 89,5% i ofatumumab- och 81,4% i teriflunomidgruppen i studie 1 och 82,5% respektive 82,1% i studie 2.

Primärt effektmått:

Signifikant reduktion av årlig skovfrekvens på 50,5% (0,11 jämfört med 0,22), $p < 0,001$, i första studien och 58,5% (0,1 jämfört med 0,25), $p < 0,001$, i andra studien för ofatumumab jämfört med teriflunomid.

Sekundära huvudeffektmått:

Prespecificerad metaanalys av effektmått från båda studier visade att risken för konfirmerad tre och sex månaders funktionsbortfallsförsämring reducerades med 34,4% (10,9% och 15%), $p = 0,002$, respektive 32,5% (8,1% och 12%), $p = 0,01$, för ofatumumab jämfört med teriflunomid. Funktionsbortfallsförbättring konfirmerad vid sex månader var 35% högre i ofatumumabgruppen, men ej statistiskt signifikant ($p = 0,09$).

Ytterligare sekundära huvudeffektmått :

Medeltalet av reduktion av lesioner kombinerat för båda studierna var 95,9%, för studie 1 97% reduktion (0,01 respektive 0,45), $p < 0,001$, för kontrastladdande T1-lesioner och studie 2 94% reduktion (0,03 respektive 0,51), $p < 0,001$. 83,5% reduktion sågs kombinerat för studierna för antalet nya eller förstorade T2-lesioner, 82% reduktion (0,72 respektive 4,0), $p < 0,001$ i studie 1 och 85% reduktion (0,64 respektive 4,15), $p < 0,001$ i studie 2. Ingen skillnad sågs i grupperna för hjärnvolymförlust.

Sekundär biomarkör effektmått:

Serumneurofilament light koncentration månad 3, 12 och 24 var signifikant lägre i ofatumumab- jämfört med teriflunomidgruppen.

EU indikation:

Behandling av vuxna patienter med skovvis multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd.

TLV:**Subventioneras för:**

1. patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet.
2. patienter med högaktiv sjukdom endast när behandling med rituximab inte är lämplig.

SMSS rekommendation till användning:

Vuxna med aktiv skovformad eller progressiv inflammatorisk MS där behandling med B-cellseliminering terapi bedöms indicerad. Stöd för inflammatorisk aktivitet utgörs av skov, neuroradiologiskt i form av kontrastladdande lesioner eller nya eller tillväxande T2 lesioner alternativt vid lumbalpunktion höga neurofilament (NFL) nivåer. Vid uppföljning av den inflammatoriska aktiviteten skall det ha skett en normalisering eller påtaglig sänkning av MR aktivitet och NFL nivåer.

Region Skåne indikation:

Skovvist förlöpande MS där rituximab ej bedöms som lämpligt.

Kontraindikationer:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne
- Kraftigt nedsatt immunförsvar till följd av sjukdom eller behandling
- Patienter med allvarlig aktiv infektion
- Bärare av hepatit B
- Känd aktiv malignitet

- Graviditet. Effektivt preventivmedel skall tas men kvinna med graviditetsönskan kan enligt SMSS ta ett graviditetstest inför varje injektion för att säkert kunna avsluta behandlingen i tid.
- Amning: Utsöndring av IgG-antikroppar i bröstmjölks sker under de första dagarna efter förlossningen, kort därefter minskar utsöndringen till låga koncentrationer. En risk för det ammade barnet kan därmed inte uteslutas under denna korta period. Efter denna initiala korta period kan ofatumumab användas under amning om kliniskt motiverat. Om kvinnan behandlats med ofatumumab fram till de sista månaderna av graviditeten, kan amning dock inledas direkt efter förlossning.

Vaccinationer:

Levande eller levande försvagade vacciner rekommenderas inte under behandling eller efter avslutad behandling, förrän B cellerna återhämtat sig. Mediantiden till B-cellerna återhämtat sig till nedre normalvärdesgränsen är cirka 25 veckor efter avslutad behandling. Icke levande (inaktiverade, mRNA, vektorburna,...) vacciner kan ges utan behandlingsavbrott, men med risk för reducerat eller uteblivet antikroppssvar.

Dosering:

20 mg ofatumumab administrerad som subkutan injektion med:

Initial dosering vecka 0, 1 och 2 följt av och med start från vecka 4 ges behandlingen månadsvis.

Sprutorna ges utan premedicinering men om systemiska injektionsrelaterade biverkningar uppkommer kan främst antiflogistika ges.

Missade doser:

Vid miss av injektion skall dosen ges snarast möjligt och efterföljande dos administreras efter en månad.

Biverkningar:

Injektionsrelaterade reaktioner:

Systemiska:

Sågs i studierna inom 24h efter injektion hos 20,2% respektive 15% i ofatumumab- respektive teriflunomidgrupperna. Förekomsten var högst vid den första injektionen (14,4%) och sjönk sedan vid de efterföljande injektionerna (<3% från och med tredje injektionen). Reaktionerna var lindriga till medelsvåra (99,8%) och krävde ej någon behandling. De vanligaste symtomen var feber, huvudvärk, myalgi, frossa och trötthet. Dålig effekt av premedicinering med steroider sågs i studierna och premedicinering är ej nödvändig. Om injektionsrelaterade reaktioner uppkommer kan symptomatisk behandling ges i form av främst antiflogistika.

Lokala:

Reaktioner vid injektionsstället sågs hos 10,9% av patienterna som erhöll ofatumumab i studierna. Alla reaktionerna var lindriga till medelsvåra och utgjordes av erytem, svullnad, klåda och smärta.

Infektioner:

Infektioner sågs hos 52% i båda behandlingsgrupperna. Ingen skillnad beträffande olika infektioner i grupperna. Svåra infektioner sågs hos 2,5% i ofatumumabgruppen och 1,8% i teriflunomidgruppen. Två patienter (0,2 %) avbröt och 11 patienter (1,2 %) gjorde tillfälligt uppehåll i studiebehandlingen på grund av en allvarlig infektion. Alla herpesinfektioner var milda och många var orala.

Urinvägsinfektioner var vanliga.

8 av patienterna i ofatumumab- och 2 i teriflunomidgruppen drabbades av appendicit.

Övre luftvägsinfektioner:

39,4 % av patienterna som behandlades med ofatumumab i studierna drabbades av övre luftvägsinfektioner, jämfört med 37,8 % av patienterna som behandlades med teriflunomid. Infektionerna var mestadels lindriga till medelsvåra och utgjordes främst av nasofaryngit, övre luftvägsinfektion och influensa.

Patientens immunstatus skall kontrolleras före behandlingsstart. Ofatumumab kan öka risken för infektioner. Ofatumumab skall inte ges till patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar, ex vid neutro- eller lymfocytopeni. Patienter med aktiv infektion skall skjuta på injektionen tills infektionen gått i regress.

Progressiv multifokal leukoencefalopati:

PML har förekommit vid anti-CD20 behandling inklusive ofatumumabbehandling vid högre doser på onkologisk indikation.

Reaktivering av hepatit B virus:

Hepatit B reaktivering med allvarliga konsekvenser har rapporterats vid anti-CD20 behandling. Patienter med aktiv HBV infektion skall inte behandlas med ofatumumab. Screening med hepatit B ytantigen (HBsAg) och hepatit B kärnantikropp (HBcAb) samt ev ytterligare markörer måste utföras före behandlingsstart.

Behandling av patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar:

Patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar skall inte behandlas. Andra immunsuppressiva behandlingar, förutom steroider i samband med skovbehandling, skall ej ges samtidigt med ofatumumab.

Maligniteter:

5 patienter (0,5%) (2 basalcancers, ett malignt melanom in situ, ett recidiv av non-Hodgkins lymfom, en mammarcancer) i ofatumumab gruppen och 4 patienter (0,4%) (2 basalcancers, en cervixcancer, ett fibrosarkom) i teriflunomid gruppen drabbades av malignitet

Laboratorieavvikelser:

Immunglobuliner:

IgG-nivåerna sjönk övergående på 4,3% efter 48 veckors behandling, men efter 96 veckor sågs en ökning av IgG-nivåerna på 2,2%. I fas III studierna noterades en reduktion av medelvärdet för immunglobulin M (IgM) (30,9 % minskning efter 48 veckor och 38,8 % minskning efter 96 veckor). 14,3 % av patienterna fick IgM värde under nedre referensvärdet. Ingen ökad risk för infektioner, inklusive allvarliga infektioner, observerades korrelerat till detta.

Byte från ofatumumab:

- Om behandlingsbyte till följd av behandlingssvikt krävs ingen wash-out.
- Vid planerat behandlingsbyte sätts den nya behandlingen in en månad efter sista ofatumumab injektionen.

Byte till ofatumumab: Se varje enskilt preparat.

Provtagning som skall ha tagits förberedande:

- Hepatit och HIV
- Varicella zoster serologi
- Hb, trombocyter
- Vita blodkroppar och differentialräkning
- Proteinprofil med gammaglobulinnivåer
- Immunofenotypning med beräkning av % B-lymfocyter
- Graviditetstest, kvinna med graviditetsönskan kan ta graviditetstest inför varje injektion för att säkert kunna avsluta behandlingen i tid
- SDMT (kognitivt test)

Uppföljning:

- Efter 6 månader skall följande tas, liksom vid infektion:
- Fullständig blodstatus inklusive differentialräkning.
- IgG och IgM.
- SDMT varje halvår
- MR efter 6 mån och sedan minst årligen
- EDSS årligen

6.10 Interferon beta (Avonex, Betaferon, Extavia, Plegridy, Rebif)

Verkningsmekanism:

Interferon beta har antiproliferativa, immunomodulerande och antivirala effekter. T-cellsaktivering reduceras liksom proliferation via minskning av MHC uttrycket. Makrofag och B-cellsaktivering minskas och därmed reduceras proinflammatorisk cytokinsekretion. T-cellsinträdet i CNS reduceras genom minskning av VLA-4 uttrycket.

