

Dokumentet fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19(*info om Ocrevus och Mavenclad tillagt*)

Riktlinjerna giltiga t o m 2022-05-19

Regionala riktlinjer för immunomodulerande behandling vid MS

Innehåll

SAMMANFATTANDE REKOMMENDATION.....	2
Progressiv MS	2
Skovvis MS/CIS	2
INTRODUKTION	3
Inledning.....	3
När skall behandling med immunomodulerande läkemedel påbörjas?	3
Monitorering	3
Utsättning av behandling	4
Vaccination	4
Covid-19.....	4
MS-behandling vid Covid-19.....	5
VAL AV IMMUNOMODULERANDE BEHANDLING VID MS	6
Interferon beta (Avonex, Betaferon, Extavia, Plegridy, Rebif)	6
Glatirameracetat (Copaxone).....	8
Natalizumab (Tysabri).....	9
Fingolimod (Gilenya)	14
Siponimod (Mayzent).....	18
Dimetylfumarat (Tecfidera).....	23
Teriflunomid (Aubagio)	26
Anti CD 20 terapi:	29
Ocrevus (Ocrelizumab)	29

Rituximab (Mabthera samt biosimilärer som Ritemvia, Rixathon)	35
Alemtuzumab (Lemtrada)	39
Mavenclad (Kladribin)	43
HSCT (hematopoietic stem cell transplantation)	47
KOSTNAD FÖR RESPEKTIVE LÄKEMEDEL och HSCT	50
ÖVERVÄGANDEN	50
Hur individualiserar man behandlingen?	51
Vilka för- och nackdelar har de olika preparaten?	53
FÖRFATTARE	56
REFERENSER	56

SAMMANFATTANDE REKOMMENDATION

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 interferon beta, ocrelizumab, rituximab och siponimod.

Skovvis MS/CIS

De olika preparaten anges i bokstavsordning.

1) Vid nyinsättning:

- Interferon beta på grund av lång erfarenhet och god säkerhet, möjlighet att låta kvinnor bli gravida under pågående behandling samt pris. Andra alternativ är dimetylfumarat, glatirameracetat eller teriflunomid utifrån patientspecifika överväganden.

Vid biverkningar, dålig följsamhet eller neutraliserande antikroppar rekommenderas byte till annat preparat inom gruppen (dimetylfumarat, glatirameracetat, interferon beta, teriflunomid) utifrån patientspecifika överväganden.

2) Vid fortsatt sjukdomsaktivitet kliniskt eller på MR:

- Fingolimod eller natalizumab utifrån patientspecifika överväganden (exempelvis kan förekomst av JCV antikroppar spela roll). Anti-CD 20 terapi (ocrelizumab och rituximab) och kladribin är andra alternativ.

3) Vid fortsatt sjukdomsaktivitet kliniskt eller på MR trots behandling enligt ovan:

- Lemtrada eller HSCT utifrån patientspecifika överväganden (Lemtrada ges dock pga även akuta allvarliga biverkningar mycket restriktivt).

****Vid mycket hög inflammatorisk aktivitet bör man överväga att direkt behandla enligt punkt 2 eller 3.***

4) Vid pågående natalizumabbehandling med god behandlingseffekt:

- JCV antikroppar negativa: fortsatt natalizumab behandling
- JCV antikroppar positiva med index-värde <0,9: eventuellt kan man behandla upp till 1,5 år, om JCV-antikropsindexvärde >0,9 skall Tysabri utsättas:
 - Om ej mycket hög inflammatorisk aktivitet före insättning av natalizumab: byt till fingolimod.
 - Om mycket hög inflammatorisk aktivitet före insättning av natalizumab: byt till anti CD 20 terapi, cladribin eller HSCT
 - Om tidigare mitoxantronebehandling: byt till fingolimod, anti CD 20 terapi, cladribin alternativt HSCT.

INTRODUKTION

Inledning

Sedan slutet av 1990-talet har vi tillgång till immunomodulerande läkemedel som har effekt på den inflammatoriska komponenten vid MS (uppkomst av skov och/eller kontrastladdande lesioner på MR) samt minskar risken för funktionsnedsättning. Vi har ej tillgång till läkemedel vid progressiv sjukdom utan inflammatoriska inslag. MS är efter trauma vanligaste anledning till neurologisk funktionsnedsättning hos yngre vuxna och sjukdomen medför stora kostnader för samhället i form av bortfallen arbetsförmåga, vård- och behandlingskostnader.

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. Behandlingen 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

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

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 befarar 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 (inte minst natalizumab där man sett återkomst av inflammatorisk aktivitet även efter många års avsaknad av inflammatorisk aktivitet och även i högre åldersgrupper) 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.

Vaccination

Immunomodulerande behandling minskar 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.

Covid-19

Immunomodulerande 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. Personer med kraftfull immunomodulerande behandling har troligen ökad risk för mer aggressivt Covid-19 sjukdomsförlopp. Detta har hittills visats, främst i Italien och i Sverige, med anti-CD 20-behandling (rituximab och ocrelizumab), där man sett två till tre gånger ökad risk för allvarlig Covid-19 infektion. Detta överensstämmer med tidigare svensk studie (Luna et al) där man också vid anti-CD 20 behandling finner ökad risk för infektioner.

