



Ansvarig: Anders Svenningsson (20140606), uppdaterat av Jan Lycke (20160512, 20191119, 20200219, 20210405, 20221106)

Läkemedel: Lemtrada (alemtuzumab)

Datum för godkännande inom EU: 12/9 2013, förnyat godkännande med reviderad indikation 16/1 2020. Ytterligare information finns att läsa på <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada>

SMS rekommendation till användning: På grund av ökad risk för allvarliga biverkningar begränsas indikationen till vuxna patienter med skovvis förlöpande MS med högaktiv sjukdom där annan sjukdomsmodifierande behandling anses mindre lämplig. Som regel motiveras alemtuzumab i monoterapi som behandling av patienter som:

- uppvisar högaktiv sjukdom trots behandling med minst ett högeffektivt sjukdomsmodifierande läkemedel eller
- uppvisar snabb utveckling av svår skovvis MS med funktionsnedsättande skov och/eller MRI fynd (kontrastladdande och/eller ett flertal T2 lesioner) talande för hög sjukdomsaktivitet där annan högeffektiv behandling anses mindre lämplig

Med anledning av ovanliga men allvarliga biverkningar skall behandlingen endast ges vid mottagningar/sjukhus med intensivvård. Alemtuzumab skall inte ges till patienter med:

- Kroniska eller akuta infektioner
- Hjärt-kärl sjukdom inklusive okontrollerad hypertoni
- Ökad blödningsrisk
- Andra autoimmuna sjukdomar än MS

Dosering: Alemtuzumab ges i två behandlingscykler med ett intervall av 12 månader. Vid den första ges alemtuzumab 12 mg i.v. 1 gång dagligen under 5 dagar och vid nästa ges det under 3 dagar. Infusionen tar 4-6 timmar. För att reducera de infusionsrelaterade biverkningarna och risken för herpes simplex infektioner ges:

- Metylprednisolon 1000 mg i.v. inför de 3 första alemtuzumabinfusionerna
- Antihistamin (Loratidin) 10 mg kvällen innan behandlingsdag 1 och därefter 1 gång dagligen
- Omeprazol 20 mg kvällen innan behandlingsdag 1 och därefter 1 x 1
- Paracetamol 500 mg 1 x 3

- Aciclovir 200 mg 1 x 2 under 1 månad från första dagens alemtuzumab behandlingen.

Bakgrund

Alemtuzumab är en humaniserad monoklonal antikropp mot CD52, som uttrycks på cirkulerande lymfocyter och monocyter (1). Antikroppen orsakar inom några dagar en omfattande cytolys av fr.a. B- och T- celler som når sina lägsta nivåer 1 månad efter terapistart (1). Vid nybildning av dessa cellpopulationer sker ett skifte mot ökat antal regulatoriska och minnes celler. B-celler återbildas vanligen inom 3 – 6 månader medan T-cellerna ofta kvarstår på låga nivåer i flera år (1).

Klinisk effekt

Alemtuzumab är studerat på skovvis MS i en fas 2 studie (2) samt två stora fas 3 studier (3, 4). I samtliga studier jämfördes alemtuzumab med interferon beta 44 ug s.c. tre gånger per vecka. I den ena fas 3 studien inkluderades tidigare obehandlade patienter med hög sjukdomsaktivitet (minst två skov de senaste två åren), och begränsad sjukdomsduration (max 5 år) (3). I den andra studien inkluderades patienter som haft minst två skov de senaste två åren varav minst ett av dem under pågående behandling med interferon beta eller glatirameracetat, och med längre sjukdomsduration (max 10 år) (4). I bägge studierna gav alemtuzumab signifikant reducerad skovfrekvensen jämfört med interferon beta (55% respektive 49%), signifikant färre lesioner på MR, och en signifikant reduktion av hjärnatrofiutvecklingen. I studien där det förelåg sjukdomsaktivitet trots första linjens behandling nådde signifikant färre alemtuzumab behandlade patienter bestående funktionsnedsättning. En orsak till att man inte hos tidigare behandlingsnaiva fann någon skillnad avseende bestående funktionsnedsättning kan vara att försämringen i interferon beta behandlade var betydligt mindre än den som var förväntad och som låg till grund för dimensioneringen av studien. Vid en långtidsuppföljning under 7 år behövde 55% av patienterna inte någon ytterligare alemtuzumab behandling (5)

Biverkningar

Behandling med alemtuzumab är förenat med infusionsrelaterade biverkningar, ökad risk för infektioner och för autoimmunitet. I säkerhetsuppföljningar från april 2019 har alemtuzumab visat sig vara orsak till akuta och sekundära autoimmuna sjukdomar som tidigare inte har uppmärksammats.

Infusionsrelaterade reaktioner är vanliga (90 % vid första behandlingscykeln), vanligtvis milda-moderata med avtagande frekvens och intensitet under andra behandlingscykeln. De vanligaste infusionsrelaterade reaktionerna är feber, frossa, huvudvärk, muskelvärk, hjärtklappning, illamående, klåda och övergående hudutslag. Allergiska reaktioner förekommer med urtikaria, obstruktiva luftvägsbesvär samt blodtrycksfall. Allvarliga allergiska reaktioner är mycket ovanliga.

Infusionsrelaterade akuta allvarliga sjukdomar inom 1-3 dagar efter infusion utgörs av ischemisk hjärtsjukdom, hjärtinfarkt, hjärnblödning, dissektion av artärer i hals och huvud, alveolära lungblödningar samt trombocytopeni.

