



**Ansvarig:** Petra Nilsson (200921)

**Läkemedel:**

Filmdragerade tabletter Mayzent 0,25mg och 2mg

**Datum för godkännande inom EU:**

13 januari 2020

**EU indikation:**

Mayzent är avsett för behandling av vuxna patienter med sekundärprogressiv multipel skleros (SPMS) med aktiv sjukdom som visar sig genom skov eller bilddiagnostiska fynd på inflammatorisk aktivitet.

**TLV beslut:**

Från 4 juli 2020 ingår Mayzent i läkemedelsförmånen och subventioneras endast när behandling med rituximab inte är lämpligt.

**SMSS rekommendation till användning:**

Patienter med SPMS med förekomst av inflammatorisk aktivitet – kliniskt i form av snabb progress, skov och/eller radiologiskt i form av en eller fler kontrastladdande lesioner och/eller tillkomst av två eller fler nya eller tillväxande lesioner på T2-viktade MR bilder, samt vid förhöjda neurofilament light (NFL) nivåer i cerebrospinalvätska eller plasma.

**Dosering:**

Maximal plasmakoncentration efter cirka 4 timmar, halveringstid 30 dagar, elimineringstid 7 dagar.

Siponimod metaboliseras i stor omfattning av cytokrom P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) och i mindre utsträckning av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%). CYP2C9 är polymorft och genotypen påverkar i vilken omfattning respektive oxidativt metaboliseringsväg står för den totala elimineringen.

*Dosering skall ske utifrån genotyp med bestämning av CYP2C9-metaboliseringsstatus:*

**CYP2C9\*3\*3 genotyp** (0,3–0,4% av befolkningen) ska inte behandlas med siponimod (kraftigt förhöjda siponimodkoncentrationer på grund av långsam metabolisering).

**CYP2C9\*2\*3 genotyp** (1,4–1,7% av befolkningen) och **CYP2C9\*1\*3-genotyp** (9–12% av befolkningen) skall ha 1mg siponimod som underhållsdos.

**Övriga CYP2C9-genotyper** skall ha 2mg som underhållsdos.

Mayzent ges en gång dagligen och dosen skall titreras upp under 6 dagar, upptrappningsförpackning finns. Upptitreringen minskar risken för kardiella biverkningar.

**Upptitrering för att uppnå underhållsdos:**

Titring	Titringdos	Titreringregim	Dos
---------	------------	----------------	-----

Dag 1	0,25mg	1x0,25mg	TITRERING
Dag 2	0,25mg	1x0,25mg	
Dag 3	0,5mg	2x0,25mg	
Dag 4	0,75mg	3x0,25mg	
Dag 5	1,25mg	5x0,25mg	
Dag 6 och framöver	2mg	1x2mg eller 4x0,25mg vid olämplig CYP2C9-genotyp	UNDERHÅLL

*Missad dos under initiering av behandling:*

Vid missad titreringsdos måste upptitreringen starta om på nytt.

*Återinsättning av underhållsbehandling efter behandlingsavbrott:*

Vid avbrott i  $\geq 4$  dagar i följd måste siponimodbehandlingen påbörjas på nytt med upptitrering enligt ovanstående schema.

**Bakgrund:**

Siponimod är en selektiv modulerare av sfingosin-1-fosfat (S1P) receptorerna S1P1 och S1P5. Den funktionella antagonismen av S1P1 minskar utflödet av lymfocyter från lymfoid vävnad vilket minskar recirkulationen av perifera T-lymfocyter till centrala nervsystemet vilket därmed hämmar MS-inflammation. Jämfört med fingolimod är halveringstiden kortare och siponimod binder ej till S1P3 receptorn, vilket minskar risken för kardiell påverkan. Siponimod passerar blod-hjärn-barriären och prekliniska studier har föreslagit att det kan hindra synaptisk neurodegeneration och underlätta remyelinisering i CNS via direkt inbindning till S1P-receptorer på oligodendrocyter, astrocyter och mikroglia.

**Klinisk effekt:**

I en fas II dosfinnande studie på skovvist förlöpande MS patienter (1,2) visades att 2mg siponimod minskade antalet aktiva cerebrala MR-lesioner och skovfrekvens. I en uppföljande randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad fas III studie **EXPAND** (Exploring the efficacy and safety of siponimod in PATients with secoNDary progressive multiple sclerosis) (3) randomiserades 1651 patienter (18–60 år) med SPMS (EDSS 3,0–6,5) och dokumenterad progression de senaste två åren utan förekomst av skov senaste tre månaderna 2:1 till siponimod 2mg dagligen eller placebo.

I Expand erhöll 1105 patienter siponimod och 546 placebo.