Svenska MS sällskapet uppdaterar kontinuerligt sin riskbedömning kring immunomodulerande behandling och är [mars 2021 enligt följande](#):

Trolig avsaknad av riskökning:

- **Interferon beta och glatirameracetat** – vid interferon beta och möjligen även vid glatirameracetat behandling något minskad risk för svår Covid-19 infektion
- **Teriflunomid**
- **Autolog blodstamcellstransplantation** och **alemtuzumabbehandling** – två år eller mer efter avslutad behandling
- **Cladribin** - ett år efter senaste given behandlingskur förutsatt acceptabla lymfocyt nivåer

Trolig låg risk:

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

- **Dimetylfumarat** utan lymfopeni
- **Natalizumab**
- **Fingolimod** och **siponimod**
- **Cladribin** – ökad försiktighet 2-3 månader efter senaste dos

Trolig förhöjd risk:

- Nyligen genomförd autolog blodstamcellstransplantation eller nylig alemtuzumabbehandling (främst närmaste 3-6 månader)
- Anti-CD20 behandling med rituximab eller ocrelizumab
- Skovbehandling med steroider

Minska risken genom att:

- Avstå från autolog blodstamcellstransplantation och alemtuzumabbehandling
- Var restriktiv med att starta anti-CD20 behandling och fördröj och glesa ut behandlingsintervallen hos patienter med stabil sjukdom särskilt om behandlingen pågått i två-tre år då behandlingseffekten sannolikt är mer långvarig än 6 månader
- Var restriktiv med steroidbehandling vid skov, ge steroider endast vid svåra skov

MS-behandling och Covid-19 vaccination

Interferon beta och glatirameracetat: Vaccineffekt påverkas ej.

Teriflunomid och dimetylfumarat: Om låga lymfocyter sannolikt något sänkt vaccinationseffekt.

Natalizumab: Troligen god effekt av vaccin.

Fingolimod och siponimod: Troligen sämre vaccinationseffekt.

Cladribin: Troligen sämre vaccinationseffekt, vaccination rekommenderas tidigast 3 månader efter sista behandlingen, lymfocytantalet bör vara acceptabelt.

Anti-CD20 behandling (rituximab och ocrelizumab): Troligen sämre vaccinationseffekt och vaccination rekommenderas tidigast 3 och helst 6 månader efter sista behandlingen. Ny anti-CD20 behandling kan efter avslutad vaccination ges efter 4-6 veckor.

Autolog blodstamcellstransplantation och alemtuzumab: Troligen sämre effekt inom två år efter behandling och vaccination kan ges tidigast 6 månader efter avslutad behandling.

Högdossteroider: Försämrar vaccinationseffekten och om möjligt skall det ha passerat 4-6 veckor efter behandlingen med högdos.

VAL AV IMMUNOMODULERANDE BEHANDLING VID MS

I detta avsnitt redovisas varje enskilt preparat samt hematopoetisk stamcellstransplantation, överväganden inför behandlingsval och riktlinjer.

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 funktionsbortfall utveckling (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
- Kliniskt isolerat skov där utredning talar för möjlig MS
- Sekundär progressiv MS med aktiv sjukdom som manifesterar sig genom skov (European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS)

Kontraindikationer:

- Överkänslighet
- Obehandlad allvarlig depression
- Okontrollerad epilepsi
- Graviditet – behandlingen skall inte inledas under graviditet, patient med pågående behandling kan fortsätta tills hon är gravid och om medicinskt befogat kan behandlingen även pågå under graviditeten. Interferon beta behandling kan ges under amning.

Dosering:

- IFN beta 1b (Betaferon, Extavia) – 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)
- Möjlig 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 subkutant 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.
- 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 MR efter 6 månader.

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 subkutant dagligen eller 40mg subkutant tre gånger per vecka

Indikation:

Vuxna med skovvis förlöpande MS med låg sjukdomsaktivitet, som inte uppnått behandlingsmålen med interferon beta-preparat, eller när behandling med interferon beta-preparat inte utgör ett lämpligt alternativ. Endast under dessa förutsättningar är behandling med Copaxone subventionerad.

Kontraindikationer:

- Överkänslighet
- Graviditet – behandling skall inte inledas under graviditet, behandlingen kan fortsätta fram till konstaterad graviditet och om det bedöms angeläget kan behandlingen även fortgå under graviditeten. Amning kan även ske i specialfall under pågående behandling.

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.

Natalizumab (Tysabri)

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 (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 med medelhög till hög sjukdomsaktivitet:

- Patient med kvarstående kliniska eller radiologiska tecken på inflammatorisk sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon, dimetylfumarat, glatirameracetat eller teriflunomid.

Eller

- Behandlingsnaiv patient med initialt medelhög-hög sjukdomsaktivitet (allvarliga skov, rikligt med lesioner på MR och främst kontrastladdande).

Kontraindikationer:

- Överkänslighet eller neutraliserande antikroppar mot natalizumab
- Känt 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 mycket aggressiv MS kan man i samråd med patienten ev tänka sig behandling under graviditet. 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 natalizumabehandlingen 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

Till viss del är det oklart om vaccinationer har effekt om de ges under Tysabribehandling. I en öppen randomiserad studie med 60 patienter såg man dock ingen signifikant skillnad i det humoral immunsvaret mot ett minnesantigen (tetanustoxid) och man observerade ett humoralt immunsvär mot ett neoantigen (KLH, Keyhole Limpet Hemocyanin) som endast var något långsammare och något reducerat hos patienter som behandlades med Tysabri under 6 månader jämfört med en obehandlad kontrollgrupp. Levande vacciner bör inte ges (kan ev. ge aktiv infektion).

