



Strukturerad läkemedelsuppföljning vid multipel skleros - IMSE I-VIII (immunomodulation of MS epidemiology)

(PI Tomas Olsson i samverkan med neurologiska kliniker i Sverige).

Godkännande av sjukdomsmodulerande läkemedel för MS har vanligen föregåtts av en till två större två-åriga fas III prövningar i jämförelse med en placebo eller aktiv kontrollarm. Dessa studier har inklusionskriterier med begränsningar avseende sjukdomsgrad, ålder, andra sjukdomar, tidigare behandlingar mm, vilket gör att de inte utan vidare kan extrapoleras till den kliniska vardagen, inte minst avseende långtidsutfall avseende effekt och säkerhet. Detta kan exemplifieras med risken för PML vid Tysabri. Även med tanke på kostnader är det viktigt att samla utfallsdata över längre tidsfönster.

IMSE-projekten startades som ett akademiskt initiativ för att adressera dessa frågeställningar, först med lanseringen av Tysabri 2006 och därefter med alla nyare MS behandlingar (se nedan). Programmen är etiskt godkända för alla kommande MS terapier i medverkan med alla behandlande enheter i Sverige (IMSE II Dnr 2011/641-31/4): Projekten erhåller ekonomiskt obundet stöd från de enskilda läkemedelsbolagen, vilket bekostar biobanking av prover och koordinatörer som sammanställer data. För närvarande pågår eller planeras följande IMSE-projekt:

IMSE 1-Tysabri

IMSE 2- Gilenya

IMSE 3- Lemtrada

IMSE 4- Aubagio

IMSE 5-Tecfidera

IMSE 6- Plegridy

IMSE 7- Mabthera.

IMSE 8-Ocrelizumab (planeras)

IMSE 9-HSCT (planeras)

En viktig målsättning för att få valida data är att >90 % av startade terapier registreras och följs upp i MS registret, vilket också är fallet. Avseende registrerade data finns mycket bra datatäthet för sköterskeregistrerade variabler (80-90%), medan EDSS i större utsträckning saknas (50-60%), liksom skov. För användbarheten av data är det viktigt att dessa aspekter förbättras. För parametrar som följs; se respektive checklista för olika läkemedel på denna hemsida.

Det primära syftet med IMSE-studierna är att under lång tid (obestämt antal år) kartlägga individfaktorer som påverkar behandlingseffekt eller uppkomst av nya och okända biverkningar bortom åren av de kontrollerade kliniska prövningarna. Ett ytterligare syfte med projektet är att kartlägga prognostiska individfaktorer som bidrar till uppkomst av såväl "ordinär MS" som aktiv och allvarlig MS. Detta rör dels gener, men även miljöfaktorer som genomgångna infektioner, D-vitamin-nivåer och enkätdata om livsstils/



omgivningsfaktorer. Eftersom många av de individer som startar ny behandling redan har svarat på dessa enkäter i angränsande projekt (EIMS, nyinsjuknade; GEMS, tvärsnittsstudie) eller i annat IMSE-projekt, skickas enkät endast ut till de som inte svarat på dessa. För varje MS patient i EIMS/GEMS skickas motsvarande enkät till populationsbaserade kontroller matchade för kön, ålder och bostadsort, och med önskemål om blodprov.

Resultat från dessa IMSE projekten har redan gett kliniskt värdefulla kunskaper, t ex avseende utveckling av ett test för JC virus serologi och stratifiering av PML risk vid behandling med Tysabri. Andra exempel är jämförande studier mellan Gilenya och Tysabri, som tillför viktig information om vilka patienter som har störst chans att svara bra på en viss behandling.

Insamlade blodprover förvaras i Karolinska Institutets Biobank för framtida analyser av markörer och/eller gener relaterade till biverkningar/effektivitet, risker för vissa infektioner eller för att utvärdera varför vissa patienter svarar bättre eller sämre än andra patienter på just den behandlingen. På detta sätt kan oväntade och mer sällsynt förekommande biverkningar som inte upptäckts under de kliniska prövningarna upptäckas och karaktäriseras mer noggrant.

Halvårsvis sammanställs data i rapporter för varje läkemedel som skickas ut till läkemedelsföretagen samt intresserade neurologer över landet. Vi äger själva alla data och publikationsrättigheter. Företagen får inte utnyttja effekt-data i marknadsföring.

