



Information avseende behandling av multipel skleros med Fingolimod (Gilenya®)

Bakgrund

Fingolimod är ett läkemedel som modulerar signalering via sfingisin-1-fosfat (sphingosine-1-phosphate; S1P) receptorer (1). Vid behandling av MS knyts den kliniska effekten ffa till S1P₁ medierad kontroll av lymfocytmigration, men prekliniska data visar att substansen också kan ha neuroregenerativa effekter, som medieras via andra S1P receptorer. Biverkningar av fingolimod, så som bradykardi och brokokonstriktion, kan också knytas till substansens effekt på S1P receptorer i hjärta respektive luftför. Detta gör att insättning av läkemedlet kräver särskilda kontroller (se nedan under ”provtagning och kontroller”). Behandlingen leder också till att patienterna utvecklar nedsättning av cirkulerande lymfocytantal (lymfopeni), vilket kan kräva monitorering.

Effekten av fingolimod vid behandling av skovformad MS har studerats i tre större kliniska studier; en kortare fas II studie, med en öppen uppföljningsfas (2); en 2-årig placebokontrollerad fas III studie (3) och en 1-årig jämförande studie med interferon-beta1a (4). Sammanfattningsvis uppvisar fingolimod en signifikant minskning av skovfrekvens jämfört med både placebo och interferon, effekten är likvärdig i ett dosintervall 0,5 – 5 mg.

Ökad frekvens av biverkningar gör att behandling med doser överstigande 0,5 mg ej rekommenderas. Kardiovaskulära risker ffa vid initiering av behandling samt påverkan av leverfunktion och immunsystem med ökad infektionsrisk för bla herpes-virus under pågående behandling bör särskilt uppmärksammas. Två dödsfall har förekommit, i det ena fallet på grund av herpesencefalit och i det andra fallet på grund av disseminerad herpes zoster. Endast ett fåtal graviditeter har rapporterats med fosterexponering för fingolimod, men bland dessa finns två fall med organmissbildning (extremiteter respektive allvarlig hjärtmissbildning). I avsaknad av mer utförliga data bör särskild försiktighet iakttas vid behandling av kvinnor i fertil ålder. Övriga biverkningar i fingolimodgruppen inkluderade bradkardi och AV block vid initiering av behandling, makulaödem, förhöjda leverenzym, hypertension och hudcancer.

Fingolimod fick ett positivt utlåtande i det beredande organet CHMP i de Europeiska läkemedelsmyndigheterna varför man kan räkna med att läkemedlet erhåller godkännande av EMA. Efter detta skall läkemedlet prisförhandlats vilket kan ta upp till 6 månader. Totalt sett beräknas preparatet Gilenya vara tillgängligt för förskrivning på den svenska marknaden mitten – slutet av hösten 2011.



Sammanfattande behandlingsindikation enligt EMA:

Generellt:

- Patienten skall ha en säkerställd MS diagnos enligt de reviderade McDonaldskriterierna (5)
- Sjukdomsmodifierande behandling med fingolimod skall initieras av Neurolog/Läkare med god erfarenhet av MS sjukdom och MS behandling

Gilenya är indikerad vid högaktiv skovvis MS hos vuxna i följande situationer:

- Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller galtirameracetat. Det skall ha förelegat minst ett skov under det förgående året under pågående behandling.
- Patienter med snabbt utvecklande skovvis MS definierat som minst två eller fler svåra skov under det senaste året och med minst en kontrastladdande lesion på kraniell MRI alternativt en signifikant ökning i mängd T2-lesioner jämfört med en nyligen genomförd MRI.

Kontraindikationer:

- Överkänslighet mot fingolimod
- Akut eller kronisk infektion
- Instabil kranskärlssjukdom, symptomatiska arytmier / AV block
- Immunosuppression av sjukdom eller farmakologiskt
 - Före behandling skall föreligga normala värden för leukocyter och lymfocyter
 - Om annan behandling har getts före fingolimod ska följande wash-out tider för dessa läkemedel tillämpas:
 - Interferon eller galtirameracetat: Ingen
 - Natalizumab: Tre månader
 - Mitoxantrone: Tre månader
 - Cladribine: Tills normaliserade värden av lymfocyt subpopulationer påvisats
 - Långverkande monoklonala antikroppar: Tills normaliserade värden av lymfocyt subpopulationer påvisats
 - HSCT (högdoscytostatika med stamcellsstöd): Ett år
- Inom 3 månader efter vaccination med levande vaccin
- Graviditet och amning (se nedan!)
- Ålder < 18 år



Speciella överväganden:

- Graviditet och amning
 - För kvinnor bör graviditet starkt avrådas inom 3 månader efter senaste dos, vilket grundas på den relativt långa halveringstiden för fingolimod. Viktigt att försäkra sig om att kvinnor i fertil ålder har adekvat antikonception. Fingolimod ska ej ges under amning.
- Extra försiktighet ska iakttas vid anamnes på kranskärslsjukdom, arytmier, leversjukdom, astma, symptomatisk herpes typ 1 och 2 infektion
- Eventuell behandling efter fingolimod
 - Fingolimod eliminerats fullständigt efter 3 månader och några säkra långtidseffekter av behandling har inte konstaterats. Annan läkemedelsbehandling kan därför initieras efter denna wash-out period.

Vid insättning av behandling med Gilenya:

- EKG och blodtryck inför start samt monitorering för ev bradykardi ska göras i 6 tim efter första dosen. Vid signifikant/symptomgivande bradykardi ska patienten kvarstanna ytterligare för observation.
- Ögonkontroll för att utesluta makulaödem görs efter 3 månaders behandling samt därefter vid behov.
- Man bör kontrollera om patienten har antikroppar mot VZV. Vid avsaknad av immunitet bör vaccinering genomföras minst 3 mån före initiering av fingolimodbehandling.
- I övrigt följs nedanstående schema



Provtagning och kontroller

Patienter med Gilenya-behandling skall registreras och följas i svenska MS-registret (SMSreg; www.msreg.net) enligt nedanstående schema. Uppföljningen är densamma som vid Tysabribehandling med skillnaden att blodstatus följs regelbundet var 3:e månad med ***kontinuerlig registrering av s-Lymfocyt-värdet under den nya laboratoriefliken i registret***

Kontroll	SMSreg	Före	Vecka 2	Månad 3	Var 6:e mån	Var 12:e mån
Biobanksprover	Nej	X				
Blodstatus med diff	s-lymfocyter reg var 3:e mån	X	X	X	X	
Ögonundersökning	Nej			X		
Leverstatus	Nej	X	X	X	X	
Blodtryck	Nej	X	X	X	X	
MRI	Ja	X				X
EDSS	Ja	X			X	
SDMT	Ja	X			X	
MSIS-29	Ja	X			X	
EQ5D	Ja	X				X
Biverkningar	Ja				X	



Referenser

1. Aktas O, Küry P, Kieseier B, Hartung HP. (2010) Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 6(7):373-82. PMID: 20551946
2. Kappos L, Antel J, Comi G, et al; FTY720 D2201 Study Group. (2006) Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 355(11):1124-40. PMID: 16971719
3. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al; FREEDOMS Study Group. (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 362(5): 387-401. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089952
4. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al; TRANSFORMS Study Group. (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 362(5): 402-15. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089954
5. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. (2005) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 58:840-846