Effekt (The INFB Multiple Sclerosis Study Group 1993, Jacobs 1996, PRISMS study group 1998, ADVANCE 2014):

- 32–37 % reduktion av skov.
- Reducerar allvarlighetsgraden av skov, ger längre tid till nästa skov och större andel skovfria.
- Tidig behandling efter första skovet reducerar övergång till kliniskt definitiv MS med 44–62% (Jacobs 2000, Kappos 2006, Comi 2001, 2009, 2012).
- Färre nytillkomna och aktiva lesioner i CNS på MR, reduktion med 60–80%.
- Reduktion av funktionsbortfallutveckling (även Kappos 2006, Tedeholm 2012).
- Reduktion av atrofiutveckling.
- Reduktion av kognitiv funktionsförsämring.

Behandlingen har bättre effekt ju tidigare den ges (Jacobs 2000, Kappos 2006, Comi 2001, 2012) och även bättre effekt ju högre dos som ges (Comi 2012, Panitch 2002, Durelli 2002, Panitch 2002).

Indikation:

Skovvis förlöpande MS med låg sjukdomsaktivitet i undantagsfall som ex vid förekomst av många goda prognostiska faktorer, komorbiditet eller snabb graviditetsönskan.

Kontraindikationer:

- Överkänslighet
- Obehandlad allvarlig depression
- Okontrollerad epilepsi
- Graviditet – behandlingen kan vid behov ges under graviditet och amning.

Vaccination:

God effekt av vaccination och samtliga vaccinationer kan ges inklusive levande vaccin.

Dosering:

- IFN beta 1b (Betaferon) – 250mcg sc var annan dag
- IFN beta 1a (Avonex) – 30mcg im en gång per vecka
- IFN beta 1a (Rebif) – 44mcg sc tre gånger per vecka
- Pegylerat IFN beta 1a (Plegridy) – 125mcg sc var 14:e dag

Biverkningar:

- Lokala biverkningar – erytem, indurationer, lipoatrofi, abscesser, enstaka hudnecroser.
- Influensaliknande symtom främst första 3–6 behandlingsmånaderna – feber, frossa, huvudvärk, myalgi, ökning av spasticitet (lindras med upptrappande behandling samt behandling med paracetamol eller antiflogistika)
- Huvudvärk
- Leukopeni, lymfopeni

- Förhöjda levervärden, enstaka fall av autoimmun hepatit
- Thyroideapåverkan
- Nefrotiskt syndrom till följd av nefropati har rapporterats (Tola 2013, Wallbach 2003).
- Trombotisk mikroangiopati (huvudsakligen som trombotisk trombocytopen purpura eller hemolytiskt uremiskt syndrom) har rapporterats (Hunt 2014)
- Möjligen interaktion med antidepressiva och antiepileptika då cytokrom P450 aktiviteten reduceras.

Neutraliserande antikroppar:

Om neutraliserande antikroppar (Nabs) uppkommer sker det i regel efter 6–24 månaders behandling och utgör en biomarkör för interferon beta respons (Soelberg Sørensen 2003). Höga titrar kan helt upphäva den biologiska effekten av interferon beta, vilket påverkar effekten av läkemedlet. Förekomsten av Nabs är högre vid behandling med interferon beta 1b jämfört med interferon beta 1a och förekomsten är högre vid behandling med interferon beta 1a subkutan än intramuskulärt. Vid behandling med pegylerat interferon beta-1a är risken för Nabs mycket låg. Cirka 1/3 av Nabs försvinner, främst vid förekomst av låga titrar. Europeiska riktlinjer rekommenderar (Sørensen 2005):

- Rutinmässig antikroppstestning efter 12 och 24 mån behandling (förutom vid behandling vid pegylerat interferon beta-1a) och annars vid klinisk misstanke och behandlingssvikt.
- Vid hög titer skall provet tas om efter 3–6 mån för bekräftelse. Vid fortsatt hög titer har interferon beta behandlingen ingen effekt och skall sättas ut. Det blir oftast aktuellt att sätta in annan behandling. Man skall då inte välja ett annat interferon beta preparat eftersom dessa korsreagerar. Om man redan vid första provtagningen kliniskt misstänker behandlingssvikt behöver man ej ta om provet utan behandlingen kan utsättas direkt.

- Om antikroppar ej utvecklats efter två års behandling är det osannolikt att patienten kommer att utveckla Nabs – provtagningen behöver endast upprepas vid klinisk misstanke om behandlingssvikt.

Byte av behandling:

- Byte från interferon beta: Om ej leukopeni eller leverpåverkan föreligger krävs ingen "wash-out" period inför annan behandling.
- Byte till interferon beta: se varje enskilt preparat.

Monitorering/Uppföljning:

- Sjuksköterska följer upp injektionsteknik och följsamhet årligen.
- Provtagning för Hb, Vita, differentialräkning, trombocyter, leverstatus samt TSH, T3, T4 efter 1, 3 och 6 månader, därefter uppföljning varje halvår.
- Provtagning för neutraliserande antikroppar (Nabs) år 1 och 2, dock ej vid behandling med pegylerat interferon.
- Läkarpbesök med neurostatus och EDSS årligen (besök hos MS sjuksköterska bör ske mellan läkarpbesöken), tidigare vid behov.
- MR årligen, tidigare vid behov och vid nyinsättning eller behandlingsbyte MR efter 6 månader.

6.11 Glatirameracetat (Copaxone)

Verkningsmekanism:

Glatirameracetat är en blandning av syntetiska polypeptider som finns i det myelinbasiska proteinet och har immunomodulerande egenskaper. Läkemedlet inhiberar inbindning av myelinbasiskt protein till T-cell receptorn och hämmar aktivering av myelinspecifika T-celler. Glatirameracetat inducerar skifte från Th1 till Th2 profil, vilket leder till minskad frisläppning av proinflammatoriska cytokiner och ökning av antiinflammatoriska cytokiner. Möjlig neuroprotektiv effekt med remyelinisering har beskrivits.

Effekt (Johnson 1995, Khan 2013):

- Skovfrekvensen reduceras med 29–34%.
- Nyttillkomna MR lesioner reduceras med 30%.
- Reduktion av utveckling av ”svarta hål” (lågsignalerande förändringar på T1-bilder på MR).
- Reduktion av hjärnatrofiutveckling.
- Vid kliniskt isolerat skov (CIS) skjuts tiden till kliniskt definitiv MS (CDMS) framåt med 115% (336 till 722 dagar) (Comi 2009).

Dosering:

Inj Copaxone 20mg subkutan dagligen eller 40mg subkutan tre gånger per vecka

Indikation:

Vuxna med skovvis förlöpande MS med låg sjukdomsaktivitet i undantagsfall som ex vid förekomst av många goda prognostiska faktorer, komorbiditet eller snabb graviditetsönskan, och som inte uppnått behandlingsmålen med interferon beta-preparat, eller när behandling med interferon beta-preparat inte utgör ett lämpligt alternativ.

TLV

Subventioneras vid nyinsättning endast för patienter som inte uppnått behandlingsmålen med interferon beta-preparat, eller när behandling med interferon beta-preparat inte är ett lämpligt alternativ.

Kontraindikationer:

- Överkänslighet
- Graviditet – kan vid behov ges under graviditet och amning.

Vaccination:

God effekt av vaccination och samtliga vaccinationer kan ges inklusive levande vaccin.

Lindrig biverkningsprofil:

- Lokala biverkningar: erytem, indurationer, lipoatrofi, klåda.
- Ovanlig postinjektionsreaktion (tryck över bröstet, dyspne, oro, palpitationer).

Byte av behandling:

- Byte från glatirameracetat: Ingen "wash-out" period krävs inför annan behandling.
- Byte till glatirameracetat: se varje enskilt preparat.

Monitorering/Uppföljning:

- Sjuksköterska följer upp injektionsteknik och följsamhet årligen
- Läkarbesök med neurostatus och EDSS årligen (besök hos MS sjuksköterska bör ske mellan läkarbesöken), tidigare vid behov.
- MR årligen, tidigare vid behov och vid nyinsättning eller behandlingsbyte efter 6 månader.

6.12 Teriflunomid (Aubagio)**Verkningsmekanism:**

Teriflunomid är en aktiv metabolit till Leflunomide (Arava) som har indikationen reumatoid artrit sedan 1998. Teriflunomid har antiinflammatoriska egenskaper och hämmar selektivt och reversibelt det mitokondriella enzymet dihydroorotatdehydrogenas som krävs för de novo-syntes av pyrimidin. Detta reducerar proliferationen av celler som delar sig och som är beroende av de novo-syntes av pyrimidin för att kunna expandera. Teriflunomid hämmar selektivt och reversibelt proliferation av aktiverade autoimmuna T- och B-lymfocyter, reducerar produktion av proinflammatoriska cytokiner, hämmar interaktionen mellan APC och T-celler samt integrin- och leukocyt-endotelcells interaktioner.

Effekt:

I TEMSO studien (randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad fas III studie) (O'Connor 2011) randomiserades 1088 patienter till behandling med placebo, teriflunomid 7mgx1 eller teriflunomid 14mgx1 under två år. Drygt 70 % av patienterna fullföljde studien och cirka 10 % i alla behandlingsgrupperna avslutade på grund av biverkningar. 27 % av patienterna i studien hade tidigare haft immunomodulerande behandling.

- Årlig skovfrekvens reducerades med 31 % i båda teriflunomidgrupperna.
- Risken för kvarstående sjukdomsprogress i 12 v reducerades signifikant med 30 % för 14mg teriflunomid och med icke statistiskt signifikant skillnad på 23,7% för 7mg teriflunomid jämfört med placebo.
- Totala lesionsvolymen på MR reducerades med 39,4% för 7mg teriflunomid och 67,4% för 14mg teriflunomid.
- Antalet kontrastladdande lesioner på MR reducerades med 57,2% för 7mg teriflunomid och 80,4% för 14mg teriflunomid.
- Den lågsignalerande lesionsvolymen på T1-bilder reducerades med 31,3% i högdosgrupp jämfört med placebogrupp och lågdosgrupp jämfört med placebo visade ej på signifikant skillnad.
- T2-högsignalerande lesionsvolymen reducerades med 44 % och 76,7% i 7mg respektive 14mg gruppen jämfört med placebo (Wolinsky 2013).

I TOWER studien (randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad) (Confavreux 2014) randomiserades 1169 patienter till placebo, teriflunomid 7mgx1 eller teriflunomid 14mgx1 behandling. Genomsnittlig uppföljningstid var 18 mån. 70 % fullföljde studien och avslutande till följd av biverkningar var högre i behandlingsgrupperna med 13 % i lågdosgrupp, 16 % i högdosgrupp och 7 % i placebogruppen.

