

Kladribin

Ansvarig: Anders Svenningsson 2010, reviderad av Jan Lycke (2017-08-18, 2018-11-09, 2022-04-06, 2022-11-06, 2025-01-20 och 2025-11-16)

Läkemedel: Kladribin (Mavenclad)

Datum för godkännande inom EU: 25/8-2017 för behandling av högaktiv MS med skov.

SMS rekommendation till användning: Vuxna med aktiv skovvis förlöpande MS med eller utan pågående sjukdomsmodifierande behandling.

Dosering: Tablett kladribin 10 mg ges i kurer vecka 1 och vecka 5, och ånyo ett år senare vecka 1 och 5. Tablett kladribin 10 mg tas 1 eller 2, en gång dagligen, under 4-5 dagar så att den totala vecko-dosen blir 0,875 mg/kg, avrundat till närmast lägre 10-tal gram. Totala dosen efter de 4 veckokurena blir 3,5 mg/kg. Lymfocyttallet skall vara inom normalområdet innan terapistart och andra årets 2 kurer ges endast om lymfocyttallet är över $0,8 \times 10^9$ /L. Föreligger lymfopeni under denna nivå kan andra årets kurer förskjutas upp till 6 månader förutsatt att lymfocyttallet återhämtat sig över $0,8 \times 10^9$ /L.

Kladribin i parenteral beredning (Litak®) har fr.a. innan tablettbehandlingen godkändes för behandling av skovvis MS använts under icke kontrollerade former för subkutan behandling av MS. I observationsstudier har olika doseringar, effekt, tolerabilitet och säkerhet studerats (1-4). Det saknas ännu större randomiserade studier som klargör optimal dos, effekt och säkerhet för den subkutana kladribin behandlingen.

Bakgrund: Kladribin (2-klorodeoxyadenosin; 2-CdA) är en analog deoxyadenosin som är resistent mot enzymet adenosin deaminas. Behandlingen leder till höga intracellulära nivåer av kladribin vilket hämmar DNA syntesen. Lymfocyter, både vilande och prolifererande, är speciellt känsliga eftersom de har höga intracellulära nivåer av deoxycytidinkinas (fosforylerar

kladribin) medan nivån av de defosforylerande enzymerna är lägre, ledande till ackumulering av aktivt kladribin (5). Detta ger upphov till apoptos och celldöd med en långvarig lymfopeni som följd. Substansen finns sedan tidigare i parenteral form för behandling av hårcellsleukemi (Leustatin®) men har nu utvecklats som per oral beredning för behandling av skovvis MS.

Klinisk effekt: Det finns fyra kliniska prövningar; CLARITY för skovvis eller relapsing-remitting (RR) MS (6, 7), ONWARD som inkluderade både RRMS och sekundär progressiv (SP) MS med skov, CLARITY EXTENSION, en långtidsuppföljning av CLARITY med fr.a. syfte att klargöra risker och biverkningar, samt ORALCLE (8) som inkluderade patienter med ett första demyeliniserande skov. I CLARITY randomiserades 1326 RRMS patienter (1/3 behandlingsnaiva) 1:1:1 till den kumulativa kladribin dosen 3,5 mg/kg, 5,25 mg/kg eller placebo. Tablett kladribin 10 mg gavs i kurer enligt ovan (se dosering). Efter 24 veckor fick patienter med > 1 skov eller ökning av EDSS \geq 1 steg tillägg av interferon beta 44 mikrogram sc 3 ggr/vecka. I armen med den kumulativa kladribin dosen 3,5 mg/kg var den årliga skovfrekvensen 0,14 jämför 0,33 för placebogruppern (58% relativ reduktion), andel skovfria (79,7% vs 60,9%), färre fick tilläggsterapi, färre ökade i EDSS och tid till skov var längre i kladribin behandlade patienter. Reduktionen av nya kontrastladdande lesioner var 85,7% och av T2 lesioner 73,4% jämfört med placebo. Efter 2 års behandling uppnådde 47% No Evidence of Disease Activity (NEDA-3) jämfört med 14% i placebogruppern. I ORACLE studien randomiserades 616 patienter med ett första skov till 3 behandlingsarmar motsvarande de i CLARITY. Studien avslutades i förtid pga misstänkt, men senare inte bekräftad, ökad risk att utveckla maligniteter vid kladribin behandling. Andel patienter som fick ytterligare minst ett skov var 13% i kladribin (3,5 mg/kg) jämfört med 34% i placebogruppern och andelen som uppfyllde McDonalds kriterierna var 54% respektive 82%.