Dosering:

Ges som intravenös infusion (300mg) med fyra veckors intervall. Patient som väger < 65kg kan få natalizumabinfusionerna var femte vecka, då dosen sannolikt annars blir högre än nödvändigt (Foley 2014). Detta förfarande kan eventuellt också minska risken för PML. Vid fortsatt Tysabribehandling över ett år vid JCV positivitet förlängs behandlingsintervallen till sex veckor för att minska PML risken (Ryerson et al, Neurology 2019)

Biverkningar:

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

- **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, herpes zoster, akut retinal necros och PML.
- Huvudvärk, yrsel, illamående, artralgi, muskelstelhet, pyrexia, trötthet

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML):

Allmänt drabbas 3,94 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 infusionstillfälle 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. 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 test resultat. 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:

Natalizumabdoser	Pat som inte	Använt	Immunosuppressivt läkemedel	Pat som använt immunosuppressivt läkemedel
	Antikroppsindex ≤ 0,9	Antikroppsindex >0,9 och ≤ 1,5	Antikroppsindex > 1,5	
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 uppmåna 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 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 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, fingolimod, siponimod eller teriflunomid - om ej leukopeni eller leverpåverkan föreligger räcker det att man avvaktar fyra veckor efter senaste natalizumabbehandling. MR hjärna skall utföras efter tre månader för att upptäcka ev. PML utveckling.
 - Inför anti CD 20 terapi, alemtuzumab och HSCT behandling bör man avvakta 4-8 veckor efter senaste natalizumabbehandling, 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 cladribin: två-tre 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 tre månader efter behandlingsstart och därefter endast vid behov (misstänkt överkänslighet, andra infusionsrelaterade biverkningar, misstänkt behandlingssvikt).

- Testning av anti-JCV antikroppar (inklusive indexvärde) varje halvår.
- Kognitiv test med Symbol Digit Modalities Test (SDMT) före behandlingsstart och sedan inför varje behandling.
- Skov rapportering/bedömning: kontinuerligt i samband med varje infusionstillfälle av MS sjuksköterska med god kontinuitet.
- Läkarbesök före behandlingsstart och sedan varje 6:e månad med neurostatus och EDSS.
- MR före behandlingsstart och årligen och vid anti-JCV antikroppar tätare MR kontroller enligt ovan, vid nyinsättning tätare.

Fingolimod (Gilenya)

Verkningsmekanism:

Fingolimod, svingosin 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, multicenter studie) (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 med måttlig till hög sjukdomsaktivitet:

- Patient med kvarstående kliniska eller radiologiska tecken på inflammatorisk sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon, dimetylfumarat, glatirameracetat eller teriflunomid.

Eller

- Behandlingsnaiv patient med initialt måttlig till hög sjukdomsaktivitet (allvarliga skov, rikligt med lesioner på MR och främst kontrastladdande).

Kontraindikationer:

- Överkänslighet mot fingolimod eller mot något hjälpämne
- Känt 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
- Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C)
- Instabil kranskärlssjukdom, symptomatiska arytmier/AV block, hjärtsvikt
- Graviditet - Djurstudier har påvisat reproduktionstoxikologiska effekter, främst hjärt-kärllmissbildningar. Även hos människa har missbildningar noterats, dubblerad risk för allvarliga missbildningar (hjärtkärllmissbildningar, njurpatologi och muskuloskeletal abnormiteter). Fertila kvinnor skall använda pålitligt preventivmedel t.o.m. två månader efter senaste dos.
- Amning

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. 2016 finns sex rapporterade PML fall vid fingolimodbehandling och man måste även vid denna behandling 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. 2020 har dock tre fall av leversvikt som krävt levertransplantation rapporterats och i ett av fallen fanns ett starkt orsakssamband med Gilenya. 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**

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

Små effekter på lungkapacitet kan ses och särskild försiktighet ska iakttas 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 ettrapporterat fall finns från Sverige (Lindå 2015).

- Vissa fall av **tromboembolism** och **hemolytisk anemi** har noterats (Lysandropoulos 2013).

- **Tumefaktiva MS lesioner** (stora mer cortexnära ofta kontrastladdande lesioner med omgivande ödem) har uppstått i minst 16 fall under fingolimodbehandling (Jander 2012, Visser 2012, Pilz 2013, Hellman 2014).

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 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,

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

- 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 varje halvår (besök hos MS sjuksköterska bör ske mellan läkarbesöken), tidigare vid behov.
- MR årligen, tidigare vid behov, vid nyinsättning tätare.

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, händelse driven 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 placebogruppen, 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 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, dekompenserad 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-block grad 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
- Amning

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 oxidativt 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.

Fullständigt blodstatus skall tas innan insättning och skall följas. Vid bekräftat absolut lymfocytall på $< 0,2 \times 10^9/L$ (2,7% i siponimid- 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 placebogruppen (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% siponimodbehandlade 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 (QTc > 500ms) 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 ≥ 500 ms, 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 iakttagas.

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 placebobehandlade 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 lymfocytal 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 kan byte ske direkt såvida inte påverkan finns på differentialräkning av leukocyter eller leverpåverkan. När det gäller natalizumab, cladribin, rituximab/ocrelizumab, 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.

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 bradyarytmi.
- 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

Dimetylfumarat (Tecfidera)

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.

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.

Kontraindikation:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- 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)
- låga lymfocytter
- 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 men det har inte studerats. Levande vacciner skall undvikas.

Dosering:

Startdosen 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.

Biverkningar:

- **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.
- **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.
- **Förhöjning av levertransaminaser** främst de första sex behandlingsmånaderna och nästan alltid <3ggr normalvärdet samt ej associerat med varken bilirubinstegring eller leversvikt.
- **Minskning av lymfocytter.** De genomsnittliga lymfocytterna 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 lymfocytter <0,5 hos <1% i placebogrupperna 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). Elva fall av PML har hittills (2020) rapporterats hos patienter som behandlats med Tecfidera, >475 000 patienter är behandlade. Majoriteten av fallen 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 eosinofiler 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).

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 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.

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.

Indikation:

Vuxna med skovvis förlöpande MS med låg sjukdomsaktivitet.

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 (> x2 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.

Biverkningar:

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

- **Gastrointestinala** (illamående och diarré) – övergående milda-måttliga
- **Lätt hårförtunning/avfall** – diffust och mildt-måttligt hos 15 % av patienterna främst första 6 mån.
- **Lätt förhöjda leverenzym** främst de första 6 behandlingsmånaderna, reversibelt då behandlingen avslutas. Leverenzymvärden tas var annan 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.

