



Ansvarig till dokumentet: Fredrik Piehl (20151028), uppdaterat av Fredrik Piehl (20241121)

Läkemedel: fingolimod (Gilenya, samt generiska alternativ)

Datum för godkännande inom EU: 17/3 2011, inom högkostnadsskyddet den 26/8 2011

SMSS rekommendation till användning: Vuxna och barn från 10 år med skovvis förlöpande MS med måttlig till hög sjukdomsaktivitet.

Dosering: kapsel 0.5 mg (0.25 mg om kroppsvikt ≤ 40 kg) en gång dagligen med eller utan mat. Första dos ges på vårdavdelning eller mottagning med möjlighet att övervaka BT, puls och till kontinuerlig EKG övervakning under 6 timmar. Första fingolimod dos ger bradykardi som vanligtvis är lindrig och som störst efter 4-6 timmar efter dosintag. Övervakningen skall fortsätta tills bradykardin vänder, vilket vanligtvis sker inom 6 timmar.

Bakgrund: Den aktiva substansen fingolimod modulerar signalering via sfingosin-1-fosfat (S1P) receptorer (1). Den kliniska effekten vid behandling av MS knyts ffa till S1P1 receptor-medierad rekrytering av aktiverade lymfocyter från lymfoid vävnad/lymfkörtlar, men möjligen kan vissa neuroregenerativa effekter medieras via andra S1P receptorer. Typiska biverkningar av fingolimod, så som bradykardi och bronkkonstriktion, kan också knytas till effekter medierade via S1P receptorer i hjärta respektive luftrör. Behandlingen leder till en kraftig sänkning av cirkulerande lymfocytal (lymfopeni), vilket kräver regelbunden monitorering (se checklista på denna hemsida).

Klinisk effekt: Effekten av fingolimod vid behandling av skovformad MS (RRMS) har studerats i fyra större kliniska studier på vuxna; två placebokontrollerade 2-åriga fas III studier (Freedoms I och II), en 1-årig jämförande studie mot interferon-beta1a (Transforms) [1] [2] [3] och en senare 1-årig studie som jämförde dosen 0,5 och 0,25 mg fingolimod mot glatiramer acetat (GA) [4]. Därutöver har fingolimodbehandling på barn gjorts i en 2-årig jämförande studie mot interferon-beta1a (Paradigms) [5]. Sammanfattningsvis uppvisar fingolimod en signifikant minskning av skovfrekvens jämfört med både placebo och interferon. I Freedoms I randomiserades 1272 patienter till placebo, 0,5 eller 1,25 mg fingolimod. För 0,5 mg dosen minskade den årliga skovfrekvensen med 55% mot placebo och hazard ratio för 3 månaders bestående funktionsnedsättning var 0,70. I Freedoms II randomiserades 1083 patienter till placebo, 0,5 eller 1,25 mg fingolimod, där patienterna med den högre dosen bytte till 0,5 mg under studiens gång. För 0,5 mg dosen minskade den årliga skovfrekvensen med 48% mot placebo, medan hazard ratio för 3 månaders bestående funktionsnedsättning inte var signifikant. I Transforms randomiserades 969 patienter till interferon beta1a i.m., 0,5 eller 1,25 mg fingolimod. För 0,5 mg dosen minskade den årliga skovfrekvensen med 39% jämfört mot interferon, medan hazard ratio för 3 månaders bestående funktionsnedsättning inte var signifikant. I jämförelsen av doserna 0,5 och 0,25 mg fingolimod gav den högre dosen en signifikant sänkt årlig skovfrekvens mot GA, medan skillnaden mellan 0,25 mg och GA inte var signifikant. I en undersökning avseende

behandlingsutfall i den svenska IMSE-kohorten uppvisade fingolimod och natalizumab likvärdigt utfall avseende risken för behandlingsavslut ("drug survival") över 12 månader i gruppen behandlingsnaiva eller med byte från injektionspreparat [6]. Däremot avslutade signifikant fler patienter behandling med fingolimod vid byte från natalizumab. Den främsta orsaken var biverkningar, men även en förhöjd risk för bristande effekt förelåg. Generellt var risken för att avbryta behandlingen lägre hos män. I en jämförelse mellan byte till fingolimod eller rituximab efter natalizumab hos individer med positiv JC-serologi, var frekvensen biverkningar och skov högre i det förstnämnda gruppen [7]. I en pediatrik MS population randomiserades barn i åldern 10-17 år (medel 15.3 år) till fingolimod 0.5 mg/dag (0.25 mg/dag om kroppsvikt \leq 40 kg) eller intramuskulärt interferon beta-1a 30 μ g/vecka under upp till 2 år [5]. Det primära utfallsmåttet var årlig skovfrekvens, där denna låg på 0.12 med fingolimod och 0.67 med interferon ($p < 0.001$). Även flera sekundära utfallsmått, inkluderande MR, var till fördel för fingolimod. Studien ledde till att fingolimod godkändes för behandling av pediatrika patienter med MS över 10 år med samma indikationstext som för vuxna patienter (svikt på förstahandsbehandling, eller för behandlingsnaiva patienter med hög sjukdomsaktivitet).

