



Ansvarig till dokumentet: Fredrik Piehl (20151028), uppdaterat av Fredrik Piehl (20160512)

## Läkemedel: fingolimod (Gilenya)

Datum för godkännande inom EU: 17/3 2011, inom högkostnadsskyddet den 26/8 2011

SMSS rekommendation till användning: Vuxna med skovvis förlöpande MS med måttlig till hög sjukdomsaktivitet.

Dosering: kapsel 0.5 mg en gång dagligen med eller utan mat.

Bakgrund: Den aktiva substansen fingolimod modulerar signalering via sfingisin-1- fosfat (S1P) receptorer (1). Den kliniska effekten vid behandling av MS knyts ffa till S1P1 receptor-medierad kontroll av frisättning av aktiverade lymfocyter från lymfoid vävnad/lymfkörtlar, men möjligen kan vissa neuroregenerativa effekter medieras via andra S1P receptorer. Typiska biverkningar av fingolimod, så som bradykardi och bronkokonstriktion, kan också knytas till effekter medierade via S1P receptorer i hjärta respektive luftrör. Behandlingen leder till en kraftig sänkning av cirkulerande lymfocytantal (lymfopeni), vilket kräver regelbunden monitorering (se checklista på denna hemsida).

Klinisk effekt: Effekten av fingolimod vid behandling av skovformad MS (RRMS) har studerats i tre större kliniska studier; två placebokontrollerade 2-åriga fas III studier (Freedoms I och II) och en 1-årig jämförande studie mot interferon-beta1a (Transforms) [1] [2] [3]. Sammanfattningsvis uppvisar fingolimod en signifikant minskning av skovfrekvens jämfört med både placebo och interferon. I Freedoms I randomiserades 1272 patienter till placebo, 0,5 eller 1,25 mg fingolimod. För 0,5 mg dosen minskade den årliga skovfrekvensen med 55% mot placebo och hazard ratio för 3 månaders bestående funktionsnedsättning var 0,70. I Freedoms II randomiserades 1083 patienter till placebo, 0,5 eller 1,25 mg fingolimod, där patienterna med den högre dosen bytte till 0,5 mg under studiens gång. För 0,5 mg dosen minskade den årliga skovfrekvensen med 48% mot placebo, medan hazard ratio för 3 månaders bestående funktionsnedsättning inte var signifikant. I Transforms randomiserades 969 patienter till interferon beta1a i.m., 0,5 eller 1,25 mg fingolimod. För 0,5 mg dosen minskade den årliga skovfrekvensen med 39% mot interferon, medan hazard ratio för 3 månaders bestående funktionsnedsättning inte var signifikant. I en undersökning avseende behandlingsutfall i den svenska IMSE-kohorten uppvisade fingolimod och natalizumab likvärdigt utfall avseende risken för behandlingsavslut ("drug survival") över 12 månader i gruppen behandlingsnaiva eller med byte från injektionspreparat [4]. Däremot avslutade signifikant fler patienter behandling med fingolimod vid byte från natalizumab. Den främsta orsaken var biverkningar, men även en förhöjd risk för bristande effekt förelåg. Generellt var risken för att avbryta behandlingen lägre hos män. I ytterligare en svensk observationell studie visades att rituximab uppvisade betydligt högre drug survival jämfört med fingolimod hos patienter som bytte från natalizumab pga positiv JC virus serologi. [5].

Biverkningar: Fingolimod påverkar immunsystemet vilket medför viss ökad risk för opportunistiska infektioner, bl a har en knapp handfull fall av PML rapporterats samt ett fåtal dödsfall till följd av herpesencefalit och disseminerad varicella. Däröver sågs en signifikant ökad risk för pneumonier i registreringsstudierna. Vid lymfocytantal  $<0,2 \times 10^9/l$  ska behandlingen tillfälligt seponeras eftersom det kan medföra ökad risk för infektioner. Makulaödem förekommer hos 0,5%, vanligen inom 3-4 månader från insättning. Risken är påtagligt ökad hos patienter med diabetes och med tidigare uveiter. Förhöjda leverenzymmer (ASAT, ALAT) är relativt vanligt, men endast 1,8% hade ökningar  $>5$  ggr övre normalgränsen, vilket bör föranleda utsättning. Fingolimod kan leda till förhöjning av blodtrycket. Ett fåtal fall av posterioert reversibelt encefalopati syndrom (PRES) har rapporterats. Behandlingen ska då sättas ut.

