



Ansvarig: Jan Lycke (2022-04-04)

Läkemedel: Vumerity (diroxymelfumarat)

Datum för godkännande inom EU: 15/11 2021. TLV beslut om eventuell subvention avvaktas.

SMS rekommendation till användning: samma som för dimetylfumarat dvs. vuxna med skovvis förlöpande MS. Diroxymelfumarat ger färre gastrointestinala biverkningar än dimetylfumarat.

Dosering **Startdos med**
enterokapslar 231 mg x 2 första veckan och därefter 462 mg x 2. Tas med eller utan mat. Vid besvärande flush eller gastrointestinal biverkan kan dosen tillfälligt sänkas till 231 mg x 2 men den rekommenderade dosen 462 mg x 2 bör uppnås inom 1 månad.

Bakgrund

Diroximelfumarats verkningsmekanism är inte till fullo känd. I likhet med dimetylfumarat verkar diroximelfumarat genom den aktiva metaboliten monometyl fumarat som aktiverar transkriptionsfaktorn Nrf2 som i prekliniska studier förefaller kunna mediera både inflammationshämmande och neuroprotektiva effekter (1). Den lägre risken för gastrointestinala biverkningar betingas av att diroximelfumarat vid metabolisering ger lägre koncentration av metanol i tunntarmen än dimetylfumarat.

För ytterligare information om bakgrund och klinisk effekt var god se rekommendation för dimetylfumarat.

Biverkningar

Dimetylfumarat ger i hög andel av patienterna flush och gastrointestinala biverkningar. I en randomiserad fas 3 studie (EVOLVE-MS-2) undersöktes den gastrointestinala tolerabiliteten hos 505 patienter med RRMS över 6 veckor (2). Patienterna randomiserades 1:1 till diroximelfumarat 462 mg x 2 (n=232) eller dimetylfumarat 240 mg x 2 (n=251).

Gastrointestinala biverkningar rapporterades av 34,8% i diroximelfumarat-armen jämfört med 49,0% av de med dimetylfumarat ($p=0,0003$), med motsvarande skillnad för gastrointestinala biverkningar som skäl för avbrytande av behandling (0,8% för diroximelfumarat mot 4,8% med dimetylfumarat). Även avseende samtliga skäl till att avbryta behandling förelåg en skillnad till fördel för diroximelfumarat (1,6% mot 5,6%). De gastrointestinala biverkningarna för diroximelfumarat respektive dimetylfumarat utgjordes av diarré (15,4% vs 22,3%), illamående (14,6% vs 20,7%), smärta i övre del av buken (6,7% vs 15,5%), buksmärta (6,3% vs 9,6%), smärta i nedre del av buken (5,9% vs 6,8%), och kräkningar (3,6% vs 8,8%). Flush rapporterades av 32,8% av de med diroximelfumarat och 40,6% av de med dimetylfumarat.

För ytterligare information om kontraindikation, försiktighet, graviditet och amning, interaktioner och monitorering, washout samt checklista var god se rekommendationen gällande dimetylfumarat.

Referenser

1. Linker RA, Gold R. Dimethyl fumarate for treatment of multiple sclerosis: mechanism of action, effectiveness, and side effects. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(11):394.
2. Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T, Jasinska E, Freedman MS, Lembo AJ, et al. Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs.* 2020;34(2):185-96.