

Svenska MS-sällskapet rekommendationer för behandling av skovvis multipel skleros hos vuxna

– kommentarer och förslag till modifieringar av Socialstyrelsens nationella riktlinjer för MS behandling

Socialstyrelsens uppdaterade nationella riktlinjer för MS publicerades 2022-11-18. Svenska MS-sällskapetets läkemedelsutskott (SMSSL) bedömer att prioriteringar i riktlinjerna i vissa fall behöver modifieras. Vi vill med dessa rekommendationer bättre belysa de överväganden som bör göras vid MS behandling och tar övergripande upp rådande behandlingsprinciper och behandlingsstrategier, nyanserar de risker och problem som kan vara associerade med behandlingar och lämnar utrymme för individualiserad läkemedelsbehandling för att tillgodose patientens önskemål och intressen.

Socialstyrelsens nationella prioriteringar av MS-behandling avviker avsevärt från de europeiska (*European Committee for Research and Treatment of Multiple Sclerosis,ECTRIMS* och *European Academy of Neurology, EAN*) och nordamerikanska (*American Academy of Neurology (AAN)*) riktlinjerna (1, 2). Detta kan till viss del bero på att anti-CD20-behandling med rituximab alltmer kommit att dominera MS behandling i Sverige. Detta trots att rituximab inte har godkänts för skovvis MS utan används off-label. Behandlingen har visat sig effektiv och hälsoekonomiskt fördelaktig men är behäftad med vissa risker och problem. I flera svenska observationsstudier och i en nyligen publicerad randomiserad fas 3-studie har detta vetenskapligt kunnat belysas (3-8).

Det primära syftet med Socialstyrelsens nationella riktlinjer för MS är att utgöra prioriteringsstöd till beslutsfattare och chefer. Den nya versionen ersätter riktlinjerna från 2016. Exempel på prioriteringar som riktlinjerna skall användas till är att fördela resurser, ändra arbetssätt eller organisation och att ta fram vårdprogram. Prioriteringar rangordnas från 1–10 där 1–4 innebär att åtgärden/behandlingen **bör**, **5–7 kan**, och 8–10 i **undantagsfall kan** användas. Prioriteringen baseras på åtgärdens/behandlingens nytta, risk och kostnadseffektivitet. Därutöver kan prioriteringen av åtgärden/behandlingen vara att den endast skall användas inom ramen för forskning och utveckling (FoU) eller att den inte skall utföras alls (icke-göra).

SMSSL kommentar: individuella överväganden är avgörande för all läkemedelsbehandling. Förutom läkemedlets effekt, biverkningar/risker samt hälsoekonomiska aspekter bör faktorer som ålder, samsjuklighet, läkemedlets administration, personliga och sociala omständigheter vägas in. Socialstyrelsens prioriteringar av olika sjukdomsmodifierande

läkemedelsbehandlingar vid MS tar i alltför liten grad hänsyn till dessa. Därmed minskar den kliniska nyttan av de nationella riktlinjerna för individualiserad MS behandling (9-11).

Behandlingsprinciper

Under senare år har det vetenskapliga stödet stärkts för att tidig behandling av skovvis MS minskar sjukdomsaktiviteten, förbättrar prognosen och minskar risken att utveckla funktionsförluster (12, 13). Studier visar även att tidig effektiv behandling ger bättre effekt på sjukdomsförlopp och prognos än att starta med mindre effektiv behandling och byta till effektivare behandling vid tecken på sjukdomsgenombrott (eskalerande behandlingsstrategi) (13).

Rekommendation: Starta snarast med sjukdomsmodifierande behandling efter sjukdomsdebut av kliniskt isolerat syndrom (CIS) förutsatt att MRI och cerebrospinalvätska inger hög misstanke om MS, skovvis MS eller tecken på inflammatoriskt aktivt radiologiskt isolerat syndrom (RIS) (MRI visar flera T2-lesioner samt en eller flera kontrastuppladdande lesioner, alternativt ses vid upprepad MRI tecken på ny aktivitet).

