



Ansvarig för dokumentet: Joakim Hambreus (20160513), Petra Nilsson (20191027, 20200926, 20221109, reviderat 20241013)

Läkemedel: Glatirameracetat (Copaxone R)

Datum för godkännande:

För dosen 20mg x 1 : 2001 (skovvis MS) och 2009 (CIS). För dosen 40mg tre ggr/vecka 2014

SMS rekommendation till användning:

Skovvist förlöpande MS med låg sjukdomsaktivitet där högeffektiv och/eller immunosuppressiv behandling inte bedöms lämplig. Lindrig MS inför och under graviditet och amning. Vid samsjuklighet där indikation finns av immunosuppressiv behandling som saknar evidens för effekt på MS.

TLV har inkluderat behandlingen i högkostnadsskyddet, men begränsat subventionen till patienter som inte uppnått behandlingsmålen med interferon beta-preparat, eller när behandling med interferon beta-preparat inte är ett lämpligt alternativ.

Dosering:

Subcutant antingen 20mg dagligen eller 40mg 3 ggr per vecka.

Bakgrund:

Glatirameracetat (GA) är en blandning av fyra aminosyror som slumpvis bildar peptider med likheter till basiskt myelin protein. Verkningsmekanismen vid behandling av MS är inte fullständigt klarlagd. Den dominerande hypotesen är att GA åstadkommer immunomodulation via aktivering av TH2-celler vilka vid re-aktivering i CNS frisätter cytokiner med anti-inflammatorisk effekt.

Klinisk effekt:

GA 20mg per dag har visat en minskad risk för skov med ca 30 % jämfört med placebo vid skovvis MS (1) och CIS (2) och har visat sig ha jämförbara effekter med interferonbehandling (3,4), men har inte visat effekt på primär progressiv MS (5). GA 40mg per dag tre gånger per vecka har visat likvärdig effekt som 20 mg dagligen (6). Antalet nya kontrastladdande plaques minskar med ca en tredjedel jämfört med placebo (7). MS-lesionsutvecklingen

förändras genom reduktion av utveckling av "svarta hål" (lågsignalerande förändringar på T1-viktade bilder) (8) En metaanalys av 14 studier med sammanlagt drygt 13 000 patienter med skovvist förlöpande MS med antingen glatirameracetat- eller interferon beta behandling visade på 51% reduktion för utveckling av EDSS 6 (9). I en populationsbaserad observationsstudie i Canada på knappt 36 000 patienter med nästan 90 000 uppföljningspatientår fann man med första generationens behandling 26% lägre mortalitet än om patienten inte haft någon immunmodulerande behandling (10).

Biverkningar:

Vanligaste biverkningarna är 1) injektionsrelaterade hudreaktioner (60-70%) med lokal smärta, rodnad, svullnad, på sikt fettvävsdestruktion och hudförhårdnader i stickområdet. Hos ca 30% av patienterna uppträder någon gång en 2) postinjektionsreaktion med kortvarigt tryck över bröstet, andfåddhet och hjärtklappning, men denna är inte förenad med kardiovaskulär sjuklighet. Den svenska studien visade att förekomsten av infektioner är lägst vid behandling med interferon beta och glatirameracetat (11)

Kontraindikationer och försiktighet:

Frånsett allergi mot preparatet inga absoluta kontraindikationer.

Graviditet och amning:

I två studier med 423 respektive 246 patienter som exponerats för GA noterades ingen påverkan på födelsevikt, spontanabort eller missbildningsfrekvens (12,13). GA skall inte initieras under pågående graviditet. Beroende på kvinnans sjukdomsaktivitet kan man överväga att fortsätta GA behandling fram till dess att graviditeten är verifierad och om det bedöms angeläget även fortsätta behandlingen under graviditeten. Data beträffande utsöndring av glatirameracetat och dess metaboliter i modersmjölk saknas, men glatirameracetat är en stor molekyl och går sannolikt inte nämnvärt över i bröstmjölken och dessutom är oral absorption dålig. En registerstudie med bland annat 34 kvinnor som injicerats med glatirameracetat under amning visade ingen negativ effekt på barnen och modern kan amma sitt barn under pågående glatirameracetatbehandling (14,15). 60 barn till 58 kvinnor ammade under glatirameracetatbehandling och följdes upp till 18 månader och inga negativa effekter observerades hos barnen (16).

Vaccination:

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

Interaktioner:

Inga kända interaktioner.

Monitorering:

Se checklista. Ingen blodprovstagning är indicerad.

Washout:

Ingen washout är nödvändig vid byte från GA.

Referenser:

1. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study group. *Neurology*. 1995;45:1268-76.
2. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patient with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet*. 2009;374:1503-11.
3. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet Neurology*. 2009;8:889-97.
4. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis /the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease (REGARD) study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *The Lancet Neurology*. 2008;7:903-14.
5. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007;61:14-24.
6. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73:705-13.
7. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging—measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. *Ann Neurol*. 2001 Mar;49(3):290-297.
8. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into “black holes”. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, et al; European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Neurology* 2001 Aug 28;57(4):731-33.
9. Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta- analysis. Signori A, Gallo F, Bovis F, et al. *Mult Scler Relat Disord* 2016 Mar;6:57-63.
10. Shin Ng H, Zhu F, Kingwell E, et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis and association with survival. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;9:e200005
11. Luna G, Alping P, Burman J, et al. Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, natalizumab, rituximab and injectable therapies. *JAMA Neurology* 2020 Feb;77(2):184-191.
12. Pregnancy and Fetal Outcomes After Glatiramer Acetate Exposure in Patients With multiple Sclerosis *BMC Neurol*. 2012;12(124).
13. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. *Mult Scler*. 2016 May; 22(6):810-6.
14. Safety of potential breast milk exposure o IFN-beta or glatiramer acetate. Ciplea AI,

Langer-Gould A, Stahl A, et al. *Neurol, Neuroimmunol, Neuroinflamm* 2020;7:e757.

15. FASS

16. Ciplea AI, Kurzeja A, Thiel S, et al. Eighteen-month safety analysis of offspring breastfed by mothers receiving glatiramer acetate therapy for relapsing multiple sclerosis - COBRA study. *Multiple Sclerosis* 2022;28(10):1641-1650.