**Baslinjekaraktäristik** i båda armar var liknande; ålder 49 år (median), sjukdomsduration 12 år, SPMS duration tre år, EDSS 6,0 (median) och andel med EDSS 6,0-6,5 56% respektive 54%. Knappt 80% och 63% hade ej rapporterade skov året före respektive de två föregående åren före studieinklusion. 21% av patienterna hade kontrastladdande lesioner på T1-viktade MR-bilder. 78% hade tidigare haft immunmodulerande behandling. Mediantiden för patienter i studien var 21 månader.

**Primärt utfall** med tre månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning (CDP), definierat som ökning av EDSS från behandlingsstart på minst 1 (0,5 för patienter vars EDSS vid behandlingsstart  $\geq 5,5$ ), sågs hos 288/1096 patienter (26%) i siponimod- och 173/545 patienter (32%) i placebogrupper, vilket ger en 21% riskreduktion ( $p=0,013$ ). Hos siponimodbehandlade patienter med aktiv inflammatorisk sjukdom (subgrupp på 779 patienter med skov under två år före studiestart och/eller kontrastladdande MR lesioner på T1-viktade bilder) var riskreduktionen 31% och i gruppen utan inflammatorisk aktivitet på 827 patienter (ej skov och/eller kontrastladdande lesioner) var reduktionen endast 7% jämfört med placebo.

Risk för 6 månaders CDP reducerades med 26% med siponimodbehandling ( $p=0,0058$ ), i subgruppen med inflammatorisk aktivitet var reduktionen 46% och i subgruppen utan inflammatorisk aktivitet 13%. Årlig skovfrekvens minskade med behandling med 55% ( $p < 0,0001$ ) och tid till första konfirmerat skov förbättrades med 46% ( $p < 0,0001$ ).

Siponimod reducerade kontrastförstärkta lesioner på T1-viktade **MR**-bilder med 86% och nya/större lesioner på T2-viktade MR bilder med 81%. Medelvärdet för årlig cerebral volymsreduktion var -0,5% för siponimodgruppen och -0,65% för placebogruppen ( $p=0,0002$ ). Däremot observerade man ingen effekt på gångförmågan mätt med 25-fots gångtest, som utgjorde ett huvudsakligt sekundärt utfall. Ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna sågs heller vid patientrapporterad "Multiple Sclerosis Walking Scale". Andelen patienter med minst 4 poängs försämring på det kognitiva testet "Symbol Digit Modality test" (SDMT) minskade dock med 25%.

### **Biverkningar:**

#### *Lymfopeni och infektionsrisk:*

Dosberoende minskning av antalet perifera lymfocyter till 20-30% av utgångsvärdet ses. Normalisering sker efter utsättning i regel inom 10 dagar. Ingen generell ökning av infektioner har observerats men en ökad frekvens av herpes zoster-reakivering. PML har ej observerats vid siponimodbehandling, men däremot vid fingolimodbehandling (37 fall = 1,2/10 000pat).

#### *Makulaödem:*

Makulaödem har rapporterats hos 1,8% av de siponimodbehandlade patienterna och uppkommer i regel under de 3–4 första behandlingsmånaderna. I majoriteten av fallen är makulaödemet reversibelt vid utsättning av läkemedlet. Vid behandling av individer med diabetes eller anamnes på uveit eller retinasjukdom ska särskild försiktighet iakttas och regelbundna ögonbottenkontroller rekommenderas.

#### *Bradyarytmi:*

Vid insättning av siponimod ses en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och upptitreringen av dosen minskar risken för detta. Pulsen sänks mest insättningsdagen och de första 6 timmarna efter dosen, i genomsnitt 5-6 slag per minut. De följande dagarna är pulsreduktionen mindre uttalad och efter dag 6 ökar pulsen igen och har återgått till det normala kring dag 10. Bradykardi och AV-block grad I eller II rapporterades hos 6,2% respektive 1,7% av patienterna med siponimodbehandling och 3,1% respektive 0,7% av patienterna med placebobehandling i studien. Tillstånden är i regel asymtomatiska.

#### *Leverfunktion:*

I fas III studien observerades transaminaser (främst ALAT) tre gånger det övre normalvärdet hos 5,6% av patienterna med siponimod behandling (1,5% i placebogruppen). Försiktighet med insättning av siponimod vid leversjukdom skall iakttagas.

#### *Kutana neoplasier:*

Hudtumörer har rapporterats. Patienter skall vara försiktiga med solexponering utan solskydd och får inte behandlas med fototerapi (UV-B-strålning, PUVA-fotokemoterapi).

#### *Blodtryckshöjning:*

Siponimod ökar det systoliska (3mm Hg) och diastoliska blodtrycket (1,2 mmHg). Hypertoni rapporterades i fas III studien hos 12,6% av siponimodbehandlade patienter (9% i placebogruppen).