Om inte medicinska hinder föreligger rekommenderas start med sjukdomsmodifierande behandling som bedöms ha minst måttlig, helst hög effekt (se nedan).

Behandlingsstrategi

Det har under åren utkristalliserats tre behandlingsstrategier.

1. **Eskalerande behandlingsstrategi:** start med sjukdomsmodifierande behandling med låg till måttlig effekt och vid tecken till sjukdomsgenombrott byte till effektivare läkemedelsbehandling
2. Inled behandlingen med minst måttlig, helst **högeffektiv behandling**. Byt till annan effektivare behandling vid sjukdomsgenombrott.
3. Starta behandlingen med immunologisk induktion eller **rekonstitutionsterapi**. Efter en till flera kortvariga behandlingsomgångar på 1–5 dagar erhålls långvarig hämning av sjukdomsaktiviteten. Till dessa behandlingar räknas autolog hematopoetisk stamcellsterapi (aHSCT), alemtuzumab och kladribinbehandling. Vid sjukdomsgenombrott förnyas behandlingen (alemtuzumab, kladribin) alternativt byts mot annan högeffektiv sjukdomsmodifierande behandling

Rekommendation: Gör individuella överväganden. I de flesta fall förordas behandling enligt alternativ 2 eller 3.

Bedömning av sjukdomsmodifierande behandlingars effekt på inflammatorisk sjukdomsaktivitet

Vid en sammanvägning av ett stort antal randomiserade kontrollerade behandlingsstudier bedömer läkemedelsutskottet för svenska MS Sällskapet att följande behandlingar har:

lägre effekt: interferon beta, glatirameracetat, teriflunomid

måttlig effekt: dimetyl- och diroximelfumarat, S1P receptormodulerare (fingolimod, ponesimod, ozanimod, siponimod), cladribin*

hög effekt: natalizumab, anti-CD20-behandling (rituximab, okrelizumab, ofatumumab), alemtuzumab, och autolog hematopoetisk stamcellsterapi

*Kladribin har inte jämförts med andra sjukdomsmodifierade läkemedel i randomiserade kontrollerade studier för skovvis MS. Effektdata och klinisk erfarenhet talar för att behandlingen har måttlig till hög effekt, sannolikt är effekten något lägre än för de högeffektiva MS läkemedlen men denna värdering saknar ännu tillräckligt vetenskapligt stöd.

Medicinska överväganden vid behandlingsstart och behandlingsbyte

Det finns ett stort antal medicinska aspekter som skall vägas in vid val av terapi. De viktigaste utgörs av:

- Värdering av klinisk sjukdomsaktivitet: svårighetsgrad av skov (sämre prognos vid multifokala och motoriska skov samt skov som lämnar restsymtom och kvarvarande funktionsförlust)
- Tidig kognitiv svikt
- MR-undersökning som visar stort antal lesioner och/eller stor lesionsvolym
- En eller flera kontrastladdande lesioner vid sjukdomsdebut eller under pågående sjukdomsmodifierande behandling
- Högt NfL (neurofilament-light) i blod eller cerebrospinalvätska.
- Högt IgM-index vid sjukdomsdebut • Högt kappaindex vid sjukdomsdebut
- Ålder
- Kvinna i fertil ålder (graviditetsönskan?)
- Förekomst av samsjuklighet (komorbiditet)
- Biverkningar och risker med behandlingen

Andra individuella överväganden vid behandlingsstart och behandlingsbyte

Patientens administrativa prioriteringar och behov av autonomi skall vägas in vid val av terapi.

