



**Ansvarig för dokumentet:** Anders Svenningsson (141222), uppdaterat av Anders Svenningsson (160505), reviderad 160707, uppdaterad 180222, 181107, 191127

**Läkemedel:** Mabthera®, Ritemvia®, Rixathon®.(rituximab)

**Datum för godkännande inom EU:** Ej godkänd indikation för behandling vid MS

#### **SMSS rekommendation till användning:**

Skovvis MS med hög inflammatorisk aktivitet. Progressiv MS med skov eller inflammatorisk aktivitet påvisad i form av Gd+ lesioner på MR. Erfarenheten av biosimilarerna Ritemvia och Rixathon vid behandling av MS är ännu begränsad.

**Dosering:** Godkänd dosering saknas vid MS. Vanligtvis ges 1000 mg eller 500 mg var 6:e månad. Utifrån klinisk erfarenhet och en svensk retrospektiv observationsstudie av 822 patienter förelåg ingen skillnad i effekt mellan de 2 doserna vid 6 månaders infusionsintervall (1). Utifrån dessa data rekommenderar SMSS följande dosering för samtliga patienter:

*Initialdos 1000 mg iv följt av 500 mg var 6:e månad upp till 3 års behandling. Efter detta görs individuell bedömning avseende fortsatt doseringsintervall baserat på pats ålder och initiala inflammatoriska aktivitet. Utglesning av infusionsintervall kan övervägas vid stabil sjukdom för att minska totaldos rituximab, vilket sannolikt relaterar till risk att utveckla låga nivåer av IgG och IgM (se nedan). Erfarenheter från olika svenska centra talar för att dosering var 12:e månad förefaller ge likvärdig hämning som 6 månaders intervall på den inflammatorisk aktiviteten. Studier pågår i Sverige för att belysa detta vetenskapligt.*

Vid detekterbara nivåer av CD19 positiva celler och samtidigt återfall i inflammatorisk aktivitet bör tätare doseringsintervall eller högre dos övervägas samt mätning av specifika antikroppar mot rituximab (anti-drug-antibodies; ADA, se nedan). Det är idag inte klarlagt om immunogeniciteten av rituximab är densamma vid behandling med dess biosimilarer.

#### **Administrering av rituximab:**

1. 30 – 60 min före infusion ges premedicinering med:
  - Tabl **Paracetamol** 1g, därefter vid behov
  - Tabl **Cetirizin** 10 mg alternativt tabl **Tavegyl** 1 mg
  - Tabl **Betapred** 4 mg (kan ersättas av annan kortikosteroid i ekvipotent dosering)
2. Infusion **Mabthera**® i 500 mg per 250 mL NaCl ges därefter med långsam upptrappning av infusionshastighet beroende på eventuella infusionsrelaterade biverkningar.
  - Blodtryck och puls kontrolleras före infusion och därefter vid behov

- Vid kraftiga infusionsrelaterade biverkningar trots premedicinering kan ytterligare antihistamin, kortison eller adrenalin 0,3 - 0,5 mg im ges.

### **Bakgrund:**

Rituximab är en chimer monoklonal antikropp riktade mot cellytestrukturen CD20, vilken uttrycks på hela linjen av B-lymfocyter från och med pre-B-lymfocyter men inte på plasmaceller (2). Antikropparna orsakar lys av dessa celler så att de försvinner ur cirkulationen inom ett dygn. Rituximab har sitt största användningsområde inom onkologin för behandling av lymfom och lymfatisk leukemi men har också indikation reumatoid artrit (RA) och granulomatös polyangit. Rituximab saknar MS-indikation men har använts vid MS i stigande omfattning sedan 2008. Erfarenhet av behandling med rituximab vid flera andra autoimmuna sjukdomar är omfattande.