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:

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

Teriflunomid elimineras långsamt från plasma, det tar i genomsnitt 8 månader att nå plasmakoncentrationer <0,02mg/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 0,02mg/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 fullständigt blodstatus inklusive differentialräkning samt trombocyter tas. TB, hepatit, HIV och graviditet skall uteslutas.
- **Uppföljning:** med leverprover och kreatininprovtagning skall ske var annan 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.
- Läkarsök med neurostatus och EDSS var sjätte månad (besök hos MS sjuksköterska bör ske mellan läkarbesöken), tidigare vid behov.
- MR årligen, tidigare vid behov och vid nyinsättning efter 6 månader.

Anti CD 20 terapi:

Ocrevus (Ocrelizumab)

Verkningsmekanism:

Ocrelizumab är en rekombinant humaniserad anti-CD20 monoklonal antikropp. CD20 är ett cellyteantigen lokaliserat på pre-B-celler, mogna B-celler och minnes-B-celler men det återfinns inte på lymfoida stamceller och plasmaceller. Efter att ocrelizumab har bundit till cellytan sker en selektiv depletion av B-celler som uttrycker CD20 genom antikroppsberoende cellulär 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 ocrelizumab mer humaniserad och har därmed lägre immunogenicitet. Ocrelizumab binder till en epitop som delvis överlappar med rituximabs bindningsställe och ocrelizumab 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

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

två åren utfördes under två år (Hauser et al). 1656 pat randomiserades 1:1 till ocrelizumab 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 ocrelizumab:

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

OPERA II – 0,16 i ocrelizumabgrupp 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 Ocrelizumab och Rebif i Opera I och 78,9% respektive 64,3% för Ocrelizumab 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 ocrelizumab sågs i de 6/10 första sekundära endpoints vid denna hierarkiska testning. Lägre risk för disability progress konfirmerad vid vecka 12 (9,8% i ocrelizumabgrupp och 15,2% i Rebifgrupp; 40% lägre risk med ocrelizumab, $p < 0,001$) och vecka 24 (7,6% ocrelizumabgrupp och 12% i Rebifgrupp, 40% lägre risk med ocrelizumab, $p = 0,003$), 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 ocrelizumabgrupp och 15,6% i Rebifgrupp; 33% högre i ocrelizumabgrupp, $p = 0,002$) 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 ocrelizumab 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 ocrelizumabbehandling och 244 med placebo. 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 ocrelizumab och 39,3% för placebo (relativ riskreduktion 24%, $p = 0,039$). Sekundära endpoints rankades innan analysen och man analyserade utfallsmåtten enligt rankingslistan 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 ocrelizumab 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 ocrelizumab versus 55,1% med placebo (relativ reduktion med ocrelizumab 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 ocrelizumab och ökade med placebo, -3,4% och +7,4 %, $p < 0,001$. Justerat medelvärdes förändring i hjärnvolum från vecka 24 till v 120 (4:e sekundära endpoint) var lägre med ocrelizumab 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 ocrelizumab 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 symptom på infusionsrelaterad reaktion. Uppehåll i blodtryckssänkande behandling bör därför övervägas 12 timmar före och under varje infusion med Ocrevus.

Biverkningar:

1) 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.

2) 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.

3) Laboratorieavvikelser:

- Immunoglobuliner: Hypogammaglobulinemi

Behandling med Ocrevus resulterar i en minskning av total mängd immunoglobuliner, huvudsakligen orsakad av en minskning av IgM men även IgG. Hypogammaglobulinemi (S-IgG < 6g/l) kan förekomma – IgG kan återkomma efter utsättning av ocrelizumab 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 ocrelizumab 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 ocrelizumabbehandling. Majoriteten av lymfocytopenin var mild men i enstaka fall mer uttalad och man har noterat ökad frekvens av allvarliga infektioner under episoder med lymfocytopeni.

4) 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.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML): PML har observerats hos patienter som behandlats med anti-CD20-antikroppar.

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.

5) Maligniteter

I kliniska studier har ett ökat antal maligniteter (inklusive bröstcancer) observerats hos patienter som behandlats med ocrelizumab jämfört med kontrollgrupperna. Fram till juni 2016 var neoplasmförekomsten i alla studierna: 0,4/100 patient år (6467 patient år med behandling) med ocrelizumab 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-risk utvärdering 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.

6) 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.

7) ADA (Antidrug antibodies):

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

Vaccinationer:

Man bör se efter vaccinationsstatus 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). Icke levande vaccin skall ges cirka 6 veckor innan nästa infusion.

Behandlingsbyte från ocrelizumab:

- 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 ocrelizumabdosen. Om behandlingsbyte sker till följd av behandlingssvikt kan kortare eller ingen "wash-out" period tillämpas.

Behandlingsbyte till ocrelizumab: 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

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

Immunofenotypning med beräkning av % B-lymfocyter (immunologiremiss)
Graviditetstest
SDMT (kognitivt test)

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

Fullständigt 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
(Karolinska Institutet)

SDMT varje halvår
MR efter 6 mån och sedan minst årligen
Läkar- och sjuksköterskebesök varje halvår.

Rituximab (Mabthera samt biosimilarer som Ritemvia, Rixathon)

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 saknas fas III studier vid skovvist förlöpande MS. 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 placebogrupper efter 48 veckor. En svensk retrospektiv observationsstudie med 822 rituximabbehandlade MS patienter (557 skovvist förlöpande 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 placebogrupper 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:

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

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 Ritemvia och Rixathon ges även men användningen är vid MS begränsad. Lämpliga tillfällen för att ge rituximab vid MS är:

- Skovvist förlöpande MS med hög inflammatorisk aktivitet som andra linjens behandling eller när sjukdomen ter sig lik neuromyelitis optica eller man uppfattar att sjukdomen är på väg in i progressiv fas.
- 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 placentabariären.