Biverkningar: Fingolimod påverkar immunsystemet vilket medför viss ökad risk för opportunistiska infektioner, bl a har ett tiotal fall av PML rapporterats samt ett fåtal dödsfall till följd av herpesencefalit, kryptokock-meningit och disseminerad varicella. Post-marketingstudier har dock inte indikerat en generellt ökad risk för VZV reaktivering, men i svenska registerlänkningstudier associerades behandling med fingolimod till ökad frekvens av herpes-infektioner och användning av herpesläkemedel [8]. Fingolimod minskar också det cellulära och humoral svaret på vaccinationer, men det förelåg inte någon påvisbar ökad risk för ett allvarigare förlopp vid COVID-19 [9]. Fastställande av VZV immunstatus rekommenderas innan start av behandling och vid seronegativitet föreligger behov av vaccination. Fingolimod kan även öka risken för human papillomvirus-infektion, inklusive papillom, dysplasi och vårtor. Någon indikation på ökad risk för cervix dysplasier kunde dock inte hittas i en svensk studie [10]. Därutöver kan det föreligga ökad infektionsrisk vid kombinationsbehandling med andra immundämpande läkemedel så som kortikosteroider [11]. I registreringsstudierna förelåg en ökad risk för pneumonier, men risken för svårare infektioner med fingolimod är endast marginellt ökad jämfört med interferoner [8]. Vid lymfocytal $< 0,2 \times 10^9/l$ ska behandlingen tillfälligt seponeras eftersom det saknas data för hur infektionsrisken kan påverkas vid uttalad fingolimodorsakad lymfopeni. Makulaödem förekommer hos 0,5%, vanligen inom 3-4 månader från insättning. Risken är påtagligt ökad hos patienter med diabetes och de med tidigare uveiter. Förhöjda leverenzym (ASAT, ALAT) är relativt vanligt, men endast 1,8% hade ökning > 5 ggr övre normalgränsen, vilket ska föranleda utsättning. Fall av allvarlig leverpåverkan uppträder vanligtvis vid behandlingsstart, men kan mer sällsynt uppträda också efter en längre tids behandling. Monitorering av leverprover ska därför göras så länge behandlingen fortgår. Fingolimod kan leda till förhöjning av blodtrycket. Ett fåtal fall av posterioert reversibelt encefalopati syndrom (PRES) har rapporterats. Behandlingen ska då sättas ut. En möjlig ökning av risken för vissa kutana maligniteter och lymfom har framkommit i sammanställningar av post-marketing data.

Kontraindikationer och försiktighet: Första fingolimod dos sker bradykardi och en ökad risk för bradyarytmier. Därför skall inte fingolimod användas till patienter med känd sinoatrialt block, upprepade synkope, tidigare hjärtstillestånd eller hos patienter med betydande QT-förlängning (QTc > 470 ms (kvinnor), > 460 ms (flickor), > 450 ms (pojkar och män), hypertoni eller svår sömnapné. Behandling ska inte heller ges till de med allvarliga hjärtarytmier som kräver behandling med antiarytmika eller vid annan svår kardiell hjärtsjukdom (nylig hjärinfarkt, instabil angina, nydebuterad eller svår hjärtsvikt). Andra kontraindikationer utgörs av känt immunbristsyndrom, nedsatt immunförsvar (också sekundärt till pågående eller tidigare immunhämmande behandling), svåra aktiva infektioner (hepatit, TBC), känd aktiv malignitet (undantaget basalcellcancer), gravt

nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C), graviditet och amning samt kvinnor utan säker preventivmetod, samt exponering för levande försvagade vacciner, och överkänslighet mot fingolimod. Patienter med diabetes och tidigare uveiter ska genomgå ögonundersökning innan fingolimodstart och därefter regelbundet pga ökad benägenhet att utveckla makulaödem.

Graviditet och amning: Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter, inkluderande organdefekter. Uppföljning av graviditetsutfall i det kliniska prövningsprogrammet och efter marknads godkännandet har indikerat en möjlig risk för teratogena effekter och kvinnor i fertil ålder som behandlas med Gilenya ska använda säkra preventivmetoder under och minst 2 månader efter avslutad behandling [12] [13]. I djur har fingolimod ökat koncentration i bröstmjolk och behandling under amning är därför kontraindicerad.