### **Klinisk effekt:**

Det saknas fas 3-studier med rituximab vid skovvis förlöpande MS. Vid en fas 2-studie ledde behandling med rituximab i dosen 1000 mg givet i två doser med två veckors intervall till 50% reduktion av skovaktivitet och ca 90% reduktion av MRI-aktivitet under det följande året jämfört med placebo (3). En svensk fas 2-studie visade minskad subklinisk inflammatorisk aktivitet mätt med MR och neurofilament i liquor hos patienter i kliniskt stabil fas vid byte från injektionsbehandling med interferon beta eller glatirameracetat till rituximab (4). En annan svensk studie visade 90% minskad risk för skov vid byte från Tysabri på grund av JCV positivitet till rituximab jämfört med fingolimod (5). Rituximab visade ingen signifikant positiv effekt på primärvariabeln i en fas 3-studie vid primärprogressiv MS. I en förutbestämd subgruppsanalys sågs emellertid en signifikant positiv effekt hos patienter som var yngre än 51 år och som hade Gd+ lesioner vid baseline (6).

Två andra anti-CD20 antikroppar (ocrelizumab och ofatumumab) har visat motsvarande signifikanta effekter i fas 2-studier (7, 8). Ocrelizumab (Ocrevus®) godkändes 2017 av EMA för aktiv skovvis MS på basen av två fas 3-studier som visade över 90% reduktion av Gd+ lesioner vid behandling med ocrelizumab jämfört med interferon-beta 44 ug sc 3 ggr per vecka (9). Mera detaljerad information kring Ocrevus finns i specifikt rekommendationsdokument på SMSS hemsida.

### **Biverkningar:**

#### *1. Infusionsrelaterade biverkningar:*

Infusionsreaktioner är vanliga, särskilt vid första infusionen, men oftast lätta – måttliga. Att göra uppehåll i infusionen och sedan starta med långsammare hastighet brukar vara en tillräcklig åtgärd i de flesta fall. Ytterligare läkemedel kan ges vid kraftigare reaktioner, se ovan om administrering.

#### *2. Infektioner*

Klinisk erfarenhet talar för att enskilda personer som erhåller rituximab regelbundet har lättare att få infektioner i både luftvägar och urinvägar. Svenska studier har visat att behandling med rituximab innebär en ökad risk för allvarliga infektioner jämfört med interferon och natalizumab och fingolimod (10). I absoluta tal skattas enligt den studien risken till ungefär 2 allvarliga infektioner per 100 behandlingsår vid rituximab jämfört med cirka 1,3 per 100 behandlingsår med fingolimod och natalizumab.

Risken för PML vid behandling med rituximab vid RA, där behandlingen alltid kombineras med methotrexat, har uppskattats till ca 1/25 000 patienter (11). Vid MS finns ännu inga fall av PML rapporterat som kan kopplas till behandling med rituximab, men en låg risk kan inte uteslutas.

### *3. Hypogammaglobulinemi*

Långvarig användning av rituximab innebär en risk för att utveckla låga IgG-nivåer och hypogammaglobulinemi. Utifrån svenska studier sjunker s-IgG ca 0,2 g/L för varje års behandling (på gruppnivå) med den aktuella regimen av rituximab som hittills använts i Sverige (Hallberg et al, opubl data). Studier pågår för att belysa om glesare dosering och/eller lägre doser minskar denna risk. Stor individuell variation föreligger vilket gör noggrann monitoreringen av s-IgG viktig vid anti-CD20 behandling. Vissa personer har stabila s-IgG nivåer medan hos andra sjunker s-IgG snabbt. S-IgG-värden <4 g/L bedöms som allvarlig immunbrist och innebär avsevärt ökad infektionsrisk. Vi vet inte om låga s-IgG-värden inducerat av rituximab är reversibelt, erfarenhet talar för att den är långvarig. Följande rekommendationer bygger på klinisk erfarenhet och saknar ännu vetenskapligt stöd:

- Vid en tydlig tendens för s-IgG att sjunka (riktmärke 1-2 g/L över en period på 2-3 år) bör behandlingen till att börja med glesas ut till årliga infusioner, eventuellt sättas ut helt en längre tid och följa IgG för att se om en återhämtning sker.
- Vid snabbt sjunkande s-IgG så och därmed ökad risk för utvecklande av hypogammaglobulinemi inom 1-2 år bör behandlingen omedelbart avbrytas. Om och vilken behandling som ges i stället avgörs individuellt.
- Om patienten har en ökad känslighet för bakteriella infektioner (typiskt haemofilus och pneumokocker) oavsett s-IgG-nivåer bör behandlingsförsök med immunglobuliner iv eller sc göras för att se om det bryter mönstret. Annan MS-behandling bör övervägas.
- Generellt minskar inflammatorisk aktivitet och därigenom behandlingseffekt med ökande ålder (12-14) varför varje typ av risk för biverkningar eller komplikationer enligt ovan hos äldre personer i första hand bör leda till att omvärdera den immunmodulerande behandlingens nytta. Det går inte att ange någon specifik ålder som gäller generellt, men utifrån data enligt studier som anges ovan kan 50 år användas som en tumregel för ålder då de flesta patienter sannolikt har en relativt låg nytta av sin immunomodulerande behandling varvid eventuella biverkningar och komplikationer snabbt leder till en oförmånlig risk/nytta balans för behandlingen i fråga. Vid utsättning skall monitorering med MR och kliniska kontroller ske under vanligtvis 6-12 månaders intervall.

### *4. Neutropeni*

En ovanlig biverkan av rituximab är en specifik form av neutropeni benämnd "late onset neutropenia" (LON), definierat som neutrofiler < 1,5 x 10<sup>9</sup>/L efter rituximab-behandling där annan orsak är utesluten. Incidensen vid RA har uppmätts till 3% (15) men är inte känd vid MS. Tillståndet är ofta reversibelt vid utsättning men kan i vissa fall kräva behandling med G-CSF. Det finns en korrelation mellan lång och komplett B-cells depletering och utvecklande av LON. Vanligtvis innebär uppträdandet av LON att man sätter ut rituximab tills neutrofilerna återhämtat sig. Pat bör informeras om att söka akut vård i händelse av tecken till svår infektion med hög feber och allmänpåverkan. Föreligger samtidig neutropeni krävs vanligtvis sjukhusvård.

### **Kontraindikationer och försiktighet:**

Behandling skall inte ges under akut eller kronisk infektion (hepatit B, C, HIV, tbc). Vid annan pågående långvarig immunosuppressiv behandling bör rituximab undvikas. Det finns erfarenhet av behandling med rituximab hos barn (16) men effekterna av långtidsbehandling hos unga individer är inte kända varför detta skall göras med försiktighet. Man bör vara medveten om att de immunologiska effekterna av mångårig kontinuerlig B-cells depletion är dåligt kända.

### **Vaccinationer**

Inför rituximab start bör man överväga att genomföra vaccinationer eftersom svar på vaccination är nedsatt under pågående rituximabbehandling. Om tid medges rekommenderas vaccination mot pneumokocker, TBE, hepatit A och B (om patienten inte är immun, vilket testas innan behandlingsstart). Inför start av flera sjukdomsmodifierande behandlingar, inklusive rituximab, skall även serologisk test för VZV tas. Vid bristfällig immunitet rekommenderas vaccination. Observera dock att detta vaccin är levande och får liksom andra levande vaccin inte ges under rituximabbehandling eller annan MS behandling som påverkar immunförsvaret. Om patienten genomför vaccination under pågående behandling bör den göras så nära som möjligt innan nästföljande infusion men inte närmare än 4 veckor för att optimera möjligheterna av att erhålla ett positivt immunsvår på vaccinationen. Pat bör informeras att skyddet sannolikt inte är fullgott med tanke på vad som anges ovan.