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

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 cirka sex veckor före kommande rituximabinfusion. 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. Vaccinationen skall vara utförd minst fyra veckor innan behandlingsstart.

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 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.
- 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 interferonn, natalizumab och fingolimod. Risken vid rituximabbehandling är cirka 2 allvarliga infektioner per 100 behandlingsår jämfört med 1,3 per 100 behandlingsår med fingolimod och natalizumab. Reaktivering av hepatit B har noterats.

- Låg risk för **opportunistiska infektioner** som herpes zoster och herpes simplex. PML har ännu ej rapporterats 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 Ivlg 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 (Karolinska Institutet)

Byte av behandling:

- **Byte från rituximab:**
 - Önskvärt är att antikroppsnivåer 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.
- Läkarbesök med neurostatus och EDSS var sjätte månad (besök hos MS sjuksköterska bör ske mellan läkarbesöken), tidigare vid behov.
- MR årligen (efter 6 månader vid behandlingsbyte).

Biosimilar rituximab rekommenderas vid nyinsättning

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

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 stycken pivotala fas III-studier har effekt och säkerhet av alemtuzumab jämförts med interferon beta 1 a (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 kliniskt 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 kliniskt och radiologiskt 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:

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

- 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 andra linjens preparat (fingolimod, natalizumab, rituximab, cladribin)
- 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 koagulationsrubbningar 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 bröstmjolk 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. Förmågan att generera ett immunsvär mot något vaccin efter behandling med alemtuzumab har inte studerats och inte heller säkerheten med levande virusvacciner efter en behandlingsomgång. Patienter som nyligen fått en behandling med alemtuzumab skall inte vaccineras.

Patienten som skall starta behandling med alemtuzumab bör vara immuna mot varicella zoster alt vaccineras före start, behandling skall då starta tidigast sex veckor efter genomförd vaccinering.

Dosering

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

- 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**

- 1. Tyroidearubbningar**

Autoimmuna tyroidearubbningar i form av främst hyper- men även hypotyreoos 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 papillära tyroideacancer.

- 2. 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.

- 3. 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, muskelsmärk, 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.

4) Förvärvad hemofili, hemolytisk anemi, aplastisk anemi, neutropeni, trombocytopeni, pancytopeni

- 5) Autoimmun hepatit**

- 6) Hemofagocytisk lymfocytos**

Hemofagocytisk lymfocytos 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 nackstivhet, kräkningar, kramper, kranialnervspareser, balansrubbningar och andra tilltagande svåra funktionsnedsättningar till följd av inflammation i meningier, hjärna och cerebralt ödem.

- 7) Akut och kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati**

Byte av behandling:

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

- **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 månad med neurostatus och EDSS.
- MR årligen (tidigare vid behov).

Mavenclad (Kladribin)

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 celledöd 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 behandlingsskuror 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 behandlingsskura vecka 1 och vecka 5 under det första året och en andra behandlingsskura 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 cladribin 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 cladribin 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 högaktiv skovvis MS med eller utan pågående sjukdomsmodifierande behandling

Kontraindikationer:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne
- HIV infektion
- 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 cladribin 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 cladribin orsaka medfödda missbildningar om det ges under graviditet. Cladribin 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 cladribin och i minst 6 månader efter den sista dosen. De med systemiskt verkande hormonella preventivmedel ska lägga till en barriärmetod under cladribinbehandlingen och i minst fyra veckor efter den sista dosen varje behandlingsår. Kvinnor som blir gravida under behandling med Mavenclad bör avbryta behandlingen.

Män: cladribin påverkar DNA-syntesen och negativa effekter på human gametogenes kan inte

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

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 år 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 hydroxietylpropylbetadex, 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 normaliserar 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 lymfocyt nivåer 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, 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 och siponimod: normal differentialräkning. Kvarstående lymfocytopeni efter avslutad kladribinbehandling får betraktas som relativ kontraindikation.

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

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

MR årligen.

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. Transplantationen sker autologt och ej allogent, då allogent 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 cyklofosamid 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 intensitets regim och ges numera i Sverige huvudsakligen som låg intensitets regim med cyklofosamid, samt anti-thymocytglobulin (ATG) för att eliminera autoreaktiva T-celler som överlevt konditionerings regim. 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 ineliggande 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 immunmodulerande 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. 2016 har cirka 150 fall behandlats i Sverige.

Indikation:

- Vid sjukdomsdebut om mycket hög inflammatorisk aktivitet (hög skovfrekvens och/eller stort antal kontrastladdande lesioner) föreligger och där första linjens läkemedel bedöms vara otillräckliga och övriga behandlingar är olämpliga eller i samråd med patienten bedöms vara sämre alternativ. Aktiv sjukdom trots behandlingsförsök med minst ett högeffektivt läkemedel (tex fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, anti CD 20 terapi, cladribin).

Patienterna skall ha skovvist förloppande sjukdom, ha kort duration sedan sjukdomsdebut eller övergång till högaggressivt förlopp samt låg grad av irreversibel skada i CNS.

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.

- 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 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.

KOSTNAD FÖR RESPEKTIVE LÄKEMEDEL och HSCT

Preparat	Ungefärlig årskostnad (kr) per patient
Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia, Plegridy	74 000-80 000
Copaxone	120 000
Tecfidera	140 000
Aubagio	92 000
Tysabri	200 000
Gilenya	200 000
Lemtrada	År 1: 340 000 År 2: 200 000
Mabthera (avtalad rituximab-biosimilar)	35 000-47 000 (13 000-30 000)
Ocrevus	205 000
Mavenclad	År 1: 172 000 År 2: 172 000
HSCT	250 000

ÖVERVÄGANDEN

Tidigare har läkemedlen fått indikationen första respektive andra linjens behandling. Man talar nu allt mindre om första till tredje linjens behandling och allt mera om individualiserad behandling, men med den behandlingsarsenal som finns kan följande indelning göras:

Första linjens behandling (interferoner, glatirameracetat) har partiell effekt men lång erfarenhet föreligger och inga allvarliga biverkningar har noterats. De perorala läkemedlen (dimetylfumarat, teriflunomid) har påvisat effekt men långtidsuppföljning saknas, men betraktas numera som första linjens behandling.