Behandlingseffekten förväntas föreligga under minst 3-4 år men det saknas långtidsdata därutöver liksom studier som utvärderar effekten av att ge ytterligare kladribinkurer. Vid sjukdomsgenombrott kan således antingen ytterligare kladribinkurer övervägas eller byte till annan sjukdomsmodifierande behandling.

Biverkningar

Utveckling av lymfopeni sker snabbt med lägsta nivån 3-8 veckor efter sista kuren då lymfocytantalet utgör 45-65% av utgångsvärdet. Effekten på andra hematologiska celltyper är lägre, neutrofilantalet reduceras med ca 15%. Vid 3,5 mg/kg får ca 20% lymfopeni, 5% leukopeni och 2% neutropeni. Lymfopeni grad 3-4, enligt CTCA, uppträdde i 25% av patienterna i CLARITY studien. Lymfocyttallet är ofta långvarigt reducerat. Några veckor efter kladribin behandling sjunker B-cellstalet till mkt låga nivåer men återgår till normalområdet inom 3-6 månader medan hämningen av T-cellererna är mindre uttalad men kvarstår under längre tid. Leverskada har visat sig kunna uppträda fr.a. under de första 8 veckorna efter första behandlingskuren. I övrigt är de vanligaste biverkningarna, huvudvärk, illamående, något ökad infektionsrisk (nasofaryngit, övre luftvägsinfektion) men fr.a. ökning av herpes zoster. Den i CLARITY misstänkta ökade risken för malignitet har i andra studier och i uppföljande studier och utvärderingar inte kunnat bekräftas. Jämfört med andra sjukdomsmodifierande MS behandlingar förefaller kladribin inte öka risken för malignitet.

Kontraindikation och försiktighet

Behandling ska inte påbörjas vid akuta eller kroniska infektioner (tuberkulos, hepatit B, C och HIV), individer med nedsatt benmärgsfunktion, anemi, neutropeni, lymfocytopeni, trombocytopeni, eller vid graviditet och amning. Försiktighet råder för patienter med leversjukdom eller där andra läkemedel givit leverskada. Försiktighet skall råda vid immunosuppression sekundär till sjukdom eller annan behandling. Vaccination med levande vaccin kan ges 6 veckor innan terapistart och när blodstatus, inklusive lymfocytnivån normaliserats efter genomförd behandling. Vid negativ serologi för varicella zoster skall patienten vaccineras och kladribin behandlingen senareläggs till 6 veckor efter vaccinationen.

Rekommendationer vid blodtransfusion

I produktresumén för Mavenclad anges att det föreligger risk för transplantat-mot-värd reaktion (graft-versus-host disease, GVHD) efter kladribinbehandling. Inom hematologin

rekommenderas att blodprodukter strålbehandlas innan transfusion om lymfocytalet är $<1,0 \times 10^9/L$ eller om transfusionen ges inom 6 månaderna efter den sista kladribindosen(9).

Graviditet och amning

Kladribin är kontraindicerat under graviditet och amning. Kladribin har i djurstudier visat teratogen effekt. Vid parenteralt givet kladribin rekommenderas säker antikonception under behandling och 6 månader efter avslutad behandling. Säker antikonception vid per oral behandling av MS gäller både kvinnor och män. Tiden för säker antikonception är 6 månader efter sista kladribin dosen. (3 månaders säkerhetsmarginal då en cykel i spermatogenesisen tar 3 månader).

Interaktioner med andra läkemedel

Per oralt given kladribin absorberas snabbt, ger en biotillgänglighet på ca 40%, är proteinbundet till 20%, har kort eliminationstid (24 h), ger 25% koncentration i CSF jämfört med plasma. Interagerar med cytarabin

Monitorering (se checklista)

