



Ansvarig: Jan Lycke (20140805), uppdaterat av Jan Lycke (20160512, 20210328, 20220104)

## Läkemedel: Aubagio (teriflunomid)

Datum för godkännande inom EU: 26/8 2013 samt 18/6 2021 för barn 10-17 år.  
SMS rekommendation till användning: Barn från 10 års ålder och vuxna med skovvis förlöpande MS med kliniskt eller med MRI tecken på låg inflammatorisk aktivitet

Dosering: Tablett Aubagio 7 mg 1x1 för barn  $\leq 40$  kg och 14 mg 1x1 för barn  $> 40$  kg och vuxna. Ingen upptrappning behövs.

### Bakgrund

Teriflunomid är den aktiva metaboliten till leflunomid, ett läkemedel som används för behandling av aktiv reumatoid artrit. Den exakta verkningsmekanismen för teriflunomid är inte helt känd, men en selektiv immunsuppression uppnås genom att teriflunomid hämmar mitokondriernas enzym dihydroorotatdehydrogenas, ett nyckelenzym involverat i pyrimidinsyntesen av DNA. Detta leder till en sänkt proliferation av B- och T-lymfocyter. Teriflunomid har hög proteinbindning, elimineras via levern och har en halveringstid på cirka 20 dagar.

### Klinisk effekt

Per oralt teriflunomid 1 gång dagligen i doserna 7 mg och 14 mg har i två randomiserade placebokontrollerade tvååriga multicenterstudier (TEMSO[1] resp. TOWER[2]) med cirka 1 100 deltagare i vardera studie visat cirka 30 procent skovreduktion och för den högre dosen en signifikant minskning av sjukdomsprogressionen. Den högre dosen av teriflunomid har i ytterligare en fas III-studie (TENERE[3]) visat likvärdig skovreducerande effekt som betainterferon 1a (Rebif®), medan antalet patienter som avslutade behandlingen i förtid var högre för betainterferon 1a. [1] [2] [3]

I en tvåårig randomiserad fas III-studie (TOPIC)[4] inkluderades patienter med kliniskt isolerat syndrom (CIS), det vill säga patienter med hög misstanke att utveckla MS. Den lägre teriflunomid dosen gav 37 procent och den högre dosen 40 procent lägre risk att få ytterligare ett skov (kliniskt definitiv MS) jämfört med placebo. Tillägg av teriflunomid till betainterferon har i en fas II-studie signifikant reducerat antalet nya MS-lesioner påvisade med MRI jämfört med enbart betainterferonbehandling.[5]

I en randomiserad placebokontrollerad fas III-studie utvärderades teriflunomid på pediatrik MS (TERIKID)[6]. I den 2 åriga studien randomiserades 109 till teriflunomid och 57 till

placebo. Eftersom säkerhet och effekt var likartad den som rapporterades från de pivotala teriflunomid studierna på adult MS har teriflunomid godkänts även för pediatrik MS trots att det primära utfallsmåttet, tid till första bekräftade skov, inte nåddes (HR 0.66, 95%CI 0.39-1.11, p=0.29). Teriflunomid reducerade antalet nya eller tillväxande T2 lesioner med 55% (p=0.00061) och gadoliniumkontrast laddande lesioner med 75% (p<0.0001) jämfört med placebo.

#### Biverkningar

Teriflunomids biverkningar begränsas till gastrointestinala (illamående, diarré), lätt förhöjda leverenzymmer ( $< 3 \times$  övre referensvärdet), lättare neutropeni, lymfocytopeni och trombocytopeni samt övergående ökat håravfall och förtunning av hår.<sup>5</sup> Andelen som slutade behandlingen i fas III- studierna på grund av biverkningar var mycket låg. Några fall av perifer neuropati och lättare blodtrycksstegring har associerats med teriflunomid behandling. Fall av allvarliga hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys) har rapporterats efter lanseringen av teriflunomid.

Biverkningsprofilen var likartad i den pediatrika teriflunomidstudien (TERIKID)[6] med de hos vuxna men 2 fall av pankreatit rapporterades (1,8%) och 2 fall med förhöjda nivåer av pankreasenzym varav 3 av dessa ledde till att behandlingen avslutades. I studien rapporterades följande biverkningar i teriflunomid jämfört med placebo behandlade pediatrika patienter: alopecia 22% vs 12,3%, infektioner 66,1% vs 45,6%, förhöjt CK i 5,5% vs 0% (majoriteten kopplad till fysisk ansträngning), parestesier 11% vs 1,8%, buksmärter 11% vs 1,8%.