Andra linjens behandling (natalizumab, fingolimod, anti CD 20 terapi, kladribin) ges till patienter med hög sjukdomsaktivitet då de har bättre effekt men också risk för mer allvarliga men ovanliga biverkningar, långtidsuppföljning saknas.

Tredje linjens behandling, HSCT och alemtuzumab, kan ha ännu bättre effekt men har risk för allvarliga biverkningar. Restriktiv användning av alemtuzumab som kan ge allvarliga biverkningar som i allvarliga fall kan leda till mortalitet, detta efter säkerhetsgenomgång av EMA 2019.

2020 har nu också siponimod tillkommit som möjlig behandling, utöver anti-B-cellsbehandling, vid sekundär progressiv MS med inflammatorisk aktivitet.

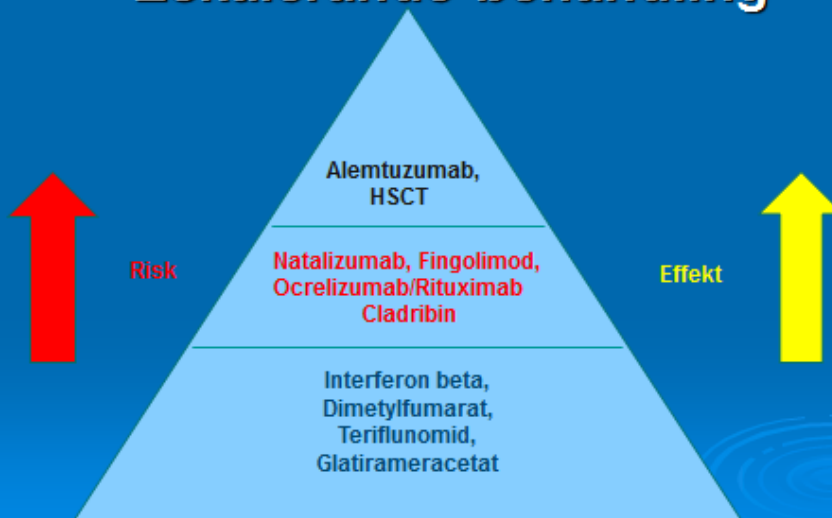
Hur individualiserar man behandlingen?

Patienten skall ha skovvis förlöpande sjukdom och utifrån sjukdomsaktivitet väljer man behandling. 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 och därmed kan kräva mer aggressiv behandling tidigt är; vid insjuknandet 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, ackumulation av funktionsbortfall och främst funktionsbortfall efter två eller ännu hellre fem års sjukdom (Weinshenker 1989, Runmarker 1993).

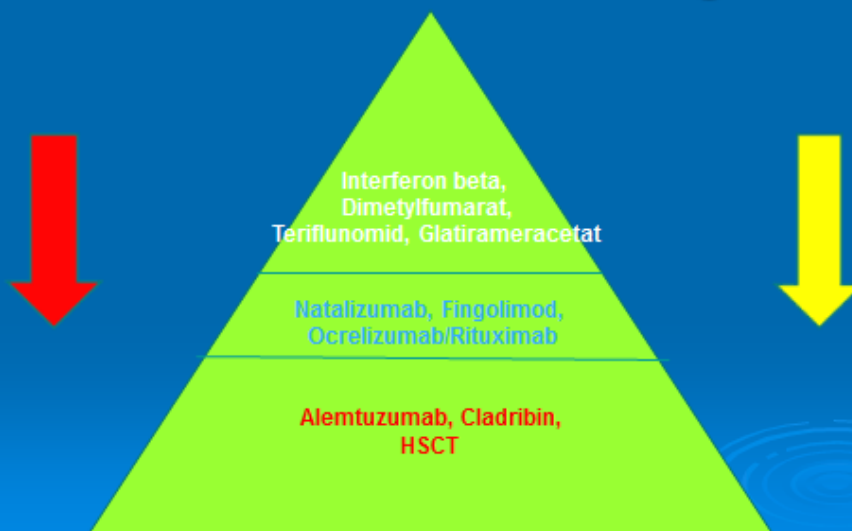
Traditionellt används ofta i vanliga fall s.k. "eskalerande behandling" där man startar med första handsbehandling med låg risknivå. Om den ej är tillräcklig byter man till andra handsbehandling och sedan eventuellt tredje handsbehandling. Byte till annat första hands preparat med annan verkningsmekanism kan vara aktuellt vid förekomst av besvärliga biverkningar, men sällan på grund av bristande effekt. Vid initial hög sjukdomsaktivitet skall högeffektiv men riskfylld behandling startas direkt och med den individualiserade behandlingen menar man att man i vissa fall kan ge denna behandling även vid lite mindre aktiv sjukdom. I ordnat införande av alemtuzumab har man i indikationerna även betonat patientens inställning genom att "Patient med hög sjukdomsaktivitet vid klinisk sjukdomsdebut som efter noggrann information om effekt och risker för biverkningar med Lemtrada föredrar induktionsterapi framför kontinuerlig immunmodulerande terapi också är en möjlig patientgrupp." Vid s.k. "induktionsbehandling" startar man sålunda med högeffektiv riskfylld immunosuppressiv behandling under begränsad tid för att få kontroll över sjukdomsaktiviteten och sedan byter man eventuellt till underhållsbehandling med bättre biverkningsprofil. Följande faktorer kan tala för induktionsbehandling: högaktiv skovvist förlöpande sjukdom med minst två skov senaste året, svåra skov med EDSS minst 4 och minst 2 kontrastladdande lesioner på MR (Edan 2013).