Innan behandling inleds år 1 och år 2 kontrolleras leverstatus (ALAT, ASAT, ALP, Bilirubin) och blodstatus inklusive differentialräkning. Normalt leverstatus och lymfocytantal skall föreligga innan terapistart och andra årets 2 kurer ges endast vid normalt leverstatus och om lymfocyttallet är minst $0,8 \times 10^9/L$. Om lymfocyttallet är under denna gräns kan behandling förskjutas upp till 6 månader. Nytt leverstatus och blodstatus med lymfocyträkning görs 2 och 6 månader efter kladribinstart och om lymfocyttallet är $< 0,5 \times 10^9/L$ följs lymfocyttallet tills det stiger igen. Inför terapistart tas serologiska tester med bestämning av varicella zoster antikroppar, hepatit B och C antikroppar och vid behov HIV ak. I riskgrupper tas quantiferontest och ev också rtg pulm som screening av latent tuberkulos. Samtliga screeningtester upprepas inför andra årets behandling, och graviditetstest kontrolleras före terapistart och ånyo inför andra årets behandling samt vid behov.

Wash out

Efter att annan sjukdomsmodifierande behandling givits

Om annan behandling har givits före cladribin skall följande wash-out tider för dessa läkemedel beaktas:

- Interferon beta, galtirameracetat, dimetylfumarat: Ingen (normal diff)
- Teriflunomid (forcerad elimination krävs, se PM för teriflunomid)
- Natalizumab: 1 månad (uteslut PML kliniskt och med MR och vid behov med JCV PCR av cerebrospinalvätska)
- Fingolimod: 1 månad (normal diff och leverstatus)
- Alemtuzumab, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab (långverkande monoklonala antikroppar): tills normaliserade blodvärden och normala lymfocyt subpopulationer föreligger.
- AHSCT (högdoscytostatika med stamcellsstöd): ett år

Eventuell MS behandling efter cladribin

Eftersom den cladribin-inducerade lymfopenin kan vara mycket långvarig innan normaliserade lymfocyt nivåer återfås, får detta konsekvenser för val av annan sjukdomsmodifierande behandling. Så länge lymfopeni föreligger får man utgå ifrån att risker relaterade till immunosuppression av cladribin adderas till den risk som föreligger med annan sjukdomsmodifierande behandling. Nedanstående utgör inte evidensgrundade rekommendationer men bör beaktas om annan behandling insätts efter avslutad cladribin behandling:

- Interferon, galtirameracetat, dimetylfumarat, teriflunomid: kan sannolikt betraktas som säkra (normal diff innan start).
- Natalizumab: relativ kontraindikation då tidigare behandling med immunosuppressiva läkemedel ökar risken för PML.
- Fingolimod: kvarstående lymfopeni och tecken på levertoxicitet efter avslutad cladribin behandling får betraktas som relativ kontraindikation (normal diff och leverstatus innan start)

- AHSCT inducerar alltid en kraftig men övergående panleukopeni och det är svårt att värdera riskerna av en kvarstående lymfopeni efter cladribinbehandling. Man får utgå från att lymfopeni ger en ökad och mera långvarig risk för opportunistiska infektioner efter AHSCT. Dessa patienter bör ha förlängd förebyggande infektionsprofylax, vanligtvis acyklovir och trimetoprim-sulfa. Samråd med hematolog och infektionsläkare!
- Alemtuzumab, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab (långverkande monoklonala antikroppar): normaliserade blodvärden och lymfocyt subpopulationer skall föreligga.

Referenser:

1. Allen-Philbey K, De Trane S, MacDougall A, Adams A, Bianchi L, Champion T, et al. Disease activity 4.5 years after starting cladribine: experience in 264 patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2023;16:17562864231200627.
2. Allen-Philbey K, De Trane S, Mao Z, Alvarez-Gonzalez C, Mathews J, MacDougall A, et al. Subcutaneous cladribine to treat multiple sclerosis: experience in 208 patients. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211057661.
3. Rejdak K, Zasybska A, Pietruczuk A, Baranowski D, Szklener S, Kaczmarek M, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Subcutaneous Cladribine Used in Increased Dosage in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: 20-Year Observational Study. *J Clin Med.* 2021;10(21).
4. Selby R, Brandwein J, O'Connor P. Safety and tolerability of subcutaneous cladribine therapy in progressive multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1998;25(4):295-9.
5. Muir VJ, Plosker GL. Cladribine tablets: in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2011;25(3):239-49.
6. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler.* 2011;17(5):578-93.
7. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):416-26.
8. Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):257-67.
9. Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs PHB, Cardigan R, Coles A, Gennery A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components. *Br J Haematol.* 2020;191(5):704-24.