- Årlig skovfrekvens reducerades med 36,3% för 14mg teriflunomid och 22,3% för 7mg teriflunomid jämfört med placebo.

- Tid till funktionsbortfallsprogress kvarstående 12 v reducerades med 31,5% för 14mg men i lågdosgruppen sågs ingen signifikant skillnad jämfört med placebo.

I TENERE studien (randomiserad, undersökarblindad, parallellgrupps, multicenter fas III) (Vermersch 2013) randomiserades 324 patienter till teriflunomid 7mg, teriflunomid 14mg eller Rebif 44mcg tre gånger i veckan under minst 48 veckor. Färre patienter i teriflunomidgrupperna avslutade behandlingen jämfört med Rebifgruppen. 21 % av interferon beta patienter avslutade på grund av biverkningar medan endast 8–11% avslutade av det skälet i teriflunomidgrupperna.

- Primärt effektmått var tid till behandlingssvikt, definierat som tid till bekräftat skov eller permanent behandlingsavbrott oavsett orsak. Ingen statistiskt signifikant skillnad beträffande någon av doserna jämfört med Rebif gällande tid till behandlingssvikt noterades.
- Ingen skillnad sågs beträffande årlig skovfrekvens mellan högdos teriflunomid och Rebif men gruppen med lågdos teriflunomid hade signifikant högre årlig skovfrekvens än de med Rebif.

I TOPIC studien som utgjordes av en tvåårig randomiserad fas III studie med CIS patienter sågs en 37 % (7mg) respektive 40 % (14mg) lägre risk att utveckla kliniskt definitiv MS jämfört med placebo.

Barn med MS utvärderades i den tvååriga randomiserade placebokontrollerade fas III-studien TERIKID där 109 patienter behandlades med teriflunomid och 57 med placebo. Det primära utfallsmåttet, tid till första bekräftade skov, var inte signifikant skilt. Teriflunomid minskade antalet nya eller större T2 lesioner signifikant med 55% och kontrastladdande lesioner med 75%. Då detta var liknande effekt som hos vuxna godkändes behandlingen även för barn.

Indikation:

Vuxna med skovvis förlöpande MS med låg sjukdomsaktivitet i undantagsfall som ex vid förekomst av många goda prognostiska faktorer, komorbiditet eller snabb graviditetsönskan samt barn 10–17 år.

Kontraindikationer:

- Överkänslighet
- Tillstånd med kraftigt nedsatt immunförsvar, ex AIDS.
- Signifikant nedsatt benmärgsfunktion eller signifikant anemi, lymfocytopeni, neutropeni eller trombocytopeni.
- Allvarlig aktiv infektion, akut eller kronisk.
- Allvarligt nedsatt leverfunktion ($> \times 2$ över referensnivån), relativ kontraindikation vid överkonsumtion av alkohol som kan ge leverpåverkan.
- Allvarlig njurinsufficiens
- Allvarlig hypoproteinemi, t.ex. vid nefrotiskt syndrom.
- Barn
- Gravida kvinnor eller kvinnor i fertil ålder som inte använder ett tillförlitligt preventivmedel.
- Ammande kvinnor.

Graviditet och amning:

Teratogen effekt har observerats i djurstudier och fertila kvinnor skall använda pålitligt preventivmedel. Teriflunomid elimineras långsamt under flera månader, men stor individuell variation råder. Det innebär att preventivmedel bör användas upp till två år efter avslutad behandling eller tills man genomgått s.k. påskyndad elimination (se nedan). Serumkoncentration skall understiga 0,02 mg/L och detta skall verifieras med ny provtagning efter 14 dagar. Om patienten trots allt blivit gravid skall patienten informeras om risken med fortsatt graviditet och accelererad eliminering skall insättas. I djurstudier har man sett utsöndring av teriflunomid i bröstmjolk. Ammande kvinnor får inte använda teriflunomid.

Dosering:

1 tabl á 14mg Aubagio en gång dagligen för vuxna och för barn som väger >40kg, men 7mg till barn som väger <40kg.

Biverkningar:

- **Gastrointestinala** (illamående och diarré) – övergående milda-måttliga
- **Lätt hårförtunning/avfall** – diffust och mild-måttligt hos 15 % av patienterna främst första 6 mån.
- **Lätt förhöjda leverenzym** främst de första 6 behandlingsmånaderna, reversibelt då behandlingen avslutas. Leverenzymvärden tas var fjärde vecka under de första sex månaderna och därefter var 8:e vecka samt vid dåligt mående. Vid ALAT-förhöjningar mellan 2 och 3 gånger det övre normalvärdet skall övervakning utföras veckovis och vid värden mer än 3 gånger skall behandlingen utsättas. Patienter med leversjukdom skall övervakas mer noggrant och läkemedlet ges med försiktighet till patienter med högt alkoholintag.
- Läkemedlet binds starkt till proteiner och bindningen är beroende av albuminkoncentrationerna i plasma. Teriflunomid skall **inte användas till patienter med tillstånd förknippade med allvarlig hypoproteinemi.**
- Antalet **vita blodkroppar minskar** (huvudsakligen neutrofila och lymfocyter) i genomsnitt med 15 % från utgångsvärdet, inträffar under de första 6 veckornas behandling och stabiliseras sedan över tid. Trombocytopeni kan även ses. Fullständig blodstatus skall kontrolleras om det föranleds av kliniska tecken och symtom (ex infektioner).

- **Infektionsrisk.** Behandlingsstarten skall senareläggas hos patienter med allvarlig infektion. Ingen ökning av allvarliga infektioner har noterats i studier men om en patient under Aubagiobehandling utvecklar allvarlig infektion, kan man överväga att avbryta behandlingen och låta patienten genomgå accelererad elimineringsprocedur. Om patienten är positiv vid tuberkulosscreening skall TB behandling ges före Aubagiobehandlingsstart.
- **Lätt blodtrycksstegring** kan ses.
- Perifer neuropati, inkluderande både polyneuropati och mononeuropati (ex karpaltunnelsyndrom), sågs hos 2,2 % i studierna. Vid neuropati skall behandlingen utsättas och accelererad elimineringsprocedur utföras.
- **Enstaka fall av glaukom.**
- Vid behandling med modersubstansen leflunomid har man sett interstitiell lungsjukdom. **Allvarliga hud- och slemhinnereaktioner** (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys) har även rapporterats på teriflunomidbehandling.
- I den pediatrika studien sågs liknande biverkningsprofil som hos vuxna men även två fall med pancreatit (1,8%) och två fall med förhöjda amylasvärden och tre av dessa patienter fick avsluta behandlingen.

Interaktioner:

Patient skall övervakas noggrant för överdosering med rosuvastatin, metotrexat, topotecan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotrexat, nateglinid, repaglinid, rifampicin och dosminskning av dessa läkemedel skall övervägas.

Vid samtidig behandling med Waran skall PK noggrant följas då man kan se en 25 % -ig minskning av INR.

Rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin och Johannesört är potenta cytokrom P450- eller transportinducerare och kan minska teriflunomidkoncentrationen.

Interaktioner kan även ses med följande läkemedel som skall användas med försiktighet:

- paklitaxel, pioglitazon, rosiglitazon, cefaklor, bensylpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, zidovudin som kan öka i koncentration då metabolismen minskar.
- duloxetin, alosetron, teofyllin, tizanidin kan minska i koncentration då teriflunomid kan inducera CYP1A2.

Accelererad elimineringsprocedur:

Teriflunomid elimineras långsamt från plasma, det tar i genomsnitt 8 månader att nå plasmakoncentrationer $<0,02\text{mg/l}$, men individuella variationer upp till två år kan ses. Efter utsättning av teriflunomidbehandling ges följande för att avbryta återabsorptionsprocesserna på tarmnivå:

Kolestyramin 8g tre gånger dagligen under 11 dagar. Om detta ej tolereras kan man ge kolestyramin 4g tre gånger dagligen i 11 dagar alternativt 50g aktivt kol peroralt var 12:e timme under 11 dagar.

Serumkoncentrationen för teriflunomid mäts efter elimineringsprocedur och skall understiga $0,02\text{mg/L}$, koncentrationen skall verifieras med ny provtagning efter 14 dagar inför graviditet.

Byte av behandling:

- **Byte från teriflunomid:** Byte till interferon beta eller glatirameracetat kan ske direkt vid normalt blod- och leverstatus, men vid byte till andra preparat bör accelererad eliminering ske.
- **Byte till teriflunomid:** se varje enskilt preparat.

Monitorering/Uppföljning:

- **Före behandlingsstart:** skall blodtryck, ASAT, ALAT, GT, ALP, bilirubin, kreatinin och fullständig blodstatus inklusive differentialräkning samt trombocyter tas. TB, hepatit, HIV och graviditet skall uteslutas.
- **Uppföljning:** med leverprover och kreatininprovtagning skall ske var fjärde vecka första sex månaderna och sedan var åttonde vecka. Månad 3 tas även blodstatus med differentialräkning och sedan månad 6 och sedan var sjätte månad.
- Läkarpbesök med neurostatus och EDSS var sjätte till tolfte månad (besök hos MS sjuksköterska bör ske mellan läkarbesöken), tidigare vid behov.
- MR årligen, tidigare vid behov och vid nyinsättning efter 6 månader.

6.13 Dimetylfumarat (Tecfidera) och diroximelfumarat (Vumerity)

Verkningsmekanism:

Dimetylfumarat är en vidareutveckling av ett blandpreparat som innehåller flera fumarat och som har använts i Tyskland sedan 90-talet för behandling av psoriasis. Verkningsmekanism är inte till fullo känd men det har beskrivits att dimetylfumarat aktiverar transkriptionsfaktor Nrf2 vilket leder till ökat uttryck av ett flertal proteiner involverade i skydd mot oxidativ stress och skulle kunna ha neuroprotektiva effekter. Dimetylfumarat påverkar också immunceller och minskar antalet cirkulerande lymfocyter.

Diroximelfumarat (Vumerity) verkar liksom dimetylfumarat via den aktiva metaboliten monometylfumarat. Farmakokinetiska studier har visat att oralt intag av 462mg diroximelfumarat och dimetylfumarat är bioekvivalenta. Inga effektstudier har utförts på diroximelfumarat men förväntas ge samma effekt och säkerhetsprofil som dimetylfumarat.