### **Graviditet och amning:**

Det finns inga data som talar för att rituximab är teratogent men skall inte ges under graviditet och amning. Farmakokinetiska studier har visat att rituximab i dosen 2 x 1000 mg är fullständigt eliminerat inom 6 månader. Då passagen av IgG-molekyler över placenta är minimal första trimestern bedöms riskerna låga om försök till konception påbörjas 3 månader efter den senaste rituximab-dosen. Klinisk erfarenhet indikerar att den långtidseffekt som uppnås av rituximab leder till fortsatt skydd mot inflammatorisk aktivitet under hela graviditeten.

### **Interaktioner:**

Det föreligger inga kända interaktioner mellan rituximab och andra läkemedel annat än det som kan hänföras till dess effekter på immunsystemet. Halveringstiden för rituximab ligger på cirka 21 dagar.

### **Monitorering: Särskilda överväganden, för övrigt se *checklista*.**

Inför behandling kontrolleras förekomst av kroniska infektioner som innebär kontraindikation mot behandling (Hepatit B och C, HIV samt och tbc om risk bedöms föreligga för detta). Serologi mot VZV testas för att värdera behovet av vaccination. Blodstatus med diff samt nivåer av IgG och IgM skall kontrolleras inför varje behandling. Nivåer av B-lymfocyter (CD19/CD20) skall mätas inför varje infusion under första året och därefter årligen samt vid ev behandlingssvikt. Vid signifikant förekomst av B-lymfocyter kan mätning av antikroppar riktade mot läkemedlet (ADA) övervägas.

Remisser för att mäta ADA och mer information finns att hämta på Karolinska Institutets hemsida: <http://ki.se/cns/ada-lab-kicmm>

### **Washout vid byte till rituximab:**

Ingen washout tillämpas inför byte till rituximab utom för teriflunomid och fingolimod.

Vid tidigare behandling med teriflunomide bör forcerad eliminering föregå behandlingsstart med rituximab. Vid tidigare behandling med fingolimod kan en wash-out period på 1-2 månader övervägas då fingolimod ger en potentiell ökad risk för att autoreaktiva lymfocyter kan undgå cytolysen av rituximab behandlingen.

**Washout vid byte från rituximab:**

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 sex månader efter senaste rituximab-dosen.

## Referenser

1. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Bjorck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 2016;87(20):2074-81.
2. Kehrl JH, Riva A, Wilson GL, Thevenin C. Molecular mechanisms regulating CD19, CD20 and CD22 gene expression. *Immunology today*. 1994;15(9):432-6.
3. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358(7):676-88.
4. de Flon P, Gunnarsson M, Laurell K, Soderstrom L, Birgander R, Lindqvist T, et al. Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. *Neurology*. 2016;87(2):141-7.
5. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Bjorck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2016;79(6):950-8.
6. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;66(4):460-71.
7. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011;378(9805):1779-87.
8. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, Derosier F, Shackelford S, Havrdova E, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2 study. *Neurology*. 2014;82:1-9.
9. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2016:DOI 10.1056/NEJMoa1601277.
10. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 2019.
11. Clifford DB, Ances B, Costello C, Rosen-Schmidt S, Andersson M, Parks D, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Archives of neurology*. 2011;68(9):1156-64.
12. Khademi M, Dring A, Gilthorpe J, Wuolikainen A, Al-Nimer A, Harris R, et al. Intense inflammation and nerve damage in early multiple sclerosis subsides at older age: A reflection by cerebrospinal fluid biomarkers. *PLOS ONE*. 2013;8(5):e63172.
13. Matell H, Lycke J, Svenningsson A, Holmen C, Khademi M, Hillert J, et al. Age-dependent effects on the treatment response of natalizumab in MS patients. *Mult Scler*. 2015;21(1):48-56.
14. Signori A, Schiavetti I, Gallo F, Sormani MP. Subgroups of multiple sclerosis patients with larger treatment benefits: a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):960-6.
15. Tesfa D, Ajeganova S, Hagglund H, Sander B, Fadeel B, Hafstrom I, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2209-14.
16. Salzer J, Lycke J, Wickstrom R, Naver H, Piehl F, Svenningsson A. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *J Neurol*. 2016;263(2):322-6.