Interaktioner: Fingolimod metaboliseras främst av CYP4F2, men till del också CYP3A3. Ketokonazol kan öka fingolimodkoncentrationen genom hämning av CYP4F2 (försiktighet även vid andra CYP4F2 hämmare, t ex vissa proteashämmare, antimykotika, vissa makrolider). Omvänt kan CYP3A3 inducerare minska fingolimodkoncentrationen (**karbamazepin**, rifampicin, fenobarbital, **fenytoin**, efavirenz, **Johannesört**). Fingolimod förväntas inte påverka koncentrationen av preventivmedel.

Monitorering: se checklista.

Wash-out vid byte från fingolimod: Fingolimod har en lång halveringstid (6-9 dagar), vilket gör att effekten med låga lymfocytter kan kvarstå upp mot 2 månader efter avslutad behandling. Observera också att detta innebär att kvinnor i fertil ålder har behov av adekvat antikonception minst 2 månader efter avslutad fingolimodbehandling. Vid byte från fingolimod till annat preparat får risken för uppblossande sjukdom vägas mot risken för alltför kraftig immunsuppression. Av olika MS läkemedel så anses risken för rebound vid utsättning vara störst för natalizumab, följt av fingolimod [14]. Vid bristande effekt bör wash-out tiden minimeras eller helt utebli, medan en längre wash-out på 4-6 veckor kan vara acceptabel vid byte pga biverkningar. Kliniskt empiriska observationer indikerar att byte från fingolimod till alemtuzumab eller anti-CD20-behandlingar kan medföra risk för sjukdoms genombrott, möjligen orsakat av att kvardröjande fingolimod-effekt medför försämrad elimination av lymfocyter. En norsk registerstudie fann dock att risken för skov är större vid byte från fingolimod till cladribin än till rituximab [15]. Idag är byte från fingolimod till rituximab sannolikt vanligast i Sverige, och specifikt för detta byte ges följande rekommendation:

Alternativ 1; rituximab 500 mg 2-4 veckor efter sista fingolimod dos, ny dos rituximab 500 mg ca 4-8 veckor efter första dos.

Alternativ 2; tillfällig brygga med natalizumab under 2-4 månader, innan byte till rituximab. Då behöver denna dos inte upprepas, men vanligen ges 1000 mg som första dos. Tiden på natalizumab kan utnyttjas för att genomföra relevanta vaccinationer och då eventuellt förlängas.

Wash-out vid byte till fingolimod: Ingen vid byte från interferon beta, glatirameracetat, dimetylfumarat. Individuella överväganden får göras om det skulle bli aktuellt med byte från alemtuzumab och rituximab. Sedvanliga rutiner gäller för att minimera PML risken vid byte från natalizumab hos JC virus ak positiva patienter. MRI 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).

1. Kappos, L., et al., *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(5): p. 387-401.
2. Calabresi, P.A., et al., *Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Neurol, 2014. **13**(6): p. 545-56.

3. Cohen, J.A., et al., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(5): p. 402-15.
4. Cree, B.A.C., et al., *Efficacy and Safety of 2 Fingolimod Doses vs Glatiramer Acetate for the Treatment of Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Neurol, 2020.
5. Chitnis, T., et al., *Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis*. N Engl J Med, 2018. **379**(11): p. 1017-1027.
6. Frisell, T., et al., *Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis*. Mult Scler, 2016. **22**(1): p. 85-93.
7. Alping, P., et al., *Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients*. Ann Neurol, 2016.
8. Luna, G., et al., *Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies*. JAMA Neurol, 2020. **77**(2): p. 184-191.
9. Longinetti, E., et al., *COVID-19 clinical outcomes and DMT of MS patients and population-based controls*. Ann Clin Transl Neurol, 2022. **9**(9): p. 1449-1458.
10. Alping, P., et al., *Cancer Risk for Fingolimod, Natalizumab, and Rituximab in Multiple Sclerosis Patients*. Ann Neurol, 2020. **87**(5): p. 688-699.
11. Arvin, A.M., et al., *Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management*. JAMA Neurol, 2015. **72**(1): p. 31-9.
12. Karlsson, G., et al., *Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis*. Neurology, 2014. **82**(8): p. 674-80.
13. Geissbuhler, Y., et al., *Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure*. Ther Adv Neurol Disord, 2018. **11**: p. 1756286418804760.
14. Barry, B., et al., *Fingolimod Rebound: A Review of the Clinical Experience and Management Considerations*. Neurol Ther, 2019. **8**(2): p. 241-250.
15. Nygaard, G.O., et al., *Risk of fingolimod rebound after switching to cladribine or rituximab in multiple sclerosis*. Mult Scler Relat Disord, 2022. **62**: p. 103812.