Effekt:

I DEFINE studien (randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter studie) (Gold 2012) randomiserades 1237 patienter med skovvis MS till behandling med placebo, 240 mg dimetylfumarat två gånger dagligen samt 240 mg dimetylfumarat tre gånger dagligen i två år. Cirka 77 % av patienterna fullföljde studien, ingen större skillnad i andel patienter som slutade p.g.a. biverkningar (13–16 %) bland de tre grupperna. Cirka 40 % av patienterna hade tidigare haft immunomodulerande behandling.

Jämfört med placebo visade dimetylfumarat över två år (dosering två gånger resp tre gånger dagligen):

- reducerad årlig skovfrekvens med 53 % resp 48 %
- reducerat antal nya T2 lesioner med 85 % resp 74 %
- reducerat antal kontrastladdande lesioner med 90 % resp 73 %
- reducerad risk för funktionsbortfallsprogress med 38 % resp 34 %

I CONFIRM studien (randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter studie) (Fox 2012) randomiserades 1430 patienter med skovvis MS till behandling med placebo, 240 mg dimetylfumarat två gånger dagligen samt 240 mg dimetylfumarat tre gånger dagligen i två år. Man inkluderade även en ”rater-blinded” referenskomparator i form av glatirameracetat, studien var dock ej dimensionerad för direkt jämförelse mellan dimetylfumarat och glatirameracetat. Cirka 80 % av patienterna fullföljde studien, ingen större skillnad i andel patienter som slutade p.g.a. biverkningar (10–12 %) bland de fyra grupperna. Cirka 30 % av patienterna hade tidigare haft immunomodulerande behandling.

Jämfört med placebo visade dimetylfumarat över två år (dosering två gånger resp tre gånger dagligen resp glatirameracetat):

- reducerad årlig skovfrekvens med 44 % resp 51 % resp 29 %
- reducerat antal nya T2 lesioner med 71 % resp 73 % resp 54 %
- reducerat antal kontrastladdande lesioner med 74 % resp 65 % resp 61 %
- ingen signifikant skillnad avseende funktionsbortfallsprogress

Indikation:

Vuxna patienter med skovvis förlöpande MS med låg sjukdomsaktivitet i **undantagsfall** som ex vid förekomst av många goda prognostiska faktorer, komorbiditet eller snabb graviditetsönskan. Dimetylfumarat skall ges i första hand, men vid biverkningsproblematik kan man byta till diroximelfumarat.

Kontraindikation:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Låga lymfocytter.
- Misstänkt eller bekräftad PML.
- Graviditet och amning: prekliniska data talar ej för teratogenicitet men den kliniska erfarenheten är ringa. Fertila kvinnor skall använda pålitligt preventivmedel. Halveringstiden är kort, vid graviditetsönskan skall behandlingen helst sättas ut en vecka innan försök till konception men man kan tänka sig behandling till patienten är gravid.

Försiktighet/Särskilda övervägande:

- barn och vuxna >55 år (dimetylfumarat är ej testad på denna population).
- svår aktiv mag-tarmsjukdom.
- svår lever- eller njursvikt.
- allvarlig infektion (ej inleda behandling förrän infektionen har läkt ut alt överväga uppehåll om redan pågående behandling).

- vaccination - eventuellt kan effekten av vaccinationen vara försämrad vid lymfocytopeni, men annars bedöms vaccinationseffekt vara god. Levande vacciner skall undvikas.

Dosering:

Startdosen för dimetylfumarat är 120 mg två gånger dagligen. Efter 7 dagar ökas dosen till 240 mg två gånger dagligen. Tolerabiliteten kan öka om dimetylfumarat tas i samband med fet mat. Tillfällig dosreduktion till 120 mg två gånger dagligen kan reducera förekomsten av biverkningar såsom hudrodnad och mag-tarmbesvär. Inom en månad ska den rekommenderade dosen 240 mg x 2 dagligen återupptas.

Startdosen för diroximelfumarat är 231mgx2 i en vecka och därefter 462mgx2. Tillfällig dosreduktion kan minska risken för biverkningar i form av hudrodnad och mag-tarmbesvär men inom en månad skall dosen 462mgx2 helst återupptas för att man skall få effekt av behandlingen inom rimlig tid. Vid svårare hudrodnad eller gastrointestinala symtom kan långsammare upptitrering göras eller återgång till den lägre dosen för att inom en månad höja dosen ånyo. Tolerabiliteten är ökad om läkemedlet tas i samband med måltid, gärna med högt fettinnehåll.

Biverkningar:

- **Mag-tarmbesvär** (illamående, kräkning, buksmärta, diarré). Drabbade cirka ¼ av patienterna i studierna och uppkommer främst första månaden men kan uppkomma av och till även senare. Mag-tarmbesvär är oftast lindriga till måttliga, allvarlig grad sågs i studierna hos 1 % av patienterna och endast 4 % avbröt behandling till följd av detta. Biverkningarna kan lindras om läkemedlet tas tillsammans med föda, gärna fettrik ex mjölk. Mot gastrit kan man ge sedvanliga läkemedel och mot diarré kan man ge loperamid.

- EVOLVE-MS-2 studien är en fem veckor lång dubbelblind fas 3-behandlingsstudie där 504 patienter med skovvist förlöpande MS randomiserades till diroximelfumarat 462mg två gånger dagligen (253 patienter) eller dimetylfumarat 240mg två gånger dagligen (251 patienter), en veckas upptitrering. 34,8% av patienterna med diroximelfumarat och 49% av patienter med dimetylfumaratbehandling hade gastrointestinala biverkningar (diarre, illamående och kräkningar, buksmärta). Behandlingsavbrott sågs hos 1,6% respektive 6% av patienterna med diroximelfumarat respektive dimetylfumarat. Utsättning pga gastrointestinala biverkningar skedde hos 0,8% respektive 4,8%.
- **Hudrodnad** (rodnad, värmekänsla, brännande känsla, klåda) som brukar uppträda inom 30 minuter efter kapselintag och försvinner oftast efter en timme, i klinisk praxis verkar dock hudrodnaden komma ett par timmar efter läkemedelsintaget. Drabbade cirka 1/3 av patienterna i DEFINE och CONFIRM studierna och uppkommer främst första månaden men kommer sedan ofta intermittent. Hudrodnaden är oftast lätt till måttlig, allvarlig grad sågs i studierna hos <1 % av patienter och endast 3 % avbröt behandling till följd av detta. Kan lindras genom att inta 300 mg acetylsalicyra eller kortverkande NSAID 30 minuter före intag av dimetylfumarat, i svårare fall kan antihistamin ges. I studien där diroximelfumarat jämfördes med dimetylfumarat rapporterades hudrodnad och värmevallningar hos 32,8% och 1,6% av patienterna som behandlades med diroximelfumarat och hos 40,6% och 0,8% av patienterna som behandlades med dimetylfumarat. Ingen av dessa reaktioner ledde till behandlingsavbrott.
- Förhöjning av **levertransaminaser främst de första sex behandlingsmånaderna** och nästan alltid <3ggr normalvärdet samt ej associerat med vare sig bilirubinstegring eller leversvikt.
- **Minskning av lymfocyttal.** De genomsnittliga lymfocyttalen sjunker med cirka 30 % från utgångsvärdet vid ett år för att sedan plana ut men stannar i regel inom normala gränser. I läkemedelsstudierna sågs låga lymfocyttal <0,5 hos <1% i

placebogruppen och 6 % i dimetylfumaratgruppen, i den senare gruppen hade 3 % två eller fler värden under 0,5. Långvarig lymfopeni (>2år) har i uppföljningsstudien setts hos <1%. Vid psoriasisbehandling med liknande preparat, Fumaderm (dimetylesterfumarat kombinerat med salter av etylhydrogenfumarat), har man sett tio PML fall. Dessa patienter hade ökad risk för PML till följd av komorbiditet och tidigare immunosuppressiv behandling, men en del hade också uttalad lymfopeni (<0,5). Tolv fall av PML har hittills (2023) rapporterats hos patienter som behandlats med Tecfidera, incidens 0,02/1000 patienter. Majoriteten har haft långvarig lymfopeni (<0,5) under Tecfiderabehandling, men tre fall har endast haft lindrig lymfocytopeni (>0,8). Vid långvarig (6 månader) lymfopeni (<0,5) skall Tecfidera utsättas. Vid lymfocytopeni skall lymfocyter följas minst var tredje månad och nytta-risk förhållandet skall övervägas.

Ingen ökad förekomst av infektioner eller allvarliga infektioner av annan typ har noterats. Patienten skall rapportera allvarliga infektioner till sin läkare, Tecfidera behandling skall ej inledas under pågående allvarlig infektion och man kan även överväga att tillfälligt avsluta Tecfiderabehandling under uppkommen allvarlig infektion. Ibland kan ökning av eosinofila ses.

- **Proteinuri** i ett fåtal fall men varken kliniskt signifikant eller associerat med njursvikt. Samtidig behandling med nefrotoxiska läkemedel, som aminoglykosider, diuretika, NSAID preparat samt litium, kan öka risken för njurpåverkan (ex proteinuri).
- **Fanconis syndrom** med nedsatt njurfunktion och osteomalaci (icke lokaliserad bensmärta, förhöjt ALP och stressfrakturer) kan förekomma men syndromet är ofta reversibelt. Tecken till detta tillstånd är proteinuri, glukosuri utan förhöjda blodsockervärden, hyperaminoaciduri och fosfaturi och det kan progrediera till poyluri, polydipsi och proximal muskelsvaghet. Syndromet kan förekomma utan förhöjt kreatinin.
- Nivåer av **1,25-hydroxyvitamin D** kan sjunka och nivåer av parathormon (PTH) kan stiga.

Byte av behandling

- Byte från dimetylfumarat Ingen wash-out krävs vid byte till interferon beta eller glatirameracetat, en veckas wash-out för övriga preparat, förutsatt att differentialräkning och levervärden är normala.
- Byte till dimetylfumarat: se varje enskilt preparat.