Riskstratifiering utifrån komorbiditet, anti-JCV-antikroppar, teratogenicitet samt följsamhet men även kostnadseffektivitet bör vägas in vid behandlingsval.

Eskalerande behandling



Induktionsbehandling



När föreligger behandlingssvikt?

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09
Reviderat 2021-05-19
Giltigt 2022-05-19

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. Många anser att inflammationsaktivitet mätt med MR är avsevärt känsligare än skovaktivitet och att klinisk effekt i de stora läkemedelstudierna 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 nu 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 förlöpande MS än progressiv MS och sjunker vid insättning av effektivt immunomodulerande läkemedel (Norgren 2004, Gunnarsson 2011, Kuhle 2013). 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.

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

Vilka för- och nackdelar har de olika preparaten?

Interferon beta (Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif, Plegridy) och **glatirameracetat** (Copaxone) har i princip likvärdigt effekt avseende reduktion av antal skov och sannolikt även beträffande utveckling av funktionsbortfall på sikt (O'Connor 2009, Mikol 2008, Cadavid 2009, Fox 2012). TLV har till följd av prisläget begränsat subventionerad glatirameracetatbehandling till patienter som inte uppnått behandlingsmålen med interferon beta-preparat, eller när interferon beta inte utgör ett lämpligt alternativ.

Långtidsuppföljning av **interferon beta** finns och effekten kvarstår och säkerheten är god. Läkemedlen är billigast. Injektioner krävs med lokala biverkningar, risk finns för neutraliserande antikropsutveckling och influensabiverkningar.

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. Data för långtidsuppföljning finns som tyder på god säkerhet och kvarstående effekt. Biverkningsprofilen är lindrig med förekomst av lokala injektionsbiverkningar samt ovanliga postinjektionsreaktioner.

Det finns ett antal randomiserade, dubbel-blind "head-to-head" studier som jämför två interferoner varav två visade att "lågdos" interferon med Avonex en gång per vecka var mindre effektivt än "högdos" interferon i form av Rebif och Betaferon några gånger i veckan (Durelli 2002, Panitch 2002).

Det finns också ett antal randomiserade, "head-to-head" studier som jämför injektionsbehandlingar utan någon skillnad i effekt (Mikol 2008, O'Connor 2009). I COMBI Rx studien hade dock glatirameracetat bättre effekt än Avonex beträffande reduktion av årlig skovfrekvens (Lublin 2013).

En metaanalys av 14 studier med sammanlagt 13 000 patienter med skovvist förlöpande med interferon beta- eller glatirameracetatbehandling visade på 51% reduktion för utveckling av EDSS 6 (Signori 2016). En multicenter populationsbaserad prospektiv observationsstudie på nästan 6000 pat visade på 32% lägre mortalitet vid interferon beta behandling jämfört med kontroller utan behandling (Kingwell 2019). Det finns två första linjens perorala preparat, **dimetylfumarat** (Tecfidera) och **teriflunomid** (Aubagio).

Dimetylfumarat förefaller ha en något högre effekt än injektionsbehandlingarna med numeriskt högre skovreduktion än förstahandsbehandlingarna i icke-jämförande studier. Studierna är olika och i den gällande studien var dimetylfumarateffekten ej signifikant bättre än glatirameracetats effekt men studien var ej dimensionerad för denna jämförelse (Fox 2012). Tvådosförfarande kan öka risken för bristande följsamhet. Risken för allvarliga biverkningar är låg, 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". Ett problem är att vid behandlingsbyte kan det ibland ta många månader innan lymfocyttalet hämtar sig, inte minst om man bytt byter behandling till följd av PML-risk då patienten har mer påtaglig lymfocytopeni. Långtidsuppföljning för behandling av MS saknas.

Teriflunomid har liknande effektstorlek som interferonerna och glatirameracetat (Vermersch 2013) och tablettbehandling är attraktivt för patienten. Tolerabiliteten med teriflunomid är bättre (Vermersch 2013) än med interferon beta. Övergående gastrointestinala biverkningar föreligger samt kosmetisk biverkan i form av håravfall. Teriflunomidbehandlingen måste första halvåret följas var annan vecka med leverprovtagning, men det större problemet är att det elimineras långsamt (månader till år) och accelererad elimineringsprocedur måste tillgripas vid biverkningar, behandlingsbyte och inför graviditet. Risken för teratogenicitet gör läkemedlet mindre attraktivt för fertila kvinnor. Läkemedlet är cytostatiskt och då långtidsuppföljning saknas finns osäkerhet kring utveckling av maligniteter och andra eventuella allvarliga biverkningar.

Med tanke på långvarig erfarenhet utan uppkomst av allvarliga biverkningar talar säkerheten för injektionsbehandling, liksom priset på interferon beta behandling. Interferon beta behandlingen kan även fortgå tills kvinnan blir gravid och till och med under graviditet, vilket också är en fördel. Vi rekommenderar interferon beta till patienter i första hand, när inga speciella förhållanden enligt ovanstående resonemang föreligger. Patienter som redan står på injektionsbehandlingar och har god effekt av dem, god tolerabilitet och följsamhet bör rekommenderas att fortsätta med dessa. Eftersom det rör sig om immunomodulerande behandlingar med helt olika verkningsmekanismer kan man inte utgå från att man får samma effekt vid ett byte. Effekten kan vara både sämre och bättre med det nya preparatet.

Vid behandlingssvikt finns inom professionen tveksamhet till byte till annat förstahandspreparat. De flesta MS experterna förordar att gå direkt till andrahandsbehandling för att ej riskera funktionsbortfallsutveckling till följd av suboptimal terapi över flera månader som det tar innan effekt kan utvärderas (Confavreux 2006). Det finns ett fåtal "head-to-head studier" som jämför två första linje behandlingar eller en första linje med andra hands och inga som jämför två andrahandsbehandlingar. Såsom studierna redovisas har man tyvärr inte tydligt skiljt på effekt hos behandlingsnaiva patienter och patienter med behandlingssvikt.