#### Kontraindikationer och försiktighet

Behandling ska inte påbörjas vid akut eller kronisk leversjukdom, vid förhöjda leverenzymmer ( $> 2 \times$  över referensnivån), akuta eller kroniska infektioner, individer med nedsatt benmärgsfunktion, anemi, neutropeni, lymfocytopeni, trombocytopeni, vid uttalad hypoproteinemi eller vid graviditet och amning.

#### Graviditet och amning

Då en teratogen effekt föreligger i djurstudier och inte kan uteslutas vid humant bruk krävs tillförlitlig antikonception under behandlingen samt kontroll om aktuell graviditet föreligger innan behandling påbörjas. Teriflunomid elimineras långsamt under flera månader (medel 8 månader), men stor individuell variation råder. Detta medför att preventivmedel bör användas upp till två år efter avslutad behandling eller när plasmakoncentrationen för teriflunomid understiger 0,02 mg/L. Påskyndad elimination av teriflunomid kan uppnås genom 11 dagars behandling med kolestyramin (8 g  $\times$  3, vid bristfällig tolerans kan dosen sänkas till 4 g  $\times$  3) alternativt med aktivt kol (50 g  $\times$  2). Kontroll av plasmakoncentrationen skall utföras 2 gånger med 14 dagars intervall. Vid upprepad teriflunomidkoncentration under 0,02 mg/L föreligger ingen ökad risk för fostret. Teriflunomid utsöndras i bröstmjölk och skall inte tas under amning.

#### Interaktioner med andra läkemedel

Vid teriflunomid behandling skall potenta cytochrom P450 (CYP) och transportörinducerare (rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin och johannesört) användas med försiktighet. Teriflunomid sänker INR-värdet med 25%. Samtidig warfarin behandling skall föranleda ökad övervakning av INR värdet. Teriflunomid ökar östrogen- och progesteronnivåer vid intag av orala preventivmedel, inducerar CYP1A2 (minskar effekten

av duloxetin, alosetron, teofyllin, och tizanidin) och interagerar även med vissa antibiotika, statiner och cytostatika, se FASS.

#### Monitorering (se checklista)

Innan behandling inleds och under behandling kontrolleras blodtryck, ASAT/ALAT samt blodstatus inklusive differentialräkning och trombocyter. Före terapistart görs graviditetstest och kontrolleras att säkert preventivmedel används. Kontroll av ASAT/ALAT en gång per månad under 6 månader, månad 9, 12 och därefter var 6:e månad. Vid förhöjda ASAT/ALAT mellan 2 till 3 ggr det övre normalvärdet skall ASAT/ALAT kontrolleras veckovis och vid ASAT/ALAT > 3ggr övre normalvärdet överväg att sätta ut teriflunomid.

#### Wash-out

Byte till teriflunomid: Ingen wash out krävs från interferon beta, glatirameracetat, eller dimetylfumarat, förutsatt att blodstatus och leverstatus har acceptabla nivåer. Vid behandling med fingolimod, natalizumab, alemtuzumab eller rituximab skall byte till teriflunomid ske med försiktighet. Lymfocytopenin normaliseras inom 1-2 månader efter avslutad fingolimod behandling och den immunmodulerande effekten kvarstår 2-3 månader efter avslutad natalizumab behandling. Effekten på lymfocyt sub-populationer är långvarig efter rituximab (B-celler) och alemtuzumab (B- och T-celler) behandling. Vid föregående natalizumab behandling och JC virus ak positivitet skall MRI undersökning genomföras innan bytet och 3 månader efter bytet för att utesluta subklinisk PML.

Byte från teriflunomid: Ingen wash out krävs vid byte till interferon beta, glatirameracetat, eller dimetylfumarat förutsatt att blodstatus och leverstatus har acceptabla nivåer. Vid byte till fingolimod, natalizumab, alemtuzumab eller rituximab föreslås att forcerad eliminering av teriflunomid görs genom behandling med kolestyramin alternativt aktivt kol. Forcerad elimination rekommenderas även om patienten är kvinna i fertil ålder. Byte kan därefter genomföras förutsatt att blodstatus och leverstatus har acceptabla nivåer. Vid behov kontrolleras att teriflunomidkoncentrationen är mindre än 0,02 mg/L.

#### Referenser

1. O'Connor, P., et al., *Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2011. **365**(14): p. 1293-303.
2. Confavreux, C., et al., *Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Neurol, 2014. **13**(3): p. 247-56.
3. Vermersch, P., et al., *Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial*. Mult Scler, 2014. **20**(6): p. 705-16.
4. Miller, A.E., et al., *Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Neurol, 2014. **13**(10): p. 977-86.
5. Freedman, M.S., et al., *Teriflunomide added to interferon-beta in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial*. Neurology, 2012. **78**(23): p. 1877-85.
6. Chitnis, T., et al., *Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial*. Lancet Neurol, 2021. **20**(12): p. 1001-1011.