



Ansvarig: Jan Lycke (20151028), uppdaterat av Jan Lycke (20160512, 20181101, 20191127, och 20221106)

Läkemedel: Dimetylfumarat (Tecfidera och som generika)

Datum för godkännande inom EU: 30/1 2014

SMS rekommendation till användning: Vuxna med skovvis MS.

Dosering: Startdos med enterokapslar 120 mg x 2 första veckan och därefter 240 mg x 2. För att minska risken för biverkningar tas kapslarna i samband med eller efter mat. Långsammare upptitrering under 3 veckor med 1 kapsel/vecka kan möjligtvis minska biverkningsrisken ytterligare. Uppträder svårare ansiktsrodnad (flush) eller gastrointestinala besvär kan långsammare upptitrering upp till 6 veckor göras eller återgång till den lägre dosen för att inom en månad höja dosen ånyo.

Bakgrund: Dimetylfumarats verkningsmekanism är inte till fullo känd. Dimetylfumarat aktiverar transkriptionsfaktorn Nrf2, vilket leder till ökat uttryck av ett flertal proteiner involverade i skydd mot oxidativ stress. Därmed finns möjlighet att uppnå både inflammationshämmande och neuroprotektiva effekter(1).

Dimetylesterfumarat och salter av etylhydrogenfumarat godkändes 1994 i Tyskland för per oral behandling av psoriasis och har sedan dess använts under produktnamnet Fumaderm.

Endast dimetylfumarat ingår i Tecfidera. Dimetylfumarat elimineras huvudsakligen som CO₂ via utandningen (60%), i mindre utsträckning via njurar (15%) och fekal eliminering (1%). Halveringstiden för monometylfumarat är kort (1 timma) och läkemedlet är fullständigt eliminerat 24 tim efter sista dos.

Klinisk effekt: Peroralt givet dimetylfumarat har studerats vid skovvis MS (RRMS) i en 6 månaders fas II studie(2) och utvärderats i två randomiserade, placebo-kontrollerade dubbelblinda fas III studier, DEFINE(3) och CONFIRM(4). I båda fas III studierna jämfördes dimetylfumarat i dosering 240 mg två respektive tre gånger dagligen mot placebo. Studierna omfattade cirka 1200 respektive 1400 patienter och pågick under två års tid. I såväl DEFINE som CONFIRM gav dimetylfumarat i tvådos och i tredos, var och en jämförda mot placebo, en omkring 50 procentig reduktion av

årlig skovfrekvens och signifikant färre nya MS lesioner. I CONFIRM studien randomiserades patienter även till en fjärde (öppen) behandlingsarm med subkutan injektion av glatirameracetat 20 mg en gång dagligen. Jämfört med denna referensbehandling synes dimetylfumarat vara minst lika effektiv. I DEFINE studien sågs även en minskning av sjukdomsprogressionen med 38%, mätt som kvarstående försämring av Expanded Disability Status Scale (EDSS) under minst 12 veckors uppföljning. I CONFIRM studien förelåg ingen signifikant effekt på sjukdomsprogressionen. Övertygande effekter sågs med dimetylfumarat på flertalet MRT mått. I ENDORSE studien, en 13 års långtids uppföljning av patienter från DEFINE och CONFIRM studierna, sågs en bibehållen effekt och säkerhet med dimetylfumarat(5). Årlig skovfrekvens var 0.143 (CI 0,120-0,169) och avsaknad av bekräftad 6 månaders EDSS försämring fanns i 72% av de kontinuerligt DMF behandlade. Man såg inga nya biverkningar och ingen ökad risk för allvarliga infektioner eller maligniteter. I 14% av patienterna avslutades DMF behandlingen under observationstiden.

Skilarence (dimetylfumarat för psoriasis): Då demetylfumarat finns som generika saknas anledning att förskriva Skilarence. Detta läkemedel har tidigare förskrivits i mindre omfattning till patienter med MS av kostnadsskäl.