Monitorering/Uppföljning:

- Provtagning för Hb, Vita, differentialräkning, trombocyter, ASAT, ALAT, kreatinin och urea samt urinsticka före start och sedan var tredje månad samt vid behov.
- Läkarbesök med neurostatus och EDSS var sjätte till 12:e månad (besök hos MS sjuksköterska bör ske mellan läkarbesöken), tidigare vid behov.
- MR inom tre månader före start och sedan årligen (tidigare vid behov), efter sex månader vid behandlingsstart.

6.14 Alemtuzumab (Lemtrada)

Verkningsmekanism:

Alemtuzumab är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp som specifikt binder till CD52, ett glykoprotein som förekommer på cellytan av mogna lymfocyter. Bindningen ger upphov till cytolys av framfört allt T- och B-celler så att de försvinner ur cirkulationen. Mekanismen genom vilken alemtuzumab utövar dess terapeutiska effekter vid MS är inte helt klarlagd. Forskning tyder på immunmodulerande egenskaper genom förändringar av antalet, proportionerna och egenskaperna hos vissa undergrupper av lymfocyter efter behandling med alemtuzumab. Alemtuzumab var tidigare registrerad under varunamnet Mabcampath och användes främst inom hematologin.

Effekt:

I två pivotala fas III-studier har effekt och säkerhet av alemtuzumab jämförts med interferon beta 1a (IFN β -1a) hos vuxna patienter med skovvis förlöpande MS. Studierna (**CARE-MS I** och **CARE-MS II**) var randomiserade, aktivt jämförande, öppna men med blindad effektbedömning.

CARE-MS I studien (Cohen 2012) inkluderade 563 patienter som tidigare inte erhållit behandling mot MS medan CARE-MS II studien (Coles 2012) inkluderade 628 patienter som upplevt minst ett skov under behandling med interferon beta eller glatirameracetat efter att ha fått behandling med läkemedel under minst sex månader. I bägge randomiserades patienter till alemtuzumab eller IFN β -1a i två år, resultat sammanfattas nedan:

- reducerad årlig skovfrekvens med 54,9 % och 49,4 % (CARE-MS I resp CARE-MS II).
- färre patienter hade nya/större T2 lesioner (46 % i alemtuzumabgrupp jämfört med 68 % i IFN grupp) i CARE-MS II, ingen signifikant skillnad i CARE-MS I.
- färre patienter hade kontrastladdande lesioner (7 % och 9 % i alemtuzumabgrupp jämfört med 19 % och 23 % i IFN grupp i CARE-MS I resp CARE-MS II).
- reducerad risk för funktionsbortfallsprogress med 42 % i CARE-MS II, ingen signifikant skillnad i CARE-MS I.
- hjärnatrofiutveckling var signifikant lägre hos alemtuzumab patienter jämfört med IFN patienter (-0,867 % och -0,61 % för alemtuzumab jämfört med -1,488 % och -0,81 % för IFN i CARE-MS I resp CARE-MS II).
- Fler var fria från klinisk sjukdomsaktivitet i alemtuzumabgruppen efter två år: OR på 2,36 och 2,14 (74 % och 60 % jämfört med 56 % och 41 % i CARE-MS I resp CARE-MS II).
- Fler var fria från klinisk och radiologisk sjukdomsaktivitet i alemtuzumabgruppen efter två år: OR på 1,75 och 3,03 (39 % och 32 % jämfört med 27 % och 14 % i CARE-MS I resp CARE-MS II).

Indikation (restriktiv med tanke på allvarliga biverkningar som även lett till mortalitet, detta efter granskning av EMA 2019):

Vuxna patienter med skovvis förlöpande MS med:

- Högaktiv sjukdom (upprepade skov (minst två allvarliga) och/eller tillkomst av flera nya T2 och/eller kontrastladdande lesioner på MR) trots behandling med minst ett högeffektivt läkemedel (anti-CD20 preparat eller natalizumab).
- Högaktiv sjukdom där annan sjukdomsmodifierande behandling bedöms olämplig.

Med tanke på allvarliga biverkningar skall behandlingen endast ges på sjukhus med intensivvård.

Kontraindikation:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Hjärt-kärlsjukdom inklusive ischemisk hjärtsjukdom, hemorragiskt och ischemisk stroke och dissektion av hjärnans eller halsens kärl.
- Okontrollerad hypertoni.
- Ökad blödningsrisk som koagulationsrubbingar eller behandling med trombocythämmare eller antikoagulantia.
- Andra autoimmuna sjukdomar än MS.
- Aktiv eller kronisk infektion.
- Aktiv eller inaktiv tuberkulosinfektion.
- Bärare av hepatit B eller C infektion.
- HIV infektion.
- Avsaknad av immunitet mot varicella zoster (vaccination måste utföras minst 6 veckor innan behandlingsstart).
- Samtidig immunosuppressiv eller annan immunomodulerande behandling.

- Graviditet: Överförs via placenta och djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Det finns inte tillräckliga kliniska säkerhetsdata om effekterna på fertilitet. Kvinnor i fertil ålder skall använda preventivmedel under behandling samt fyra månader efter en behandlingsomgång.
- Amning: Alemtuzumab har detekterats i mjölk och hos avkomma från ammande honmöss. Det är okänt om alemtuzumab utsöndras i bröstmjölk och eventuella risker för barnet kan inte uteslutas.

Försiktighet/Särskilda övervägande:

- Tidigare/pågående malignitet.
- Tidigare tyroideasjukdomar
- Barn och vuxna >55 år.
- Njur- och leversjukdom.
- Vaccination: patienten skall ha genomgått gällande rekommendationer för vaccination och bör vara immun mot varicella zoster alt vaccineras före start, behandling skall då starta tidigast sex veckor efter genomförd vaccinering.
- Avdödat vaccin kan ges men immunförsvaret förväntas bli svagt innan B- och T-cellsnivåer har normaliserats. Antikroppssvar på vaccinering erhålls > 6 månader efter avslutad behandlingskur. Levande vaccin kan ges > 2 år efter behandling under förutsättning att B- och T-celler normaliserats. Om vaccination behövs före behandlingsstart skall minst 6 veckor ha passerat innan behandling ges.

Dosering

- Initial behandlingsomgång: 12 mg/dag under fem på varandra följande dagar.
- Andra behandlingsomgång: 12 mg/dag under tre på varandra följande dagar minst 12 månader efter den initiala omgången.

Fördelarna och riskerna med >2 behandlingsomgångar har inte fastställts men erfarenheten hittills tyder på att säkerhetsprofilen inte förändras med ytterligare behandlingsomgångar. Om ytterligare behandlingsomgångar ska ges bör detta ske minst 12 månader efter föregående omgång.

För att reducera herpesinfektioner (se nedan) skall patienter ta Aciklovir 200 mg två gånger dagligen från och med första dagen av varje behandlingsomgång och de närmaste 28 dagarna efter avslutad behandling.

En månad före och efter Lemtradainfusion skall patienten äta kost som för gravida (ej rå eller dåligt tillagad fisk eller kött, ej mögelost eller opastöriserade mjölkprodukter) för att undvika Listeriainfektion.

Biverkningar

- **Infusionsrelaterade reaktioner** inträffar under eller inom 24 timmar efter infusion med alemtuzumab (oftast en till två timmar efter) och beror troligen på cytokinfrisättning i samband med celllys. De flesta (>90 %) är lätta till måttliga med huvudvärk, frossa, feber, muskelvärk, illamående, kräkningar, takykardi, obehag i bröstet, andnöd, trötthet, yrsel, hypotoni, hudutslag, dyspepsi och smärta. Mer allvarliga reaktioner (1–3 %) innebär förmaksflimmer, hjärtinfarkt, bronkospasm, hypoxi och respiratorisk insufficiens.

Det rekommenderas att patienter premedicineras med steroider, antipyretika samt antihistamin för att lindra effekterna av infusionsreaktioner.

Infusionsrelaterade allvarliga sjukdomar inom 1–3 dagar efter infusion kan utgöras av ischemisk hjärtsjukdom med hjärtinfarkt, hjärnblödning, hjärninfarkt till följd av dissektion av artärer i hals och huvud, alveolära lungblödningar samt trombocytopeni.

- **Allergiska reaktioner** (urtikaria, obstruktiva luftvägsbesvär samt blodtrycksfall) inträffar som regel inom minuter efter påbörjad infusion och är ovanliga. Allvarliga allergiska reaktioner med anafylaxi och angioödem är mycket ovanliga.
- **Hjärt- och kärlsjukdomar:** Hjärt- och kärlsjukdom inom 1–3 dagar efter läkemedelsintag, inkluderande blödning i lungor, ischemisk hjärtsjukdom, hemorragisk eller ischemisk stroke till följd av dissektion av hals och huvudartärer. Vid uppkomst skall behandlingen avslutas.
- **Neutropeni:** Svår neutropeni med låga nivåer av neutrofila. Vid uppkomst skall behandlingen avslutas.
- **Infektioner** av mild eller moderat grad var något vanligare i studier (främst första månaden efter alemtuzumabbehandlingen) hos alemtuzumab patienter jämfört med interferon patienter och omfattade framför allt luftvägsinfektioner, nasofaryngit, urinvägsinfektioner, herpesinfektioner bland annat primär och reaktivering av varicella-zoster, infektion med cervikalt papillomvirus (HPV) inklusive cervixdysplasi. Listeriainfektioner har även förekommit. Det finns hittills inte rapporterat något fall med PML vid behandling med alemtuzumab mot MS. Ett fall med TB och ett med CMV-infektion har noterats i MS-studierna. Med tanke på att läkemedlet orsakar en lymfopeni rörande framför allt T-celler i upp till flera år bör man dock utgå från att det föreligger en ökad risk för opportunistiska infektioner och en ökad uppmärksamhet är därför motiverad. Reaktivering av Epstein-Barr virusinfektion har noterats.
- Malignitetsrisken är på lång sikt okänd. Man har sett ett Burkitts lymfom som är en ovanlig tumör som ses hos immunokomprimerade patienter och även ett fall av Castelman´s sjukdom som är en prelymfomsjukdom.