Natalizumab (Tysabri) och **fingolimod** (Gilenya) har samma indikation enligt FASS. Det finns ingen direkt jämförelse mellan dessa preparat men i kliniskt praxis verkar det som om **natalizumab** har något bättre effekt (Carruthers 2014). Ibland aktiveras sjukdomen vid byte från natalizumab till fingolimod, vissa material i upp till 50 % av fallen, dock med relativt lång "wash-out" period på 3 månader (Rinaldi 2012, Centonze 2012, Daelman 2012, Sempere 2013, Gold 2014). Förkortad "wash-out" period är viktigt för att minska på sjukdomsaktivering (Havla 2013, Laroni 2013, de Seze 2013, Kappos 2013). Tidigare skovaktivitet är starkaste prediktorn för att förutsäga sjukdomsaktivering efter byte till fingolimod efter natalizumabbehandling (Jokubaitis 2013), yngre ålder talar även för återkomst av sjukdomsaktivitet (Miravalle 2011).

Nackdelen med natalizumab är risken för PML. Risken för PML kvarstår en tid efter avslutande av natalizumabbehandling. Vid byte till annat läkemedel, främst fingolimod, har man sett utveckling av PML två månader efter avslutande av natalizumab (Fine 2014) och risk kan möjligen finnas upp till 6 månader efter avslutad natalizumabbehandling. 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 natalizumabbehandling (Wattjes 2014).

En nackdel med **fingolimod** är risken för hjärtpåverkan. I en nyligen genomförd studie sågs hjärtpåverkan i samma utsträckning som i de pivotala studierna med bradykardi hos 1,3 % och andra gradens AV-block i 0,3 % av fallen (Cohen 2013). Patienter med antikroppar mot JCV kan vara mer lämpade för fingolimod (enstaka PML fall har dock även rapporterats på fingolimodbehandling) medan patienter med hjärt-kärl-, lung- eller leversjukdom, diabetes mellitus samt dålig följsamhet kan vara mer lämpade för natalizumabbehandling. Enstaka fall med leversvikt har observerats och levervärden måste kontinuerligt följas. Basalcellscancerfall har observerats och regelbunden hudinspektion rekommenderas inför och under fingolimodbehandling. Det verkar även som om fingolimodbehandling i enstaka fall kan utlösa svårt skov till följd av "tumefaktiv lesion" (stor expansiv i regel mer kortexnära lesion) (Jander 2012, Visser 2012, Pilz 2013, Hellman 2014).

Siponimod har nu också tillkommit som behandling vid sekundär progressiv MS med inflammatorisk aktivitet, noterad som klinisk skovaktivitet eller nytillkomna 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, möjligen dock också relaterat till reduktion av inflammatorisk aktivitet. Effekten ses tidigt i det sekundära progressiva förloppet och tyvärr inte senare där huvudsakligen neurodegenerativa mekanismer står för progressen, även om man har hopp om att siponimod även kan påverka den processen till viss del. Biverkningsprofilen är lik fingolimods, även om kardiell påverkan inte är lika uttalad i siponimods fall, men å andra sidan är det nog för denna patientgrupp större risk att de är drabbade av kardiella åkommor. Sverige har via TLV valt att förmånsberättigande endast skall föreligga om rituximabbehandling ej bedöms som lämplig.

Anti-CD 20 terapi i form av ocrelizumab (Ocrevus) och rituximab (Mabthera och biosimilarer Ritemvia och Rixathon) 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 är det troligen acceptabelt med biosimilarer men patienter som redan behandlas med Mabthera skall fortsätta med den behandlingen.

Vid skovvist förlöpande MS kan behandlingen ges om första eller andra linjens behandling ej haft tillräcklig effekt. Vid progressiv MS, troligen både primär- och sekundärprogressiv MS, kan behandlingen ges 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 neurfilamentnivåer 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 något oklar.

Kladribin (Mavenclad) skall ges till måttlig till högaktiv sjukdom. Kladribin har långvarig effekt som induktionsbehandling. Det känns dock oklart hur länge det är rimligt att tro att behandlingen har effekt och vilken behandling man skall ge om sjukdomsaktiviteten återkommer.

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

Alemtuzumab (Lemtrada) har visat sig ha ytterligare allvarliga biverkningar som även lett till mortalitet, dels akuta kardiovaskulära biverkningar och dels mer autoimmuna tillstånd. Efter att EMA 2019 gjort en säkerhetsutredning får vi vara mycket restriktiva med detta läkemedel och endast ge det om det inte finns något annat immunomodulerande läkemedel som verkar lämpligt i nuläget.

Autolog hematogen stamcellstransplantation är krävande för patienten (dock bara ett behandlingstillfälle) och behäftad med viss mortalitet som dock sjunker 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.

FÖRFATTARE

Petra Nilsson och Lucia Alonso Magdalena, SUS, för Terapigrupp Neurologi Skåne

REFERENSER

Aubagios produktresumé

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.

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

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.

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

Coles AJ, Twyman CI, 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.

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, Oteeryck O, Ongagna JC. P 996 ECTRIMS 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.

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

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, Malmstrom 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.

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.

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.

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.

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

- 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 swithing from natalizumab to fingolimod: a 32-wwk, 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.
- 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.
- 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.
- 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 subcutaneous 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.

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.

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.

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.

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, Hariri Y, 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)

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

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, Gragnaniello 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.

www.skane.se/lakemedel

Fastställt 2015-04-09

Reviderat 2021-05-19

Giltigt 2022-05-19

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, Kitzke 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.

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/>