Vid frågor angående något av projekten, vänligen kontakta IMSE-sekretariatet:

Linda Forsberg (projektsamordnare)
IMSE 4 (Aubagio), IMSE 5 (Tecfidera)
Tel: 08-524 874 02
E-post: forsberg.linda@ki.se

Susanne Johansson (projektsamordnare)
IMSE 1 (Tysabri), IMSE 6 (Plegridy)
Tel: 08-524 875 64
E-post: susanne.johansson@ki.se

Åsa Leandersson (projektsamordnare)
IMSE 2 (Gilenya), IMSE 3 (Lemtrada), IMSE 7 (Mabthera)
Tel: 08 – 524 800 61
E-post: asa.leandersson@ki.se



Utvalda Referenser

Hedstrom A, Alfredsson L, Lundkvist Ryner M, Fogdell-Hahn A, Hillert J, Olsson T. 2013. Smokers run increased risk of developing anti-natalizumab antibodies. *Multiple sclerosis* 20: 1081-5

Hedstrom AK, Ryner M, Fink K, Fogdell-Hahn A, Alfredsson L, Olsson T, Hillert J. 2014. Smoking and risk of treatment-induced neutralizing antibodies to interferon beta-1a. *Multiple sclerosis* 20: 445-50

Holmen C, Piehl F, Hillert J, Fogdell-Hahn A, Lundkvist M, Karlberg E, Nilsson P, Dahle C, Feltelius N, Svenningsson A, Lycke J, Olsson T. 2011. A Swedish national post-marketing surveillance study of natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 17: 708-19

Matell H, Lycke J, Svenningsson A, Holmen C, Khademi M, Hillert J, Olsson T, Piehl F. 2015. Age-dependent effects on the treatment response of natalizumab in MS patients. *Multiple sclerosis* 21: 48-56

Olsson T, Achiron A, Alfredsson L, Berger T, Brassat D, Chan A, Comi G, Eraksoy M, Hegen H, Hillert J, Jensen PE, Moiola L, Myhr KM, Oturai A, Schippling S, Siva A, Sorensen PS, Trampe AK, Weber T, Potts J, Plavina T, Paes D, Subramanyam M, Wiendl H, Dib H, Uren D, Hemmer B, Buck D. 2013. Anti-JC virus antibody prevalence in a multinational multiple sclerosis cohort. *Multiple sclerosis* 19: 1533-8

Sundqvist E, Buck D, Warnke C, Albrecht E, Gieger C, Khademi M, Lima Bomfim I, Fogdell-Hahn A, Link J, Alfredsson L, Sondergaard HB, Hillert J, Oturai AB, Hemme B, Kockum I, Olsson T. 2014. JC polyomavirus infection is strongly controlled by human leucocyte antigen class II variants. *PLoS pathogens* 10: e1004084

Warnke C, Olsson T, Hartung HP. PML: The Dark Side of Immunotherapy in Multiple Sclerosis. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(12):799-801.

Warnke C, Ramanujam R, Plavina T, Bergstrom T, Goelz S, Subramanyam M, Kockum I, Rahbar A, Kieseier BC, Holmen C, Olsson T, Hillert J, Fogdell-Hahn A. 2013. Changes to anti-JCV antibody levels in a Swedish national MS cohort. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 84: 1199-205

Warnke C, Dehmel T, Ramanujam R, Holmen C, Nordin N, Wolfram K, Leussink VI, Hartung HP, Olsson T, Kieseier BC. 2014. Initial lymphocyte count and low BMI may affect fingolimod-induced lymphopenia. *Neurology* 83: 2153-7

Warnke C, von Geldern G, Markwerth P, Dehmel T, Hoepner R, Gold R, Pawlita M, Kumpfel T, Maurer M, Stangel M, Wegner F, Hohlfeld R, Straeten V, Limmroth V, Weber T, Hermsen D, Kleinschnitz C, Hartung HP, Wattjes MP, Svenningsson A, Major E, Olsson T, Kieseier BC, Adams O. 2014. Cerebrospinal fluid JC virus antibody index for diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Annals of neurology* 76: 792-801



Warnke C, Stettner M, Lehmsiek V, Dehmel T, Mausberg AK, von Geldern G, Gold R, Kumpfel T, Hohlfeld R, Maurer M, Stangel M, Straeten V, Limmroth V, Weber T, Kleinschnitz C, Wattjes MP, Svenningsson A, Olsson T, Hartung HP, Hermesen D, Tumani H, Adams O, Kieseier BC. 2015. Natalizumab exerts a suppressive effect on surrogates of B cell function in blood and CSF. *Multiple sclerosis* 21: 1036-44

Frisell T, Forsberg L, Nordin N, Kiesel C, Alfredsson L, Askling J, Hillert J, Olsson T, Piehl F. 2015. Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 Jan; 22(1):85-93