



**Ansvarig till dokumentet:** Fredrik Piehl (20151028), uppdaterat av Fredrik Piehl (20191221)

**Läkemedel:** fingolimod (Gilenya)

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

**SMSS rekommendation till användning:** Vuxna och barn från 10 år med skovvis förlöpande MS med måttlig till hög sjukdomsaktivitet.

**Dosering:** kapsel 0.5 mg (0.25 mg om kroppsvikt  $\leq 40$  kg) 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 rekrytering 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 lymfocytal (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 på vuxna; två placebokontrollerade 2-åriga fas III studier (Freedoms I och II) och en 1-årig jämförande studie mot interferon-beta1a (Transforms) [1] [2] [3] samt en 2-årig jämförande studie mot interferon-beta1a på barn (Paradigms) [4]. 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 [5]. 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 [6].

I en pediatrik MS population randomiserades barn i åldern 10–17 år (medel 15,3 år) till fingolimod

0.5 mg/dag (0.25 mg/dag om kroppsvikt  $\leq 40$  kg) eller intramuskulärt interferon beta-1a 30  $\mu\text{g}$ /vecka under upp till 2 år [4]. Det primära utfallsmåttet var årlig skovfrekvens, där denna låg på 0.12 med fingolimod och 0.67 med interferon ( $p < 0,001$ ). Även flera sekundära utfallsmått, inkluderande MR, var till fördel för fingolimod. Studien ledde att fingolimod godkändes för behandling av pediatrika patienter med MS över 10 år med samma indikationstext som för vuxna patienter (svikt på förstahandsbehandling, eller för behandlingsnaiva patienter med hög sjukdomsaktivitet).

**Biverkningar:** Fingolimod påverkar immunsystemet vilket medför viss ökad risk för opportunistiska infektioner, bl a har ett tiotal fall av PML rapporterats samt ett fåtal dödsfall till följd av herpesencefalit, kryptokock-meningit och disseminerad varicella. Post-marketing studier har inte visat att risken för VZV reaktivering ökar med längre behandling, men fastställande av VZV immunstatus rekommenderas innan start av behandling och vid behov vaccination. Därutöver kan det föreligga ökad risk vid kombinationsbehandling med andra immundämpande läkemedel så som kortikosteroider [7]. Man såg även en signifikant ökad risk för pneumonier i registreringsstudierna. Risken för svårare infektioner med fingolimod förefaller dock endast vara marginellt ökad jämfört med interferoner, medan risken för herpesinfektioner är ökad [8]. Vid lymfocytal  $< 0,2 \times 10^9/\text{l}$  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 leverenzym (ASAT, ALAT) är relativt vanligt, men endast 1,8% hade ökning  $> 5$  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. En möjlig ökning av risken för vissa kutana maligniteter och lymfom har framkommit i sammanställningar av post-marketing data.

**Kontraindikationer och försiktighet:** Känt immunbristsyndrom, nedsatt immunförsvar (också sekundärt till pågående eller tidigare immunhämmande behandling), svåra aktiva infektioner (hepatit, TBC), känd aktiv malignitet (undantaget basalcellcancer), gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C), vissa hjärtsjukdomar (instabil kranskärlssjukdom och hjärtsvikt, överledningsrubbnig, förlängt QTc-intervall), graviditet och amning samt kvinnor utan säker preventivmetod, exponering för levande försvagade vaccin, överkänslighet mot fingolimod. Patienter med diabetes och tidigare uveiter ska genomgå regelbundna ögonundersökningar pga ökad benägenhet att utveckla makulaödem.

**Graviditet och amning:** Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter, inkluderande organdefekter. Uppföljning av graviditetsutfall i det kliniska prövningsprogrammet och efter marknadsgodkännandet har indikerat en möjlig risk för teratogena effekter och kvinnor i fertil ålder som behandlas med Gilenya ska använda säkra preventivmetoder under och minst 2 månader efter avslutad behandling [9] [10] I djur har fingolimod ökad koncentration i bröstmjölk 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 lymfocytal 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. Av olika MS läkemedel så anses risken för rebound vid utsättning vara störst för natalizumab och fingolimod [11]. 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. Chitnis, T., et al., *Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis*. N Engl J Med, 2018. **379**(11): p. 1017-1027.
5. 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.
6. Alping, P., et al., *Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients*. Ann Neurol, 2016.
7. Arvin, A.M., et al., *Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management*. JAMA Neurol, 2015. **72**(1): p. 31-9.
8. Luna, G., et al., *Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies*. JAMA Neurol, 2019.
9. Karlsson, G., et al., *Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis*. Neurology, 2014. **82**(8): p. 674-80.
10. Geissbuhler, Y., et al., *Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure*. Ther Adv Neurol Disord, 2018. **11**: p. 1756286418804760.
11. Barry, B., et al., *Fingolimod Rebound: A Review of the Clinical Experience and Management Considerations*. Neurol Ther, 2019. **8**(2): p. 241-250.