Autoimmuna sjukdomar

- **Tyroidearubbningar.** Autoimmuna tyroidearubbningar i form av främst hyper- men även hypotyreos förekom hos 36 % av patienter i studier, i de flesta fall lindriga till måttliga och uppkom inom 48 månader efter första exponering. Allvarlig grad förekom endast hos <1 %. De flesta behandlades med konventionell medicinsk behandling men vissa patienter krävde kirurgiskt ingrepp. I två fall utvecklade patienterna senare papillär tyroideacancer.
- **Immunmedierad trombocytopeni (ITP).** Allvarliga fall av ITP har observerats i cirka 1–2% av patienterna i studierna, inklusive en som upptäcktes för sent och avled i intracerebral blödning. Symtomen uppträder vanligen 14–36 månader efter den första exponeringen och kan inkludera bland annat benägenhet för att få blåmärken, petekier, spontant mukokutan blödning (exempelvis hemoptys - som också kan tala för anti-GBM sjukdom - och epistaxis), kraftigare än normalt eller oregelbunden menstruation. Det är mycket viktigt med tidig diagnos för adekvat behandling, de flesta fallen har svarat på sedvanlig behandling. Trombocytopenin kan uppkomma mycket snabbt och det är av stor vikt att patienterna informeras om att hålla uppsikt efter petektier och slemhinneblödningar.
- **Nefropatier.** Nefropatier inklusive antiglomerulär basalmembranssjukdom (anti-GBM/Goodpastures sjukdom) har observerats hos 0,3 % av patienterna i studierna och har uppträtt inom 39 månader efter den sista behandlingen. Kliniska manifestationer kan omfatta förhöjt serumkreatinin, hematuri med cell/rödblodkroppscylindrar, proteinuri samt ibland högt blodtryck. Vid Goodpastures sjukdom upplever patienten sjukdomskänsla, muskelvärk, feber, mikroskopisk hematuri samt stigande kreatinin med oligoanuri. Utan omedelbar behandling kan patienten snabbt utveckla njursvikt som kräver dialys och/eller transplantation och kan vara livshotande så snabb

diagnostisk är avgörande. Förvärvad hemofili, hemolytisk anemi, aplastisk anemi, neutropeni, trombocytopeni, pancytopeni

- **Autoimmun hepatit**
- **Hemofagocytisk lymfohistiocytos.** Hemofagocytisk lymfohistiocytos är en överdrivet uttalad och okontrollerad inflammation med aktiva makrofager som fagocyterar olika blodkroppar. Tillståndet ger feber, asteni, dyspne, adenopati, hepatosplenomegali, hematom till följd av trombocytopeni, icterus till följd av leverpåverkan, hyponatremi samt neurologiska symtom. De neurologiska symtomen yttrar sig som nackstyvhet, kräkningar, kramper, kranialnervspareser, balansrubbningar och andra tilltagande svåra funktionsnedsättningar till följd av inflammation i meningier, hjärna och cerebralt ödem.
- **Akut och kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati**

Byte av behandling:

- **Byte från alemtuzumab:** Normaliserade värden av lymfocytsubpopulationer skall påvisas och sannolikt skall ett år ha passerat efter senaste behandling. Enligt Svenska MS sällskapet räcker det med att blod-, thyroidea samt njurstatus har acceptabla nivåer.
- **Byte till alemtuzumab:** Se varje enskilt preparat.

Monitorering/Uppföljning:

- TB screening och serologi beträffande HIV, hepatit B och C samt varicella zoster före start.
- EKG före start.
- Remiss till KK för cervixprov med HPV testning som skall upprepas årligen.
- Blodstatus med differentialräkning, TSH, fritt T4, leverstatus, PK, albumin, kreatinin samt urinsticka och sediment före start och sedan varje månad t.o.m. fyra år efter den senaste behandlingen.

- Noggrann information och utbildning av patienten kring autoimmuna biverkningar inklusive petekier och olika blödningsmanifestationer.
- Läkare- och sjuksköterskebesök före behandlingsstart och sedan var 6:e till 12:e månad med neurostatus och EDSS.
- MR årligen (tidigare vid behov).

6.15 HSCT (hematopoietic stem cell transplantation)

Verkningsmekanism och tillvägagångssätt:

Blodstamcellstransplantation (HSCT – hematopoietic stem cell transplantation) är väletablerat vid hematologiska maligniteter med dålig prognos. Senaste 15 åren har det utförts vid svår autoimmun sjukdom, där patienten försämrats trots sedvanlig behandling.

Transplantationer sker autologt och ej allogent, då allogen transplantation har högre mortalitet. Målet är att få till stånd en långtidsremission genom kortvarig ablation av immunförsvaret, destruera proinflammatoriska autoreaktiva leukocyter och återställa tolerans främst mot myelin. Perifera stamceller mobiliseras med granulocyt kolonistimulerande faktor (G-CSF) som kan utlösa skov, varför även cyklofosfamid ges i samband med mobilisering.

Stamcellsskörd sker efter cirka 10 dagar via leukaferes. Efter ytterligare minst 10 dagar sker konditionering (myeloablation) med högdos kemoterapi. Konditioneringen kan ges i olika intensitetsregim och ges numera i Sverige huvudsakligen som låg intensitetsregim med cyklofosfamid, samt anti-thymocytglobulin (ATG) för att eliminera autoreaktiva T-celler som överlevt konditioneringsregim. En kritisk aplastisk fas följer med låga blodparametrar och allvarliga infektioner med feber är vanligt. Blodcellerna återkommer inom 10–14 dagar, men ökad infektionskänslighet finns under månader.

Patienten är inneliggande cirka fyra veckor.

Effekt:

Genom kortvarig ablation av immunförsvaret med högdos cyklofosamid hoppas man destruera proinflammatoriska autoreaktiva leukocyter och återställa tolerans främst mot myelin och få till stånd långtidsremission.

HSCT utfördes på MS första gången 1995. Ingen större positiv effekt har påvisats vid progressiv MS (Fassas 1997, 2002, 2011), viss uppbromsning av symtomprogress har rapporterats (Burt 2003).

Det finns en randomiserad kontrollerad fas II studie där man jämför HSCT med mitoxantron (Mancardi 2015). Patienterna skulle ha haft dokumenterad ökning av EDSS senaste året och minst en kontrastladdande lesion på MR trots sedvanlig behandling för att inkluderas. 21 patienter randomiserades och 17 blev MR uppföljda och på dem såg man en 79% reduktion av nya T2 lesioner med HSCT jämfört med mitoxantrone. Även kontrastladdande lesioner och årlig skovfrekvens reducerades men ingen skillnad mellan grupperna beträffande funktionsbortfall sågs.

2005–2016 utfördes den öppna randomiserade MIST studien (multiple sclerosis international stem cell transplant) (Burt 2019) på patienter (18–55 år) med skovvist förlöpande MS med EDSS 2-6 som haft minst två skov eller ett skov och en kontrastladdande lesion vid olika tillfällen senaste 12 månaderna under pågående immunomodulerande behandling. Patienterna randomiserades till blodstamcellstransplantation eller immunomodulerande behandling (som hade högre effekt eller annan klass än den de redan behandlades med och behandlande neurolog avgjorde vilken behandling patienten skulle få).

Sjukdomsprogress med EDSS på minst 1 efter två år sågs hos 3 patienter i HSCT gruppen och hos 34 patienter i den andra behandlingsgruppen. Mediantid till progress kunde ej mätas i HSCT gruppen då det var för få händelser men det var 24 månader i den andra gruppen, HR 0,07 med $p < 0,001$. När det gällde sekundära utfallsmått hade 2% i HSCT-gruppen och 69% i den andra gruppen skov första året, skillnad på 78%, $p < 0,001$. Majoriteten med annan behandling fick natalizumab (21 patienter) men i övrigt fick patienterna i huvudsak första linjens behandling. Ingen avled och inga allvarliga biverkningar sågs.

I övrigt bygger data på serier av patientfall. "Progression free survival" (PFS) på tre-fem år varierar mellan 62 % och 100 % (Fassas 2002, Burt 2009, Mancardi 2010, Burman 2014). Frihet från sjukdomsaktivitet (fri från skov, sjukdomsprogress och nya MR lesioner) på 3-5år är 62-68% (Burt 2009, Burman 2014). HSCT kan även reversera funktionsbortfall och 20-30% av patienterna förbättrades 1 steg på EDSS-skalan (Fassas 2002, Mancardi 2012). Viktigaste positiva prognostiska faktorn har varit förekomst av kontrastladdande lesioner vid baslinjen (Mancardi 2012, Burman 2014).

Transplantationsrelaterad mortalitet (TRM) har minskat över tid och med lågintensitets konditioneringsregim är mortaliteten nu $< 0,5$ % (Fagius 2013). Mortaliteten är lägre för patienter med ålder < 35 år, vid behandling på erfaret behandlingscentrum samt vid lågintensitets konditioneringsregim (EBMT 2010, Burt 2009,2012, Mancardi 2012).

Uppsala har utfört de flesta HSCT i Sverige och det första fallet utfördes 2004 (Fagius 2009). Retrospektiv uppföljning av 48 HSCT behandlade patienter i Sverige mellan 2004 och 2013 (Burman 2014), med medelvärdesuppföljningstid på 47,4 månader (12-108 månader) visade vid 5 år "relapse-free survival" på 87 %, "MR event-free survival" på 85 %, "EDSS-progression-free survival" på 77 % och frihet från sjukdomsaktivitet (ej skov, ej MR, ej EDSS-ökning) på 68 %. Bättre prognos förelåg vid kontrastuppladdning vid baslinjen, kort sjukdomsduration samt vid skovvis förlopp. Ingen dog.

Sålunda har man i ett material utan kontrollgrupp visat att med låg eller medel intensitets behandlingsregim protokoll föreligger mycket god effekt och majoriteten har ej sjukdomsaktivitet efteråt och ingreppet kan utföras säkert och med lite biverkningar på erfarna centra. 2024 rapporterades åter en retrospektiv median uppföljning på 5,5 år på de 174 skovvist förlöpande svenska MS patienter som autologt blodstamcellstransplanterats innan 2020. ”No evidence of disease activity” (NEDA) sågs hos 73% av patienterna efter fem år och 65% efter tio år (Silfverberg 2024).

Indikation:

Patienterna skall ha skovvist förlöpande sjukdom, ha kort duration (<10 år) sedan sjukdomsdebut eller övergång till högaggressivt förlopp samt låg grad av irreversibel skada i CNS. Gäller främst patienter <45 år utan svår komorbiditet.

- Aktiv sjukdom trots behandlingsförsök med minst ett högeffektivt läkemedel (anti CD 20 terapi eller natalizumab).
- Vid sjukdomsdebut om mycket hög inflammatorisk aktivitet (hög skovfrekvens och/eller stort antal kontrastladdande lesioner) föreligger och där andra behandlingar bedöms vara otillräckliga eller olämpliga.