Kontraindikationer och försiktighet: Känt immunbristsyndrom, Nedsatt immunförsvar (också sekundärt till pågående eller tidigare immunhämmande behandling), svåra aktiva infektioner (hepatit, TBC), känd aktiv



## MS-sällskapet rekommenderar

---

malignitet (undantaget basalcancer), gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C), graviditet och amning, överkänslighet mot fingolimod.

Relativa kontraindikationer: Diabetes och tidigare uveiter (ökad benägenhet att utveckla makulaödem), hjärtsjukdom, instabil kranskärlssjukdom, symptomatiska arytmier, särskilt bradyarytmier (långt QT-syndrom, pat. som behandlas med klass Ia och III antiarytmika, AV block II och III, hjärtsvikt och sick-sinus-syndrom, osv.). Utför EKG vid minsta misstanke om hjärtsjukdom, akut eller kronisk infektion, nylig erhållit levande försvagade vacciner.

Graviditet och amning: Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter, inkluderande organdefekter. Fertila kvinnor ska därför informeras om behovet av effektiv antikonception, även minst två månader efter avslutad behandling. I djur har fingolimod ökad koncentration i bröstmjolk och behandling under amning är därför kontraindicerad.

Interaktioner: Fingolimod metaboliseras främst av CYP4F2, men till del också CYP3A3. Ketokonazol kan öka fingolimodkoncentrationen genom hämning av CYP4F2 (försiktighet även vid andra CYP4F2 hämmare, t ex vissa proteashämmare, antimykotika, vissa makrolider). Omvänt kan CYP3A3 inducerare minska fingolimodkoncentrationen (karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, Johannesört). Fingolimod förväntas inte påverka koncentrationen av preventivmedel.

Monitorering: se checklista.

Wash-out vid byte från fingolimod: Fingolimod har en lång halveringstid (6-9 dagar), vilket gör att behandlingseffekten med påverkade lymfocytantal ligger kvar upp mot 2 månader efter avslutad behandling. Vid byte från fingolimod till annat preparat får risken för uppblossande sjukdom vägas mot risken för alltför kraftig immunsuppression. Vid bristande effekt bör wash out tiden minimeras eller helt utebli, medan en längre wash out är acceptabel vid byte pga biverkningar. Observera att byte från fingolimod till alemtuzumab och till viss del även rituximab kan medföra bristande effekt av dessa behandlingar då fingolimod-effekten ligger kvar och förhindrar cytolys av aktiverade lymfocyter som härbärgeras i lymfkörtlarna. Observera också behovet av adekvat antikonception för fertila kvinnor minst 2 månader efter avslutad fingolimodbehandling.

Wash-out vid byte till fingolimod: Ingen vid byte från interferon beta, glatirameracetat, dimetylfumarat. Individuella överväganden får göras om det skulle bli aktuellt med byte från alemtuzumab och rituximab. Sedvanliga rutiner gäller för att minimera PML risken vid byte från natalizumab hos JC virus ak positiva patienter. MRI rekommenderas innan bytet och 3 månader efter bytet. Vid byte från Aubagio rekommenderas forcerad elimination med kolestyramin alternativt aktivt kol med efterföljande kontroll av teriflunomid koncentrationen (<0,02 mg/L).

1. Kappos, L., et al., A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5): p. 387-401.
2. Calabresi, P.A., 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(6): p. 545-56.
3. Cohen, J.A., et al., Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5): p. 402-15.
4. Frisell, T., et al., Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016. 22(1): p. 85-93.
5. Alping, P., et al., Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*, 2016. 79(6):950-8.