Infektionsrisken är ökad fr.a. första månaden efter alemtuzumab behandlingen. Övre luftvägsinfektioner, urinvägsinfektioner och herpes virus infektioner är vanligast. Infektionerna är som regel milda till moderata och <2 % av infektionerna i studierna bedömdes som allvarliga. Risken för herpesinfektioner, som är högst första månaden efter alemtuzumab behandling, reduceras genom profylaktisk aciclovir behandling. Även reaktivering av Epstein Barr Virus infektion har rapporterats. Inget fall av PML har ännu associerats med alemtuzumab behandling av MS. Oral och vaginal candidainfektion är överrepresenterat. Ökad risk för listeriainfektion föreligger vid alemtuzumab behandling. Två veckor innan infusion och minst en månad efter bör intag av rått eller bristfälligt tillagat kött, mögelost och opastöriserade mejeriprodukter undvikas.

Sekundär autoimmunitet kan utvecklas vid alemtuzumab behandling.

- Vanligast är tyroideasjukdom (ca 40%), av dessa är Grave's hypertyreos vanligast, färre får hypotyreos, och subakut thyroidit. Debut mellan 6 och 60 månader efter terapistart med max risk efter 3 år. Behandlas på endokrinologen på sedvanligt sätt.
- Idiopatisk trombocytopen pupura (ITP) kan ge ökad blödningsrisk. Uppträder i 1-2% och behandlas med steroider, IVIG och trombocytinfusioner. Störst risk ca 16 månader efter sista alemtuzumab infusionen.
- Nefropati med antiglomerulär basalmembran (anti-GBM) sjukdom och glomerulonefrit har förekommit i 0,3% av patienterna. Behandlas med sedvanlig immunsuppressiv behandling. Det har dock förekommit situationer som lett till permanent njursvikt, dialys/njurtransplantation.
- Autoimmun hepatit och hemofili A
- Hemofagocytisk lymfocytos som karaktäriseras av feber, hepatomegali och cytopeni har också rapporterats

Kontraindikationer och försiktighet

Alemtuzumab är kontraindicerad till patienter med allvarlig aktiv infektion, okontrollerad hypertoni, patienter med känd ischemisk hjärtsjukdom, tidigare hjärtinfarkt, stroke eller dissektion av hals och huvud kärl, koagulationsrubbningar eller behandlade med trombocyt hämmare eller antikoagulantia eller annan autoimmun sjukdom än MS. Behandlingen skall inte påbörjas under aktiv eller kronisk infektion. Överväg om risk finns för aktiv eller inaktiv tuberkulos. Årlig HPV screening rekommenderas. Försiktighet före alemtuzumab behandling vid positiv hepatitinfektion (HBV och/eller HCV). Vaccinationer inklusive mot VZV vid negativ serologisk test, bör genomföras minst 6 veckor innan alemtuzumab behandling.

Graviditet och amning

IgG kan passera placenta. Säkra preventivmedel rekommenderas upp till 4 månader efter sista alemtuzumab infusionen. Fertiliteten påverkas inte hos något av könen och inte heller spermatogenesis hos män. Tyroideasjukdom innebär särskilda risker för fostret under graviditeten. Det är okänt om alemtuzumab passerar över till bröstmjölk. Amning bör inte ske upp till 4 månader efter sista infusionen av alemtuzumab.

Interaktioner med andra läkemedel

Inga kända

Monitorering (se checklista)

Noggrann information om risker och minst 48 månaders uppföljning efter sista alemtuzumabinfusionen. Inför alemtuzumab behandling skall patienten kontrollera blodtryck, genomgå EKG, fullständigt blodstatus, leverstatus, TSH, fritt T4, S-kreatinin, urinsticka, VZV serologi, HIV, HBV, HCV samt vid behov undersökning om HPV och tuberkulos infektion föreligger. Provtagning sker från blod och urin en gång/månad under 48 månader efter sista alemtuzumab infusionen. Den täta provtagningen av blodstatus, S-kreatinin, leverenzym, tyroideastatus och urinsticka (se checklista) är fr.a. till för att upptäcka eventuella autoimmuna komplikationer så snabbt som möjligt och därmed möjliggöra effektiv behandling av dessa.

Vaccinationer: Tillfredställande vaccinsvar förväntas vid vaccination minst 3 månader efter senaste alemtuzumab infusionen. I övrigt var god se ”Rekommendationer gällande vaccination vid MS” på SMSS hemsida.

Wash-out

Byte till alemtuzumab:

- Ingen wash out krävs vid tidigare interferon beta, glatirameracetat, dimetylfumarat eller rituximab behandling. Forserad elimination med kolestyramin eller aktivt kol rekommenderas vid tidigare teriflunomid behandling
- Wash-out under 2 månader vid tidigare fingolimod behandlingen då denna ger en potentiell risk för att autoreaktiva lymfocyter kan undgå cytolysen av alemtuzumab behandlingen. Vid tidigare fingolimod behandling rekommenderas att lymfocytopenin normaliserats alternativt att tillfällig övergång till annan sjukdomsmodifierande behandling (vanligtvis natalizumab) görs tills normalisering skett av lymfocyt nivåerna. Risk för rebound fenomen föreligger vid långvarig wash-out efter fingolimod behandling.
- Wash-out 2-3 månader vid tidigare natalizumab behandling. Vid föregående natalizumab behandling och JC virus ak positivetet skall MRI undersökning genomföras innan bytet och 3 månader efter bytet för att utesluta subklinisk PML.

Byte från alemtuzumab: Ingen wash out krävs förutsatt att blodstatus, leverstatus, tyroidea och njurstatus har acceptabla nivåer.

Referenser:

1. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2015;16(7):16414-39.
2. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *The New England journal of medicine.* 2008;359(17):1786-801.
3. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-

remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819-28.

4. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829-39.

5. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(2):208-15.