Vid patienter som uppfyller dessa kriterier rekommenderas snabb kontakt med MS-teamet och diskussion på behandlingskonferens för bedömning och eventuell vidareremittering till Hematologen Lund för åtgärd.

Kontraindikationer och försiktighet:

- Progressiv MS utan tecken till inflammatorisk sjukdomsaktivitet.
- Ålder >55 år.
- Sänkt immunförsvar antingen via sjukdom eller inducerat via läkemedel.
- Latent infektion som ex TB, hepatit, HIV.
- Svår hjärt- eller lungsjukdom.
- Graviditet och amning.

Biverkningar:

- Mucosit
- Illamående
- Diarré
- Anemi, leukopeni, trombocytopeni
- Feber, sepsis
- Opportunistiska infektioner som ex herpes zoster och CMV-reaktivering
- Mortalitet av infektioner
- Organtoxicitet av cytostatika, ex hjärtpåverkan, hemorragisk cystit
- Alopeci
- Serumsjuka – immun komplex medierat syndrom efter ATG-behandling
- En viss risk för infertilitet (yngre personer har mindre risk) och andra symtom av låga könshormonnivåer, patienterna erbjuds att frysa ned ägg eller spermier
- Sekundära autoimmuna manifestationer på knappt 10% efter fem år, ex thyroideapåverkan, immunmedierad trombocytopeni (2%), autoimmun hemolytisk anemi, antifosfolipidsyndrom, SLE, reumatoid artrit, psoriasis, sarkoidos, myastenia gravid och inflammatorisk tarmsjukdom. Enligt svensk studie var thyroideapåverkan så hög som 11% efter tre år och man rekommenderar regelbunden thyroideprovtagning.

- Sekundära maligniteter, 8 gånger högre än i normalpopulationen men ej uppdelat i autolog och allogen HSCT.

Byte av behandling:

Tidigare immunomodulerande behandlingar skall helst ej ha någon kvarstående effekt (lymfocytnivåer skall vara normala) men det kan vara svårt att vänta så länge, då risken är stor att sjukdomen aggraveras. Sålunda får man försöka väga risken för förvärring av MS gentemot risken för infektioner inklusive opportunistiska sådana. MR hjärna skall utföras precis före behandling med cytostatika för att utesluta pågående PML.

Monitorering och uppföljning:

Patienten följs noggrant av hematolog med behandling med antivirala och antibakteriella läkemedel. Efter 3–4 månader återkommer CD4 och revaccination kan ske.

Neurolog skall träffa patienten efter 3 och 6 månader och sedan årligen.

MR skall utföras precis före ingreppet och sedan efter 3 och 6 månader och därefter årligen.

Om ingen sjukdomsaktivitet uppkommer vare sig kliniskt eller MR-mässigt skall immunomodulerande behandling ej insättas.
Thyroideaprover skall följas regelbundet.

7 Koppling till nationella och internationella riktlinjer

Om riktlinjer finns, hänvisa kort till vad som sägs i dem och ange referens.

Finns protokoll för ordnat införande och uppföljning?

Finns NT-rekommendation?

Läkemedelsenheten kan fylla i

8 Aktuella förskrivare

Behandlingen skall initieras av neurolog/läkare med god erfarenhet av MS-sjukdom och MS-behandling. Aktuell patientpopulation.

Region Skåne, årlig.

Cirka 2 700 MS patienter i Skåne.

9 Uppföljning

Vad, hur, när och vem?

Läkemedelsenheten kan fylla ifrån tidig bedömningsrapport + experthjälp.

Uppföljning av neurolog/läkare med god erfarenhet av MS minst en gång om året samt uppföljning även årligen av MS sjuksköterska, MR skall utföras årligen. Vid nyinsjuknande, sjukdomsaktivitet och behandlingsbyte krävs tätare kontroller.

10 Författare

Petra Nilsson och Lucia Alonso Magdalena, SUS, för Lokal Arbetsgrupp läkemedel nervsystemets sjukdomar Region Skåne, uppdaterat av Petra Nilsson 2024.

11 Referenser och bilagor

Aubagios produktresumé

Barro C, Healy BC, Liu Y, et al. Serum GFAP and NfL Levels Differentiate Subsequent Progression and Disease Activity in Patients With Progressive Multiple Sclerosis. *Neurol, Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022 14;10(1): e200052.

Barry B, Erwin AA, Stevens J, et al. Fingolimod Rebound: A Review of the Clinical Experience and Management Considerations. *Neurol Ther* 2019 Dec;8(2):241-250.

Biogen Data

Blair NF, Brew BJ, Halpern JP. Natalizumab-associated PML identified in the presymptomatic phase using MRI surveillance. *Neurology* 2012; 78:507-8.

Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366(20):1870-80.

Borriello G, Prosperini L, Marinelli F, et al. Observations during an elective interruption of natalizumab treatment: a post-marketing study. *Mult Scler* 2011; 17:372-5.

Bosic C, Richman S, Plavina T, et al. Anti-John Cunningham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRATIFY-1. *Ann Neurol* 2011; 70(5):742-50.

Bosic C, Richman S, Plavina T. *Neurology* 2012; 78: S41.002.

Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 0:1-6.

Burt RK, Cohen BA, Russell E, et al Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. *Blood* 2003; 102:2373-8.

Burt RK, Balabanov R, Burman J, et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019 Jan 15;321(2):165-174.

Cadavid D, Wolansky J, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFN beta-1b or glatirameracetate by monthly brain MRI in the BECOME study *Neurology* 2009; 72(23):1976-83.

Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of antinatalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007; 69:1391-403.

Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13:545-56.

Calabresi PA, Kieseier GC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind-study. *The Lancet Neurology* 2014;13:657-65.

Carruthers RL, Rotstein DL, Healy BC, et al. An observational comparison of natalizumab vs. fingolimod using JCV serology to determine therapy. *Mult Scler* 2014; Epub ahead of print.

Centonze D, Rossi S, Rinaldi F, et al. Severe relapses under fingolimod treatment prescribed after natalizumab. *Neurology* 2012; 79:2004-5.

Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010;9:438–46.

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral Fingolimod or intramuscular Interferon for relapsing multiple sclerosis TRANSFORMS Study Group. *N Engl J Med* 2010; 362(5):402-15.

Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1819-28.

Cohen JA, O'Connor P, Caliolio T, et al. Long-term safety of fingolimod in relapsing multiple sclerosis: update to integrated analysis of phase 2 and 3 studies and extension phases. Poster 983. ECTRIMS Lyon 2012.

Cohen M, Maillart E, Tourbah A, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. *JAMA Neurol* 2014; 71(4):436-41.

Cohen J A, Comi G, Arnold DL, et al. Efficacy and safety of ozanimod in multiple sclerosis: Doseblinded extension of a randomized phase II study. *Mult Scl J*. 2019, Vol 25 (9); 1255-1262.

Coles AJ et al. Alemtuzumab vs. interferon beta 1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786-801.

Coles AJ, Twyman Cl, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829-39.

Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576-82.

Comi G, Martinelli V, Rodegher, et al. Effect of glatirameracetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1503-11.

Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11(1):33-41.

Comi G, Kappos L, Selmaj Kw, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-months, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019 Nov;18(11):1009-1020.

Confavreux C, Vukusic S. Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108:327-32.

Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13:247-56.

Daelman L, Maitrot, Maarouf A, et al. Severe multiple sclerosis reactivation under fingolimod 3 months after natalizumab withdrawal. *Mult Scler* 2012; 18:1647-9.

de Seze J, Ongagna JC, Collengues N, et al. Reduction of the washout time between natalizumab and fingolimod. *Mult Scler* 2013; 19:1248.

Dong SI, Richard S, Bloomgren G, et al. P04.271 Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients: survival and functional outcome when asymptomatic at diagnosis. *AAN San Diego* 2013.

Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359:1453-60.

Edan G, Le Page E. Induction Therapy for patients with Multiple Sclerosis: Why? When? How? *CNS Drugs* (2013); 27:403-409.

Espinosa PS, Berger JR. Delayed fingolimod-associated asystole. *Mult Scler* 2011; 17(11):1387-9.

European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-7.

Exteberria A, Onteeryck O, Ongagna JC. P 996ECTRIMS Lyon 2012.

Fagius J, Lundgren J, Oberg G. Early highly aggressive MS successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation. *Mult Scler* 2009; 15:229-37.

Farge D, Labopin M, Tyndall A, et al, Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working party on Autoimmune Diseases. *Haematologica* 2010; 95(2):284-92.

Fassas A, Anganostopoulos A, Kazis A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(8):631-8.

Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study. *J Neurol* 2002; 249:1088-97.

Fassas A, Kmiskidis VK, Sakellari I, et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology* 2011; 76 (12):1066-70.

Fine AJ, Sorbello A, Kortepeter C, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab discontinuation. *Ann Neurol* 2014; 75(1):108-15.

Foley, et al. Low body weight linked to PML risk with natalizumab in MS. Poster AAN 2014.

Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-97.

Fox RJ, Cree B, De Sèze J, et al. MS disease activity in RESTORE A randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82:1491-8.

Gilenya produktresumé

Giavonannoni G, Comi G, Cook S, et al. Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis *N Engl J Med* 2010;362:416-26.

Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Multiple Sclerosis Journal* 2017

Gold Ralf et al Placebo-Controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098-107.

Gold R, Comi G, Palace J, et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol* 2014;261:267-76.

Gunnarsson M, Malmestrom C, Axelsson M, et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. *Ann Neurol* 2011; 69(1):83-9.

Hauser SL et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008 Feb 14; 358 (7): 676-88.

Hauser S, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:221-34.

Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546-557.

Havla J, Gerdes L, Meinl I, et al. De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate. *J Neurol* 2011;258:1665–9.

Havla J, Tackenberg B, Hellwig K, et al. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol* 2013;260:1382–7.

Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8:254-60.

Hawker K et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009 Oct; 66 (4): 460-71.

He A, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020 Apr;19(4):307-316.

Hellman MA, Lev N, Lotan I, et al. Tumefactive demyelinating and a malignant course in an multiple sclerosis patient during and following fingolimod therapy. *J Neurol* 2014; June.

Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurology* 2017;16(11):925-933.

Hunt D, Kavanagh D, Drummond I, et al. Thrombotic microangiopathy associated with interferon beta. *N Engl J Med* 2014; 370:1270-1.

Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol*. 2009; 256(3):405-15.

Ioffaldino P, Lucisano G, Caputo F, et al. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;31:14.

Jacos LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39(3):285-94.

Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.

Jander S, Tuorwski B, Kieseier BC, et al. Emerging tumefactive multiple sclerosis after switching therapy from natalizumab to fingolimod. *Mult Scler* 2012; 18(1):1650-2.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled

trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45(7):1268-76.

Jokubaitis VG, Li V, Kalincik T, et al. Does switching to fingolimod from natalizumab result in short-term relapse exacerbation? *Mult Scler* 2013; 19:55.

Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, et al. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a. A 4-year controlled study. *Neurology* 2005;65:40-47.

Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67(6):944-53.

Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-9.

Kappos L, Radeu EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis FREEDOMS Study Group. *N Engl J Med* 2010; 362(5):387-401.

Kappos L, Radue E, Comi G, et al. Disease control and safety in RRMS patients switching from natalizumab to fingolimod: a 32-week, rater- and patient-blind, randomized, parallel-group study (TOFINGO). *Oral 167 ECTRIMS Copenhagen* 2013.

Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised phase 3 study. *Lancet* 2018;391:1263-1273.

Kappos, L., Fox RJ, Burchlen M, et al., Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 2021. 78(5): p. 558-567.

Kaufman MD, Lee R, Norton HJ. Course of relapsing-remitting multiple sclerosis before, during and after natalizumab. *Mult Scler* 2011; 17:490-4.

Kehrl JH et al. Molecular mechanisms regulating CD19, CD20 and CD22 gene expression. *Immunology today* 1994 Sep; 15 (9): 432-6.

Khan O, Riechmann P, Boyho A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013;73:705-13.

Killestein J, Vennegoor A, Strijbis EM, et al. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated. *Ann Neurol* 2010;68(3):392-5.

Kingwell E, Leray E, Zhu F, et al. Multiple sclerosis: effect of beta interferon treatment on survival. 2019 May 1;142(5):1324-33)

Kinkel RP, Dontchev M; Kollman C, et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol* 2012; 69:183–90.

Koyrakh L, Roman MI, Brinkmann V, et al. The heart rate decrease caused by acute FTY720 administration is mediated by the G protein-gated potassium channel I. *Am J Transplant* 2005;5(3):529-36.

Kuhle J, Stiets T, Chen Y, et al. CSF neurofilament light chain levels are markedly reduced by fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19:559.

Laroni A, Borgi D, Milesi V, et al. Early switch to fingolimod may decrease the risk of disease recurrence after natalizumab interruption. *Mult Scler* 2013; 19:1236-7.

Lebrun-Fréney C, Rollot F, Mondot L, et al. Risk Factors and Time to Clinical Symptoms of Multiple Sclerosis Among Patients With Radiologically Isolated Syndrome. *JAMA Netw open* 2021 1;4(10):e2128271.

Lee DH et al The fumaric acid ester BG-12: a new option in MS therapy. *Expert Rev Neurother* 2013 Aug; 13 (8): 951–8.

Lemtrada produktresumé

Lindsey JW, Haden-Pinneri K, Memon NB, et al. Sudden unexpected death on fingolimod. *Mult Scler* 2012; 18(19):1507-8.

Lindå H, von Heijne A. Presymptomatic diagnosis with MRI and adequate treatment ameliorate the outcome after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Front Neurol* 2013; 4:11.

Lindå H, von Heijne A, A case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with gilenya (fingolimod) treatment for multiple sclerosis. *Front Neurol* 2015;6:39.

Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73:327-40.

Luna G, Alping P, Burman J, et al. Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, natalizumab, rituximab and injectable therapies. *JAMA Neurol* 2020 1;77(2):184-191.

Lysandropoulos AP, Benghiat F. Severe auto-immune hemolytic anemia in a fingolimod-treated multiple sclerosis patient. *Mult Scler* 2013; 19(11):1551-2.

Mancardi G, Sormani MP, Di Gioia M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Mult Scler*. 2012;18:835–42.

Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, et al. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science* 2002;296:346-9.

Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature* 2004;427:355-60.

Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subkutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs. Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease (REGARD) study): a multicenter, randomized, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:903-14.

Miller DH, Kan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;348:15-23.

Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2011; 68:186-91.

Mizugishi K, Yamashita t, Olivera A, et al. Essential role for sphingosin kinases in neural and vascular development. *Mol Cell Biol* 2005;25(24):1113-21.

Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:209-20.

Norgren N, Sundström P, Svenningsson A, et al. Neurofilament and glial fibrillary acidic protein in multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63(9):1586-90.

NT-rådets rekommendation kring Ocrevus 181129:

<https://janusinfo.se/download/18.5a3cbcf41675a5048c610f5d/1543503481144/Ocrevus%202018-11-29.pdf>

O'Connor PW, Goodman A, Wilmer-Hulme AJ, et al. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology* 2004; 62:2038-43.

O'Connor O, Filippi M, Arnason B, et al. 250mcg or 500mcg interferon beta-1b versus 20mg glatirameracetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective randomized, multicenter study. *Lancet Neurol* 2009; 8(10):889-97.

O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76(22):1858-65.

O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1293-303.

Okuda DT, et al. Dimethyl fumarate delays multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome. *Ann Neurol* 2023;93(3):604-

614. Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE trial. *Neurology* 2002;50(10):1496-506.

Pilz G, Harrer A, Wipfler P, et al. Tumefactive MS lesions under fingolimod: a case report and literature review. *Neurol* 2013; 81(19):1654-8.

Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. P04271 Anti-JCV Antibody index further defines PML risk in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. The 27th Annual Meeting of the Consortium of MS Centers Florida 2013.

Plavina T, Fox EJ, Lucas N, et al. A randomized trial evaluating various administration routes of natalizumab in multiple sclerosis. *J Clin Pharmacol* 2016;56(19):1254-62.

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:899-910.

PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting Multiple Sclerosis, PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998;359:1498-504.

Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, et al. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019 29;12:1756286419837809.

Prosperini L, Haggiag S, Tortorella C, et al. Age-related adverse events of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: A meta-regression *Mult Scler* 2021 Aug;27(9):1391-1402.

Rinaldi F, Seppi D, Caralabrese M, et al. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler* 2012; 18:1640-3.

Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:911-23.

Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incident cohort with twenty-five years of follow up. *Brain* 1993; 116:117-34.

Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019;93(15): e1452-e62.

Saccardi R, Kozak t, Bocelli-Tyndall C et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: Update of the

European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Multiple Sclerosis* 2006; 12:814-23.

Schmouder R, Serra D, Wang Y, et al. FTY720: placebo-controlled study of the effect on cardiac rate and rhythm in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(8):895-904.

Schmouder R, Haririy S, David OJ. Placebo-controlled study of the effects of fingolimod on cardiac rate and rhythm and pulmonary function in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68(4):355-62.

Sempere AP, Martin-Medina P, Berenguer-Ruiz L, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: an observational study. *Acta Neurol Scand* 2013; 128:e6-10.

Signori A, Gallo F, Vois F, et al. Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. 2016 Mar;6:57-63).

Silfverberg T, Zjukovskaja C, Ljungman P, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Sweden: an observational cohort study *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2024 Jan 11;95(2):125-133.

Soelberg Sørensen PS, Ross C, Clemmesson KM, et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Lancet* 2003;362(11):1184-91.

Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, et al. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005;12(11):817-27.

Sørensen PS, Koch-Henriksen N, Petersen T, et al. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. *J Neurol* 2014; 261(6):1170-7.

Soelberg Sørensen P. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2014;27(3):246-59.

Svenska MS sällskapets hemsida

Svenningsson et al, Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a randomised, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2022; volume 21, issue 8, P693-703 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00209-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00209-5)

Spelman T, et al. Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2021;78(10):1-9.

Tecfidera produktresumé

Tedeholm H, Lycke J, Skoog B, et al. Time to secondary progression in patients with multiple sclerosis who were treated with first generation immunomodulating drugs. *Multiple Sclerosis* 2012; 19:765-76.

The INFB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing remitting Multiple Sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43(4):655-61.

Ticho B, et al. O228: Use of anti-JC virus antibody index to further define risk of PML in anti-JCV antibody-positive natalizumab-treated patients with MS. *ENS Barcelona* 2013.

Tola MR, Carniatti LM, Gagnaniello D, et al. Recurrent nephrotic syndrome in patient with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a. *Am J Kidney Dis* 2013;61(5):786-9.

Trampke AK, Hemnelaman C, Stroet A. Anti-JC virus antibodies in a large German natalizumab-treated multiple sclerosis cohort. *Neurol* 2012; 78:1736-42.

Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, et al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group Neurology 1999; 53:466-472.

Tysabri Produktresumé

Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F, et al. Postwithdrawal rebound increase in T2 lesional activity in natalizumab-treated MS patients. Neurology 2008; 70:1150-1.

Wattjes MP, Killestein J. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab discontinuation: few and true? Annals of Neurology 2014; 75(3):462-3.

Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler 2013; 20(6):705-16.

Visser F, Wattjes MP, Pouwels PJ, et al. Tumefactive multiple sclerosis lesions under fingolimod treatment. Neurology 2012; 76(19):2000-3.

Wallbach M, Gröne HJ, Kitze B, et al. Nephrotic syndrome in a multiple sclerosis patient receiving long-term interferon beta therapy. N Neurol 2003;250(6):768-9.

Wattjes MP, Killestein J. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab discontinuation: few and true? Annals of Neurology 2014; 75(3):462-3.

Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, et al. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. Front Neurol 2017 Nov;10:8:577. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. Semin Hematol 2010 Apr; 47 (2): 115-23.

Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al The natural history of MS: a geographically based study. Clinical course and disability. Brain 1989; 112:133-46.

West TW, Cree BA. Natalizumab dosage suspension: are we helping or hurting? Ann Neurol 2010;68(3):395–9.

Wolinsky JS, Narayana PA, Nelson F, et al. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide. Mult Scleros 2013; 19:1310-9.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/10/WC500196017.pdf

<https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2017/EMA-bekraftar-begransa-anvandningen-av-Zinbryta/>