#### *Krampanfall:*

Krampanfall rapporterades hos 1,7% jämfört med <1% i placeboarmen.

### Kontraindikation och försiktighet:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller för jordnötter, soja eller mot något hjälpämne i läkemedlet.
- Patienter homozygota för genotyp CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3) (långsamma metaboliserare).
- Immunbristsyndrom inklusive behandling med immunhämmande läkemedel.
- Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) eller kryptokockmeningit i anamnesen.
- Aktiva maligniteter.
- Allvarligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh-klass C).
- Okontrollerad hypertoni.
- Allvarlig obehandlad sömnapne.
- Patienter som under de senaste 6 månaderna haft hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, stroke/TIA, dekompenenserad hjärtsvikt (som kräver sjukhusvård) eller New York Heart Association (NYHA) klass III-/IV-hjärtsvikt.
- Patienter med symtomatisk bradykardi eller återkommande synkope.
- Patienter med tidigare atrioventrikulärt block (AV-block) grad II/Mobitz typ II eller AV-block grad III eller sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrom), såvida patienten inte har pacemaker.
- Arrytmier som kräver behandling med antiarytmika av klass Ia (ex kinidin, prokainamid) eller klass III (ex amiodaron, sotalol).
- Förlängt QT-intervall (QTc > 500ms) spontant eller vid behandling med QT-förlängande läkemedel med kända arrytmogena egenskaper (relativ kontraindikation så om siponimodbehandling ändå känns nödvändig bör kardiolog konsulteras).
- Behandling med kalciumkanalblockerare som sänker hjärtfrekvensen (ex verapamil, diltiazem) eller andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (ex ivabradin eller digoxin) (relativ kontraindikation så om siponimodbehandling ändå känns nödvändig bör kardiolog konsulteras).
- Vilopuls <50 per minut vid betablockadbehandling. Kan hanteras genom utsättning tillfälligt tills pulsen >50 per minut och då insättning av siponimod och när patienten är uppe i underhållsdos kan betablockaden återinsättas.
- Under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder effektiv preventivmetod.
- Amning.

### Vaccination:

Levande försvagat vaccin får ej ges under pågående siponimodbehandling och inte heller de närmaste fyra veckorna efter avslutad behandling. Vaccination kan ha sämre effekt om de ges under pågående siponimodbehandling – behandlingsavbrott en vecka före planerad vaccination och fyra veckor efter vaccination rekommenderas. Om patienten inte har positiv varicella zoster serologi *skall* vaccination ske innan behandlingsstart.

### Graviditet och amning:

Siponimod är kontraindicerat under graviditet och till kvinnor i fertil ålder utan effektiv preventivmetod. Patienten måste använda effektiv preventivmetod under behandlingen och minst 10 dagar efter avslutad siponimodbehandling. Patienten måste informeras om den allvarliga risken för fostret som siponimodbehandling kan utgöra. Sfingosin 1-fosfatreceptorn är involverad i vaskulärbildning under embryogenes och djurstudier har visat teratogenicitet. Det finns mycket begränsade data från människa men fingolimod har visat tvåfaldigt ökad risk för större medfödda missbildningar vid behandling under graviditet. Behandlingen skall avbrytas minst 10 dagar före graviditetsönskan. Om kvinnan trots behandling blir gravid skall siponimodbehandlingen utsättas och patienten åter informeras om missbildningsrisken och ultraljudsundersökning skall utföras.

Det är okänt om siponimod och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk, men får inte användas under amning.

**Trafik:**

Yrsel kan förekomma vid behandlingsstart och patienten skall ej framföra fordon eller använda maskiner första behandlingsdagarna.

**Interaktioner:**

Risk för additiv effekt på immunsystemet vid kombination med antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva läkemedel.

Risk för additiv effekt på hjärtfrekvensen vid behandling med kardiella läkemedel, var god se ovan.

CYP2C9-/CYP3A4-hämmare: Siponimod rekommenderas ej tillsammans med läkemedel som orsakar måttlig eller stark CYP3A4-hämning (ex flukonazol), kan öka siponimodkoncentrationen.

CYP2C9- och CYP3A4-inducerare kan sänka siponimodkoncentrationen och starka sådana skall undvikas, ex karbamazepin, modafinil och rifampicin.

