



Ansvarig: Fredrik Piehl (20151028), uppdaterat av Fredrik Piehl (20191221)

Rekommendationer avseende behandling av progressiv multipel skleros

Bakgrund

Effekten av MS-behandling hos äldre och patienter med progressiv sjukdom har sämre dokumentation än för yngre patienter med skovformad sjukdom. Alla randomiserade-, kontrollerade prövningar vid skovformad sjukdom har haft övre begränsningar avseende ålder, varför kännedom om effekt och säkerhet för äldre patienter är mer osäker. MS övergår med tiden ofta i en progressiv fas med kontinuerlig försämring, sekundärprogressiv MS (SPMS). Hos ca 10% är sjukdomen redan från start progressiv, primärprogressiv MS (PPMS).

Behandlingsstudier av progressiv MS

Det stora flertalet prövningar som gjorts i sjukdomskategorin SPMS och PPMS, har misslyckats med att visa på entydiga behandlingsvinster avseende de viktigaste sjukdomsmåtten [1]. I en studie för SPMS där man stratifierade för förekomst av pålagrade skov (≥ 1 skov inom 24 mån) kunde man emellertid visa att intereferon-beta1a behandling tre gånger per vecka jämfört med placebo var förknippat med minskad risk för handikapputveckling vid 36 mån [2]. I en studie av PPMS (n=439, randomiserades 2:1 till rituximab eller placebo) visades att behandling med rituximab jämfört med placebo var förknippat med en icke signifikant minskad risk för progression vid 24 mån (Olympus studien). Emellertid hade den subgrupp av patienter som var 50 år eller yngre och hade minst en kontrastladdande lesion på MR vid studiestart (n=72) en tydligt mindre progression vid rituximab behandling jämfört placebo [3]. En viktig observation i denna studie var också att äldre patienter utan neuroradiologisk sjukdomsaktivitet helt saknade en trend mot en positiv behandlingseffekt. I den uppföljande fas III prövningen användes istället för rituximab den humaniserade monoklonala B celldepleterande antikroppen ocrelizumab för behandling av PPMS (Oratorio). där 732 PPMS patienter randomiserades 2:1 till aktiv behandling eller placebo [4]. Det primära utfallet var andel med 3 månaders konfirmerad sjukdomsförsämring (confirmed disability progression), där ocrelizumab 600 mg var 6:e månad var associerat med en 24% relativ riskminskning (32.9% vs 39.3%; $p=0.03$). Medelåldern i studien var 44.6 år. Medelåldern i Olympus-studien med rituximab var 51 år och den relativa riskreduktionen var där 21.6% (n=439; $p=0.14$). Frekvensen av infusionsreaktioner samt övre luftvägs- och herpesinfektioner i Oratorio var ökad i aktiv behandlingsarm jämfört med placebo. Dessutom konstaterades cancer hos 2.3% jämfört med 0.8% med placebo (flertalet bröstcancer).. Resultatet av Oratorio-studien ledde till att ocrelizumab godkändes för behandling av vuxna patienter med tidig PPMS avseende sjukdomsduration och grad av funktionsnedsättning samt med MR fynd som stödjer förekomst av inflammatorisk aktivitet (kontrastladdning/nya T2 lesioner i jämförelse med tidigare undersökning).

Nyligen publicerades också Expand-studien där 1651 SPMS patienter med EDSS 3-6.5 randomiserades 2:1 till behandling med siponimod 2 mg/dag eller placebo under upp till 3 år [5]. Det

primära utfallet var här tid till 3 månaders konfirmerad sjukdomsförsämring (confirmed disability progression), där siponimod 2 mg/d var associerat med en 21% relativ riskminskning jämfört med placebo ($p=0.013$). Medelåldern i studien var 48 år och ett flertal av studiedeltagarna bytte från annan behandling innan studiestart, vilket medförde en relativt hög skovfrekvens i placebogruppen. Studien har legat till grund för godkännande av siponimod för inflammatoriskt aktiv SPMS (skov/MR aktivitet). Siponimod är i likhet med fingolimod en per oral sfingosin-1-fosfat receptor modulator, som dock är mer selektiv än fingolimod och har en kortare halveringstid. I likhet med fingolimod ökar risken för lymfopeni, förhöjda leverenzym, bradykardi vid behandlingsstart, makulaödem, högt blodtryck och bältros. Dosen titreras upp under 5 dagar vilket medför att behandlingen kan startas utan hjärtövervakning hos hjärtfriska patienter. Genetisk kontroll av CYP2C9 genotypen skall kontrolleras innan terapistart då detta kan påverka siponimod dosen eller utgöra kontraindikation. Siponimod har relativt god penetrans in i det centrala nervsystemet, men det är oklart i vilken grad detta kan bidra till de behandlingseffekter som uppmätts. I motsats till Oratorio (ocrelizumab) och Expand (siponimod) har prövningar av natalizumab vid SPMS (Ascend) samt fingolimod vid PPMS (Informs) utfallit negativa [6] [7].