- Stickrädsla (olämpligt med behandlingar som frekvent ges med subkutan eller intramuskulär injektion)
- Bristfällig följsamhet till behandlingen
- Bor i glesbygd med långa avstånd till MS-vård
- Önskar hög autonomi
- Reser mycket eller bor långa perioder på annan ort

Brist på resurser

Det kan råda bristfälliga resurser att ge immunosuppressiv behandling som kräver noggrann uppföljning av biverkningar och risker. Detta gäller:

- Intravenösa infusioner med monoklonal antikroppsbehandling (rituximab, okrelizumab)
- Kompetens att ge och följa upp avancerad immunrekonstitutionsterapi (alemtuzumab och autolog hematopoetisk stamcellsterapi)

Individuell MS-behandling

All medicinsk behandling skall ges i samråd med patienten. Detta innebär att individuella överväganden måste göras i varje enskilt fall. Det finns därför stora fördelar att kunna erbjuda flera behandlingsalternativ som bör ges vid skovvis MS (Socialstyrelsen prioritering 1–4)

Prioritet 1–4

I Socialstyrelsen uppdaterade prioriteringar har endast natalizumab (patienter som är JC-virus negativa eller har ett index <0,9) och anti CD20-behandling givits högsta prioritet. Autolog hematopoetisk stamcellsterapi har erhållit prioritet 3, medan några vanliga per orala behandlingar med S1P-receptormodulerare och dimetylfumarat har fått prioritet 4.

SMSSL kommentar: Även om Socialstyrelsen rekommenderar att samtliga av dessa sjukdomsmodifierande behandlingar bör finnas tillgängliga för MS behandling finns ingen anledning att ge lägre prioritet till de per orala behandlingarna. SMSSL rekommenderar att Socialstyrelsen bättre balanserar redovisningen av riskerna och biverkningarna mellan olika MS läkemedel. Ökad risk för hypogammaglobulinemi, svåra infektioner och bristfälligt eller uteblivet antikroppssvar efter vaccination gör att prioritet 1 för antiCD-20 behandlingarna kan ifrågasättas (6, 14-16). I ett fåtal fall (för närvarande ca 200) har autolog hematopoetisk stamcellsterapi använts vid högaktiv MS i Sverige. Detta är fortfarande en relativt exklusiv behandling av MS som endast ges vid universitets/regionsjukhus med hematologisk kompetens med erfarenhet av att behandla MS. SMSSLs bedömningen är att behandlingen bör erbjudas patienter där annan högeffektiv terapi inte haft tillfredställande effekt eller där behandlande läkare (efter noggrann information till patient om effekter och risker med autolog hematopoetisk stamcellstransplantation) bedömer att möjligheten till en långvarig, ibland livslång hämning av sjukdomsaktivitet överväger riskerna (17).

Prioritet 5–7

Sjukdomsmodifierande behandling med interferon-beta, glatirameracetat och cladribin har erhållit prioritet 6 och teriflunomid 7.

SMSSL kommentar: Den lägre prioriteten av injektionsbehandlingarna med interferon beta och glatirameracetat kan här motiveras på grund av lägre effekt och frekventa biverkningar systemiskt och/eller lokalt efter injektion. Socialstyrelsen ger lägre prioritet till cladribin på grund av risker för allvarliga biverkningar. Inget vetenskapligt stöd finns emellertid för att högre risk föreligger för maligniteter(18). Cladribin är en av immunrekonstitutionsterapierna som har relativt få biverkningar och förefaller ha låga risker. Behandlingen bör finnas som ett behandlingsalternativ. Teriflunomid tolereras vanligtvis väl och behandlingen har stor internationell spridning och ges ofta hög prioritet i rekommendationer och riktlinjer vid behandling av skovvis MS med låg till måttlig aktivitet. SMSSL bedömer att effekten är lägre än för andra per orala MS behandlingar och sannolikt jämförbar med

injektionsbehandlingarna med interferon-beta och glatirameracetat. I fall där ålder, samsjuklighet eller andra faktorer gör att annan sjukdomsmodifierande MS-behandling är mindre lämplig kan teriflunomid vara ett behandlingsalternativ.

Prioritet 8–10

Sjukdomsmodifierande behandling med alemtuzumab har fått prioritet 8 och natalizumab med JC-virusindex >0,9 i mer än 24 månader har fått prioritet 10.