**Monitorering, särskilda överväganden:**

- Analys av patientens CYP2C9-genotyp i ett DNA-prov erhållet från blod eller saliv för att kunna fastställa underhållsdos av Mayzent.
- EKG före behandlingsstart, vid hjärtproblematik var god se nedan.
- Varicella zoster serologi skall vara positiv.
- Fullständigt blodstatus före behandlingsstart och sedan månad 3, 6, 12 och därefter årligen. Vid bekräftat absolut lymfocytal på  $<0,2 \times 10^9/L$  skall dosen sänkas till 1mg, vid ursprunglig dos 1mg skall behandlingen vara utsatt tills lymfocytvärdet stigit till  $0,6 \times 10^9/L$ . Behandling skall ej startas under pågående allvarlig infektion och vid pågående behandling kan allvarlig infektion eventuellt föranleda behandlingsuppehåll.
- Leverstatus före behandlingsstart och sedan månad 3, 6, 12 och därefter årligen. I Fas-III studien utsattes siponimid vid 3-faldig ökning av transaminaser tillsammans med symtom på leverpåverkan eller  $> 5$ -faldig ökning av transaminaser.
- Negativt graviditetstest.
  
- Vid siponimodinsättning hos patienter med hjärtproblem (som inte är kontraindicerade enligt ovan) skall kardiell övervakning ske under sex timmar efter att den första dosen siponimod givits. Detta gäller patienter med:
  1. Sinusbradykardi (puls  $<55$ /minut).
  2. Tidigare första eller andra gradens (Mobitz typ I) AV-block.
  3. Tidigare hjärtinfarkt.
  4. Tidigare hjärtsvikt (patienter med NYHA-klass I och II).

Blodtryck och puls skall kontrolleras varje timme och EKG skall tas före behandling samt i slutet av observationsperioden. Om bradyarytmi eller överledningsrelaterade symtom uppkommer eller QTC  $\geq 500$ ms, skall åtgärd insättas och observation skall ske tills återgång till det normala. Vid behov av farmakologisk behandling (atropin eller isoprenalin) rekommenderas att patienten blir inlagd över natten och att 6-timmarsövervakning även sker efter andra dosen. Om hjärtfrekvensen vid den 6 timmar långa övervakningsperiodens slut är den lägsta sedan den första dosen givits måste övervakningen förlängas minst två timmar och tills hjärtfrekvensen ökar.

- Oftalmologisk undersökning efter 3-4 månaders behandling och vid förekomst av diabetes mellitus, uveit eller retinasjukdom skall ögonundersökning ske före behandlingsstart, efter 3-4 månader och sedan årligen.
- Blodtrycket skall regelbundet kontrolleras.
- Hudinspektion årligen.

#### **”Wash-out” vid byte till siponimod:**

- Interferon beta, glatirameracetat eller dimetylfumarat: Direkt byte om ej påverkan på differentialräkning av leukocyter eller leverpåverkan.
- Teriflunomid: Accelererad elimineringsprocedur.
- Natalizumab: 4 veckor. MR hjärna skall utföras inför byte och ånyo tre månader efter bytet för att upptäcka ev PML-utveckling.
- Rituximab/ocrelizumab: 3–6 månader, kortare om byte pga. behandlingssvikt.
- Kladrinin: Normal differentialräkning krävs och vid kvarstående lymfocytopeni relativ kontraindikation.
- Alemtuzumab och autolog blodstamcellstransplantation: två år efter avslutad behandling om normal differentialräkning.

#### **”Wash-out” vid byte från siponimod:**

Läkemedlet finns kvar i blodet upp till 10 dagar efter avslutad behandling (hos 90% av patienterna i fas III studien sågs normalt lymfocytantal efter 10 dagar utan behandling), men kvarstående farmakodynamiska effekter kan ses upp till 3–4 veckor efter avslutad behandling. Sällsynta fall med ”reboundaktivitet” efter utsättning av fingolimod har observerats och den risken kan eventuellt även föreligga efter avslutande av siponimodbehandling. Vid byte från siponimod får risk för sjukdomsaktivitet vägas mot risken för biverkningar med alltför kraftig immunosuppression. Vid bristande effekt bör ”wash-out” tiden minimeras eller helt utebli, medan en längre ”wash-out” är acceptabel vid byte pga. biverkningar.

- Interferon beta, glatirameracetat, dimetylfumarat: Direkt byte om ej påverkan på differentialräkning av leukocyter eller leverpåverkan.
- Natalizumab, kladrinin, autolog blodstamcellstransplantation eller teriflunomid: 10 dagar om normal differentialräkning av leukocyter och normalt leverstatus.
- Rituximab/ocrelizumab, alemtuzumab: 10 dagar om normal differentialräkning av leukocyter, men man skall vara uppmärksam på att man kan få bristande lys av lymfocyter då lymfocyterna kan finnas kvar i lymfkörtlarna efter siponimodbehandlingen.

#### **Referenser:**

- 1) Selmaj K, Li DKB, Hartung HP, et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol* 2013;12:756-767.
- 2) Kappos L, Li DKB, Stuve O, et al. Safety and efficacy of Siponimod (BAF312) in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Dose-blinded, randomized extension of the phase 2 BOLD study. *JAMA Neurol.* 2016;73(9):10898-1098.

- 3) Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised phase 3 study. *Lancet* 2018; 391:1263-1273.