SMSS rekommendationer

Nyare kunskaper om parakliniska markörer för inflammatoriskt aktiv sjukdom, främst MRT men i viss mån också biomarkören neurofilament light (NFL) i cerebrospinalvätska och blod, understryker vikten av att göra individuella överväganden om behandlingsindikation och val av terapi. En sammanvägning av följande faktorer talar för en möjlig effekt av sjukdomsmodulerande behandling vid progressiv MS; snabb progression, yngre ålder, förekomst av neuroradiologisk sjukdomsaktivitet (kontrastladdande lesioner och/eller nytillkomst av T2 lesioner jämfört med en nyligen genomförd referensundersökning), högt neurofilament i cerebrospinalvätska eller blod. I motsats till detta finns övertygande evidens för att sjukdomsmodulerande behandling inte har gynnsamma effekter då dessa faktorer saknas. Man ska också beakta att sjukdomsmodulerande behandling hos äldre patienter med högt EDSS kan medföra ökade risker för biverkningar. Vid val av terapi för progressiv MS finns relativt lång erfarenhet av anti-CD 20 behandling. Emellertid är utvärderingen av sjukdomsmodulerande behandling betydligt svårare vid detta förlopp. Vid anti-CD20 behandling utgör särskilt allvarigare infektioner en ökad risk. Behovet av vaccination mot varicella zoster (levande vaccin) respektive pneumokocker bör undersökas. IgG nivåer bör regelbundet monitoreras. Siponimod har av CHMP rekommenderats för SPMS med klinisk och/eller MRI aktivitet. I valet mellan olika terapier anser SMSS att risk/nytta för respektive terapi skall noga övervägas. Anti-CD20 terapi utgör idag den bäst dokumenterade terapin vid progressiv MS, men siponimod kommer att utgöra ett alternativ.

Utvärdering av terapi vid progressiv MS

Det konventionella måttet på MS-relaterad funktionsnedsättning är EDSS. Det är dock uppenbart att detta sjukdomsmått har begränsat värde för att mäta och följa sjukdomsförsämring vid progressiv sjukdom, eftersom gångfunktion får en så stor tyngd. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) är ett nyare mått som speglar fyra olika neurologiska domäner: timed 25-Foot Walk (gånghastighet kort distans), Nine-Hole Peg Test (9HPT; funktion i övre extremiteter), Sloan Low-Contrast Letter Acuity (SLCLA; synfunktion, känsligare än vanlig synskärpa) och Paced Auditory Serial Addition Test eller Symbol Digit Modalities Test (PASAT / SDMT; upprätthållande av koncentration respektive kognitiv processhastighet) [8] [9]. För MS patienter med progressiv sjukdom är det av särskild betydelse att utvärdera funktionsnivån multimodalt innan och efter insättning av terapi för att denna ska kunna utvärderas på ett adekvat sätt, förslagsvis med 9HPT, SDMT samt ett gångtest (10 m gånghastighet alternativt 6 min gångsträcka beroende på funktionsnivå).

1. Filippini, G., et al., *Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **6**: p. CD008933.
2. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in M.S.S.G., *Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results*. Neurology, 2001. **56**(11): p. 1496-504.
3. Hawker, K., 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): p. 460-71.
4. Montalban, X., et al., *Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis*. N Engl J Med, 2016.
5. Kappos, L., et al., *Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study*. Lancet, 2018. **391**(10127): p. 1263-1273.
6. Kapoor, R., et al., *Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension*. Lancet Neurol, 2018. **17**(5): p. 405-415.
7. Lublin, F., et al., *Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2016. **387**(10023): p. 1075-1084.
8. van Munster, C.E. and B.M. Uitdehaag, *Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis*. CNS Drugs, 2017. **31**(3): p. 217-236.
9. Ontaneda, D., et al., *Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function*. Lancet, 2017. **389**(10076): p. 1357-1366.