SMSSL kommentar: Alemtuzumab ger i hög frekvens andra autoimmuna sjukdomar fr.a. tyreoidesjukdomar samt ger ökad risk för svåra infektioner och i ett fåtal fall även andra svåra biverkningar. Socialstyrelsens prioritering bedöms som adekvat. Fortsatt natalizumabbehandling när PML-risken ökar med behandlingduration bör bedömas som "icke-göra".

Ytterligare kommentarer och rekommendationer gällande enskilda sjukdomsmodifierande behandlingar (för detaljerade rekommendationer hänvisas till respektive läkemedels rekommendationsdokument på SMSS hemsida)

- Rebound: Natalizumab och fingolimod (gäller sannolikt inte övriga S1P-receptormodulerare) ger risk för så kallat rebound fenomen efter avslutad terapi (19-22). Detta innebär att en avsevärt förhöjd sjukdomsaktivitet kan uppträda veckor till några månader efter avslutad behandling. Annan sjukdomsmodifierande behandling bör påbörjas inom en månad efter avslutad natalizumab- eller fingolimodbehandling. Vid fingolimodbehandling finns risk för att kvarvarande autoreaktiva lymfocyter kan frigöras från lymfoid vävnad efter avslutad terapi. Vid byte till monoklonal antikroppsterapi som ges med glesa intervall (alemtuzumab, rituximab, okrelizumab) finns risk att ny sjukdomsaktivitet uppträder, sannolikt beroende på att kvarvarande autoreaktiva celler i lymfoid vävnad undgår cytolys (23).
- Graviditet: S1P-receptormodulerare och teriflunomid har sannolikt teratogen effekt varför säkra preventivmedel skall användas vid dessa terapier.
- Hypogammaglobulinemi med ökad risk för infektioner: Vid anti-CD20-behandling finns risk för utveckling av hypogammaglobulinemi och därmed ökad risk för frekventa och allvarliga infektioner. Ofatumumab har inte visat risk för att utveckla IgG-brist eller neutropeni i de pivotala läkemedelsprövningarna.
- Ökad infektionsrisk: Eftersom flertalet sjukdomsmodifierande behandlingarna av skovvis MS ger någon form av immunosuppression kan man i det enskilda fallet inte utesluta att behandlingen medför en ökad infektionsrisk (gäller inte interferon-beta och glatirameracetat). Risken är som störst de närmsta månaderna efter alemtuzumab och autolog hematopoetisk stamcellstransplantation men är också generellt ökad vid anti-CD20-behandling, ibland även hos patienter som saknar hypogammaglobulinemi.
- Bristfälligt vaccinationssvar: Vid fingolimodbehandling utvecklas vanligtvis varken antikropps- eller cellulär immunitet efter vaccination (lägre risk vid övriga mer selektiva S1P-receptormodulerare). Det bristfälliga immunsvaret gäller framför allt efter vaccination mot infektion som patienten varit oexponerad för, till exempel SARS-CoV-2 (24) men ett reducerat immunsvaret har även setts efter boostervaccination (25). Vid

anti-CD20-behandling där den cirkulerande B-cellsnivån är under detektionsgränsen erhålls som regel inte antikroppssvar vid vaccination men däremot ett T-cellssvar.

- Terapisvikt vid immunologisk rekonstitutionsterapi: Autolog hematopoetisk stamcellsterapi ger i ca 2/3 mycket långvarig hämning av sjukdomsaktivitet. Behandlingen ges inte ånyo vid terapissvikt. Annan sjukdomsmodifierande behandling bör då övervägas. Alemtuzumab ges i två behandlingsomgångar och ny 3-dagars kur kan ges vid behandlingssvikt. Observationsstudier visar att sjukdomsaktiviteten då ånyo reduceras. Kladrivin kan sannolikt också ges ånyo vid behandlingssvikt men det vetenskapliga stödet saknas ännu för att motivera en sådan kur.

