



**Ansvarig:** Jan Lycke (20210608, 20210310)

**Läkemedel:** Ekulizumab (Soliris®)

**Datum för godkännande för behandling av NMOSD inom EU:** 24/4-2019

**Indikationer:** AQP4 seropositiv NMOSD, barn och vuxna med paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) och atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS), refraktär generaliserad myastenia gravis med anti-AChR antikroppar

**SMS rekommendation till användning:** AQP4 seropositiv NMOSD där behandling med anti-CD20 eller anti-IL-6R inte bedömts lämpliga eller inte haft tillfredställande effekter

**Dosering:**

- Initialfas: 900 mg iv infusion en gång/vecka under 4 veckor
- Underhållsfas: 1200 mg iv infusion den 5:e veckan och därefter varannan vecka.

**Bakgrund**

Neuromyelitis optika spektrum disorder (NMOSD) drabbar fr.a. vuxna över 35 års ålder, kvinnor 3-9 gånger oftare än män och prevalensen i Sverige är ca 1:100.000 dvs ca 100-200 fall med ca 7-8 nya fall/år. NMOSD debuterar vanligtvis som skov med optikus neurit, myelit eller area postrema syndrom (episodvis illamående, kräkningar, oförklarlig hicka) men annat CNS engagemang förekommer också. Vid den diagnostiska utredningen har 70-80% antikroppar mot AQP4, en vattenkanal som finns fr.a. på astrocyternas utskott. Skoven vid NMOSD är vävnadsdestruktiva varför immunhämmande behandling skall påbörjas omgående för att förhindra irreversibla CNS skador. I CNS angreppet ingår IgG1 antikroppar som binder till AQP4 som aktiverar komplement och skadar blod-hjärnbarriären vilket leder till infiltration av leukocyter och nekrotiserande lesioner. Ekulizumab är rekombinanta humaniserade monoklonala antikroppar av IgG-klass som förhindrar den terminala komplementaktiveringskaskaden genom bindning till C5-komplementproteinet.

### **Klinisk effekt**

En öppen pilot-studie med 14 NMOSD patienter visade hög effekt, tolerabilitet och säkerhet(1). I den efterföljande dubbel-blind studien (PREVENT) randomiserades 143 NMOSD patienter 2:1 till eculizumab respektive placebo (2). Studien stoppades efter 23 av de statistiskt förutbestämda 24 skoven. Skovfrekvensen under 24 månader innan studien var 1,99 (SD 0,94) och 76% fortsatte med tidigare immunosuppressiv behandling under studien. Skov rapporterades i 3 av 96 ekulizumab behandlade patienter (3%) och i 20 av 47 (43%) placebo behandlade patienter. Den årliga skovfrekvensen var 0,02 i ekulizumab jämfört med 0,35 i placebogrupperna ( $p < 0,001$ ). Medelförändring i EDSS var -0,18 för ekulizumab behandlade resp +0,12 i placebogrupperna. I en öppen uppföljningsstudie till PREVENT bibehölls effekten och 94,4% var fortsatt skovfria(3)

### **Biverkningar**

Ingen skillnad förelåg i antal biverkningar eller svåra biverkningar mellan studiegrupperna men flera av biverkningarna ansågs vara relaterade till studieläkemedlet i ekulizumab gruppen. Högre frekvens av övre luftvägsinfektioner och huvudvärk rapporterades hos ekulizumab behandlade patienter. Ett dödsfall rapporterades i studien. Orsaken bedömdes vara pulmonellt empyem i en ekulizumab behandlad patient som samtidigt stod på azatioprin. Tidigare erfarenheter av ekulizumab behandling av myastenia gravis visar att infusionsrelaterade reaktioner förekommer men hittills har inte infusionen behövts avbrytas pga sådan reaktion vid behandling av NMOSD. Fortsatt hög säkerhet och få biverkningar rapporterades i en öppen förlängningsstudie till PREVENT(3)

Komplementsystemet är mycket viktigt i försvaret mot kapselbärande bakterier, så som meningo- och pneumokocker. Vid behandling med ekulizumab på annan indikation har meningokocksepsis, lunginflammation, leukopeni, anemi, trombocytopeni och lymfopeni uppmärksammas.

### **Kontraindikation och försiktighet**

Pågående infektion eller ovaccinerad mot Neisseria meningitidis-infektion. I fall där snabb start är nödvändig skall profylaktisk antibiotikabehandling ges (se monitorering)

### **Graviditet och amning**

Tillförlitligt preventivmedel skall användas under behandlingen och under 5 månader efter avslutad ekulizumab behandling. Ekulizumab förefaller inte utsöndras i bröstmjölken men pga ännu bristfälliga data kan ingen säker rekommendation göras.

#### **Interaktion med andra läkemedel**

Eventuellt kan ekulizumab minska rituximabs komplementberoende cytotoxicitet. Högdos immunoglobuliner kan minska serum koncentrationerna av ekulizumab

#### **Monitorering (se checklista)**

Inför behandlingen skall vaccination mot Neisseria meningitidis ha genomförts minst 2 veckor före första dos. Observera att det finns två vacciner, ett mot serotyp B, ett mot serotyperna (A, C, Y och W). Även vaccination mot pneumokocker kan vara fördelaktigt. Om inte initieringen av behandlingen kan vänta skall antibiotikaproylax (ciprofloxacin) ges till och med 2 veckor efter att vaccinationen genomförts. Boosterdos av vaccin kan behövas efter 3-5 år.

#### **Wash out**

- Byte till ekulizumab: Ingen
- Byte från ekulizumab: rituximab kan eventuellt ha sämre effekt

#### **Referenser**

1. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol.* 2013;12(6):554-62.
2. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019;381(7):614-25.
3. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Levy M, Kim HJ, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. *Ann Neurol.* 2021.