Biverkningar: I 20-30% av patienterna uppträder flush och gastrointestinala besvär (illamående, buksmärta, diarré) under den första behandlingsmånaden, för att sedan sjunka till låga nivåer (< 5 %). Uppträder hudrodnad kan denna kuperas genom ASA, ibuprofen eller annat kortverkande NSAID preparat som intas 30 min innan dimetylfumarat. Antihistamin kan i svårare fall prövas. Vid gastritliknande besvär kan omeprazol prövas och mot illamående metoklopramid. I blodprover noteras ofta lätt sänkt nivå av vita blodkroppar och stegring av transaminaser (< 3 gånger övre normalvärdet) och i ett fåtal fall proteinuri. Frekvensen allvarliga infektioner var i studierna låg och i nivå med placebo (1-2 %). Lymfocytal < 0,5 x 10⁹/L har påvisats hos 6% av dimetylfumarat-behandlade MS patienter (240 mg x 2) och långvarig lymfopeni (>2 år) har setts i <1%. Vid lymfopeni (< 0,5 x 10⁹/L) som kvarstår > 6månader skall dimetylfumarat sättas ut. Vid lymfocytal mellan 0,5 och 0,8 x 10⁹/L skall lymfocyttallet kontrolleras oftare och om inte förbättring sker skall utsättning övervägas. Ett fåtal fall av PML har rapporterats under dimetylfumarat behandling av MS (12 fall t.o.m. juli 2021, incidens 1,07/100 000 person-år med exponering av dimetylfumarat). Alla PML fall var associerade med lymfopeni (Lyons et al., MSJ_ETC 2022). Inga opportunistiska infektioner har i övrigt förekommit.

Kontraindikationer och försiktighet: Försiktighet skall iakttas vid svår njur- och leverdysfunktion.

Graviditet och amning: Inga teratogena effekter har observerats, men den kliniska erfarenheten är begränsad. Vid graviditetsönskan avslutas behandlingen. Tiden innan försök till konception kan sannolikt begränsas till en vecka. Dimetylfumarat skall inte ges under amning.

Interaktioner: Inga kända interaktioner har rapporterats med andra läkemedel. Intag av stora mängder alkohol kan lösa upp dimetylfumarat snabbare och leda till ökad frekvens av gastrointestinala biverkningar

Monitorering: se checklista. Provtagning med differentialräkning, kreatinin, ASAT, ALAT innan behandling, därefter var 3:e månad. Efter 12 månaders behandling sker som regel inte någon ytterligare sänkning av lymfocytnivån. Har patienten utvecklat uttalad lymfopeni ($< 0,5 \times 10^9/L$) skall lymfocyttallet följas mer frekvent och vid kvarstående lymfopeni efter >6 månader skall dimetylfumarat sättas ut då PML risken sannolikt då är ökad.

Vaccination: Tillfredställande vaccinsvar förväntas. I övrigt var god se "Rekommendationer gällande vaccination vid MS" på SMSS hemsida.

Wash-out: Byte till dimetylfumarat

Ingen wash out krävs vid föregående behandling med interferon beta, glatirameracetat, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab eller rituximab. Undantag gäller patienter med uttalad lymfopeni. Sedvanliga rutiner gäller för att minimera PML-risken vid byte från natalizumab hos JC virus ak positiva patienter. MRT rekommenderas innan bytet och 3 månader efter bytet. Vid byte från teriflunomid rekommenderas forcerad elimination med kolestyramin alternativt aktivt kol med efterföljande kontroll av teriflunomid-koncentrationen ($<0,02$ mg/L). Vid byte från fingolimod och teriflunomid skall den potentiellt teratogena effekten av dessa preparat uppmärksammas. Noggrann antikonception för fertila kvinnor skall ske minst 2 månader efter avslutad fingolimod respektive minst 2 år efter avslutad teriflunomid behandling (utan forcerad elimination) eller tills teriflunomid-nivåer $<0,02$ mg/L uppnåtts.

Byte från dimetylfumarat : Som Som regel krävs ingen wash out. Vid uttalad lymfopeni kan emellertid normalisering av lymfocyttalen inväntas innan ny behandling påbörjas. Denna fördröjning av terapibyte görs av säkerhetsskäl och riskerna med att senarelägga bytet till annan sjukdomsmodifierande terapi får värderas i det enskilda fallet.

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. Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, Limmroth V, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet.* 2008;372(9648):1463-72.
3. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1098-107.
4. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1087-97.

5. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Fox RJ, Kappos L, Mokliatchouk O, et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler.* 2022;28(5):801-16.