



Ansvarig: Jan Lycke (20151028), uppdaterat av Jan Lycke (20160512)

## Läkemedel: Tecfidera (dimetylfumarat)

Datum för godkännande inom EU: 30/1 2014

SMS rekommendation till användning: Vuxna med skovvis förlöpande MS.

Dosering: Startdos med kapslar 120 mg x 2 första veckan och därefter 240 mg x 2. För att minska risken för biverkningar tas kapslarna i samband med eller efter mat. Uppträder hudrodnad kan denna kuperas genom ASA som intas 30 min innan dimetylfumarat. Vid svårare ansiktsrodnad (flush) eller gastrointestinala (GI) besvär kan långsammare upptitrering göras (3-6 veckor) eller återgång till den lägre dosen för att inom en månad höja dosen ånyo.

### Bakgrund

Dimetylfumarats verkningsmekanism är inte till fullo känd. Dimetylfumarat aktiverar transkriptionsfaktorn Nrf2, vilket leder till ökat uttryck av ett flertal proteiner involverade i skydd mot oxidativ stress. Därmed finns möjlighet att uppnå inflammationshämmande och neuroprotektiva effekter (1).

Dimetylesterfumarat och salter av etylhydrogenfumarat godkändes 1994 i Tyskland för per oral behandling av psoriasis och har sedan dess använts under produktnamnet Fumaderm. Endast dimetylfumarat ingår i Tecfidera.

Dimetylfumarat elimineras huvudsakligen som CO<sub>2</sub> via utandningen (60%), i mindre utsträckning via njurar (15%) och fekal eliminering (1%). Halveringstiden för monometylfumarat är kort (1 timma) och läkemedlet är fullständigt eliminerat 24 tim efter sista dos.

### Klinisk effekt

Peroralt givet dimetylfumarat har studerats vid skovvis MS (RRMS) i en 6 månaders fas II studie (2) och utvärderats i två randomiserade, placebo-kontrollerade dubbelblinda fas III studier, DEFINE(3) och CONFIRM(4). I båda fas III studierna jämfördes dimetylfumarat i dosering 240 mg två respektive tre gånger dagligen mot placebo. Studierna omfattade cirka 1200 respektive 1400 patienter och pågick under två års tid. I såväl DEFINE som CONFIRM gav dimetylfumarat i tvådos och i tredos, var och en jämförda mot placebo, en omkring 50 procentig reduktion av årlig skovfrekvens och signifikant färre nya MS lesioner. I CONFIRM studien randomiserades patienter även till en fjärde (öppen) behandlingsarm med subkutan injektion av glatirameracetat 20 mg en gång dagligen. Jämfört med denna referensbehandling synes dimetylfumarat vara minst lika effektiv. I DEFINE studien sågs även en minskning av sjukdomsprogressionen med 38%, mätt som kvarstående försämring av Expanded Disability Status Scale (EDSS) under minst 12 veckors uppföljning. I CONFIRM studien förelåg ingen signifikant effekt på sjukdomsprogression. Övertygande effekter sågs med dimetylfumarat på flertalet MRI mått.

### Biverkningar

I 20-30% av patienterna uppträder flush och gastrointestinala besvär (illamående, buksmärta, diarré) den första behandlingsmånaden, för att sedan sjunka till låga nivåer (< 5 %). I blodprover



## MS-sällskapet rekommenderar

---

noteras lätt sänkt nivå av vita blodkroppar och stegring av transaminaser (< 3 gånger övre normalvärdet) och i ett fåtal fall proteinuri. Frekvensen allvarliga infektioner var i studierna låg och i nivå med placebo (1-2 %). Lymfocytital <math>0,5 \times 10^9/L</math> har påvisats hos 6% av dimetylfumarat behandlade (240 mg x 2) och långvarig lymfopeni (>2 år) har setts i <math><1\%</math>. Ett fåtal fall av PML har rapporterats under dimetylfumarat behandling av MS och som regel har patienterna haft långvarig lymfopeni. Inga opportunistiska infektioner har i övrigt förekommit.

### Kontraindikationer och försiktighet

Försiktighet skall iakttas vid svår njur- och leverdysfunktion.

### Graviditet och amning

Inga teratogena effekter har observerats, men den kliniska erfarenheten är begränsad. Vid graviditetsönskan avslutas behandlingen. Tiden innan försök till konception kan sannolikt begränsas till några dagar till en vecka. Dimetylfumarat skall inte ges under amning.

### Interaktioner

Inga kända interaktioner med andra läkemedel. Intag av stora mängder alkohol kan lösa upp dimetylfumarat snabbare

Monitorering: se checklista. Provtagning med differentialräkning, kreatinin, ASAT, ALAT innan behandling, därefter var 3:e månad. Efter 12 månaders behandling sker som regel inte någon ytterligare sänkning av lymfocyt-nivån. Har patienten utvecklat lymfopeni (<math><0,5 \times 10^9/L</math>) skall lymfocyttalet följas. Med tanke på den misstänkta, men inte fastställda associationen mellan PML och lymfopeni, bör man vid långvarig lymfopeni (>6månader) överväga dosreduktion eller utsättning av dimetylfumarat.

### Wash-out

#### Byte till dimetylfumarat

Ingen wash out krävs vid föregående behandling med interferon beta, glatirameracetat, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab eller rituximab. Undantag gäller patienter med uttalad lymfopeni. 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 teriflunomid rekommenderas forcerad elimination med kolestyramin alternativt aktivt kol med efterföljande kontroll av teriflunomid koncentrationen (<math><0,02 \text{ mg/L}</math>). Vid byte från fingolimod och teriflunomid skall den potentiella teratogena effekten från dessa preparat uppmärksammas och noggrann antikonception för fertila kvinnor skall ske minst 2 månader efter avslutad fingolimod respektive minst 2 år för teriflunomid eller tills teriflunomid nivåer <math><0,02 \text{ mg/L}</math> uppnåtts.

#### Byte från dimetylfumarat

Ingen wash out krävs.



## Referenser

- (1) LINKER RA, GOLD R. Dimethyl fumarate for treatment of multiple sclerosis: mechanism of action, effectiveness, and side effects. *Current neurology and neuroscience reports* 2013; 13: 394.
- (2) KAPPOS L, GOLD R, MILLER DH, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 372: 1463-72.
- (3) FOX R. The New England Journal of Medicine publishes pivotal data demonstrating efficacy and safety of oral BG-12 (dimethyl fumarate) in multiple sclerosis. *Canadian journal of neuroscience nursing* 2012; 34: 7-11.
- (4) GOLD R, KAPPOS L, ARNOLD DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2012; 367: 1098-107.



**SVENSKA MS-SÄLLSKAPET**  
THE SWEDISH MS-ASSOCIATION

## MS-sällskapet rekommenderar

---