2023-04-12

Läkemedelsutskottet

Svenska MS-sällskapet

Referenser:

1. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
2. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):777-88.
3. Alping P, Askling J, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Cancer Risk for Fingolimod, Natalizumab, and Rituximab in Multiple Sclerosis Patients. *Ann Neurol*. 2020;87(5):688-99.
4. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Bjorck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2016;79(6):950-8.
5. Boremalm M, Juto A, Axelsson M, Novakova L, Frisell T, Svenningsson A, et al. Natalizumab, rituximab and fingolimod as escalation therapy in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2019;26(8):1060-7.
6. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):184-91.
7. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Bjorck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 2016;87(20):2074-81.
8. Svenningsson A, Frisell T, Burman J, Salzer J, Fink K, Hallberg S, et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(8):693-703.
9. Kalincik T, Manouchehrinia A, Sobisek L, Jokubaitis V, Spelman T, Horakova D, et al. Towards personalized therapy for multiple sclerosis: prediction of individual treatment response. *Brain*. 2017;140(9):2426-43.
10. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(5):287-300.
11. Van Wijmeersch B, Hartung HP, Vermersch P, Pugliatti M, Pozzilli C, Grigoriadis N, et al. Using personalized prognosis in the treatment of relapsing multiple sclerosis: A practical guide. *Front Immunol*. 2022;13:991291.
12. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307-16.
13. Spelman T, Magyari M, Piehl F, Svenningsson A, Rasmussen PV, Kant M, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol*. 2021;78(10):1197-204.

14. Asplund Hogelin K, Ruffin N, Pin E, Hober S, Nilsson P, Starvaggi Cucuzza C, et al. B-cell repopulation dynamics and drug pharmacokinetics impact SARS-CoV-2 vaccine efficacy in anti-CD20-treated multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol.* 2022;29(11):3317-28.
15. Perriguet M, Maarouf A, Stellmann JP, Rico A, Boutiere C, Demortiere S, et al. Hypogammaglobulinemia and Infections in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;9(1).
16. Tolf A, Wiberg A, Muller M, Nazir FH, Pavlovic I, Lauren I, et al. Factors Associated With Serological Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Rituximab. *JAMA Netw Open.* 2022;5(5):e2211497.
17. Lycke J, Lenhoff S. Intensive immunosuppression followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420929467.
18. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(6):e158.
19. Framke E, Pontieri L, Bramow S, Sellebjerg F, Magyari M. Rebound of clinical disease activity after fingolimod discontinuation? A nationwide cohort study of patients in Denmark. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022.
20. Frau J, Sormani MP, Signori A, Realmuto S, Baroncini D, Annovazzi P, et al. Clinical activity after fingolimod cessation: disease reactivation or rebound? *Eur J Neurol.* 2018;25(10):1270-5.
21. Lo Re M, Capobianco M, Ragonese P, Realmuto S, Malucchi S, Berchiolla P, et al. Natalizumab Discontinuation and Treatment Strategies in Patients with Multiple Sclerosis (MS): A Retrospective Study from Two Italian MS Centers. *Neurol Ther.* 2015;4(2):147-57.
22. Roos I, Malpas C, Leray E, Casey R, Horakova D, Havrdova EK, et al. Disease Reactivation After Cessation of Disease-Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2022;99(17):e1926-e44.
23. Willis M, Pearson O, Illes Z, Sejbaek T, Nielsen C, Duddy M, et al. An observational study of alemtuzumab following fingolimod for multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(2):e320.
24. Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, Harari G, Dolev M, Menascu S, et al. Humoral immune response in multiple sclerosis patients following PfizerBNT162b2 COVID19 vaccination: Up to 6 months cross-sectional study. *J Neuroimmunol.* 2021;361:577746.
25. Kappos L, Mehling M, Arroyo R, Izquierdo G, Selmaj K, Curovic-Perisic V, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2015;84(9):872-9.