



Tolebrutinib vid skovfri sekundärprogressiv multipel skleros (nrSPMS)

Tidig bedömningsrapport 2025-10-01

| Läkemedlet | |
|------------------------------|---|
| Substans (läkemedel) | Tolebrutinib |
| Nyhetsbeskrivning | Den första CNS-penetrerande Brutons tyrosinkinasa (BTK)-hämmaren och det första läkemedlet vid aktuell indikation. |
| Klassificering | ATC-kod: L04AA |
| Företag | Sanofi och Principia Biopharma |
| Indikation, förväntad | Behandling av skovfri sekundärprogressiv multipel skleros (nrSPMS) hos vuxna. |
| Verkningsmekanism | BTK-hämmare |
| Dosering, förväntad | 60 mg en gång per dygn. |
| Administreringsätt | Tabletter. |
| Regulatorisk information | Tidpunkt för ansökan EMA: 2025-02 Tidigaste tidpunkt för förväntat godkännande: 2026-03 PRIME <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU <input type="checkbox"/> Accelererad process <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt i Förenade Arabemiraten sommaren 2025 samt förväntat godkännande FDA sept/okt 2025 enligt Sanofi 2025-08-21 |
| Berörd vårdverksamhet | Specialister i neurologi med inriktning på MS. |
| Försäljningsätt | Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/> |
| Resurspåverkan | |
| Läkemedelskostnad | Priset är i nuläget inte känt. Som en jämförelse annat läkemedel vid MS; underhållsdos (2mg x 1) av Mayzent (siponimod), tablettbehandling vid SPMS, kostar drygt 160 000 kr per år [1]. |
| Behov av specifik diagnostik | Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> |
| Annan påverkan | Det kan bli aktuellt att uppdatera kliniska riktlinjer. |
| Sjukdomen | |
| Förekomst | Incidensen av MS beräknas för närvarande till 219 fall/100 000 patientår i Sverige [2], den högsta i världen. Det finns knappt 20 000 pågående patienter med diagnosen MS i Sverige enligt Svenska neuroregister [3], varav 80–90 procent börjar med skovvis förlöpande MS (RRMS) [4]. Trots att många patienter debuterar med skovvis |



| Sjukdomen | |
|----------------------------------|---|
| | förlöpande MS utvecklar många så småningom en sekundär progressiv sjukdom. Det totala antalet patienter med sekundär progressiv MS (SPMS) är något oklart eftersom heltäckande nationella data saknas. Det kan dock röra sig om drygt 5 000 patienter i landet, baserat på att cirka 30 procent av patienterna med skovvis debut av MS utvecklade SPMS i en tidigare longitudinell studie från MS-registret [5]. Pålagrade skov förekommer dock även i denna grupp så andelen patienter som har helt skovfri SPMS är oklar, men utgör troligen en stor del av patienterna med SPMS. |
| Sjukdomens svårighetsgrad | <p>Patienter med SPMS försämras gradvis utan att försämringen kan förklaras av skov [6]. Sjukdomen kan antingen vara aktiv, icke-aktiv med progression eller stabil, men det finns även andra kliniska definitioner [7]. Symptom på försämring rör framför allt gångfunktionen till följd av tilltagande muskelsvaghet, spasticitet och domningar i benen, men kan även innefatta smärta, fatigue, kognitiv nedsättning, blås- och tarmproblem, humörpåverkan och sömnsvårigheter [8]. Behov av palliativ vård blir endast aktuellt hos en minoritet av patienterna med SPMS [8]. Patienterna har därför behov av ett multidisciplinärt omhändertagande inkluderande bland annat neurolog, allmänläkare, fysio- och arbetsterapeut, logoped, psykolog, urolog, rehabiliteringsmedicinare, smärtläkare och infektionsläkare [8].</p> |
| Nuvarande behandling | <p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Det finns inget läkemedel med godkänd indikation för skovfri SPMS. Rehabiliterande och symptomlindrande insatser utgör en viktig del av omhändertagandet av dessa patienter i dagsläget. • S1P-hämmaren siponimod är det enda läkemedlet med indikationen aktiv SPMS [6]. • Trots avsaknaden av läkemedel med indikationen skovfri SPMS bör patienter med SPMS och tecken på inflammatorisk aktivitet fortsätta sin tidigare behandling från skovvis förlöpande MS (RRMS) om den tidigare behandlingen har hjälpt, eller erbjudas sjukdomsmodifierande behandling om patienten är obehandlad sedan tidigare [4]. Anti-CD20-behandlingar prioriteras högst av de sjukdomsmodifierande behandlingalternativen enligt Socialstyrelsens riktlinjer och över hälften av patienterna med RRMS i Sverige behandlas med anti-CD20-behandlingen rituximab [4]. Alternativ till rituximab är andra anti-CD20-behandlingar såsom okrelizumab, ofatumumab samt ublituximab även om det sista läkemedlet inte tillhandahålls i Sverige i dagsläget. Vid negativt JC-virusantikroppstest kan natalizumab användas. I sällsynta fall kan högdos immunosuppressiv behandling med autologt stamcellsstöd (AH SCT) bli aktuellt vid aggressiv RRMS. Andra behandlingalternativ som kan erbjudas för RRMS är S1P-hämmare (fingolimod, ponesimod och onazimod) samt dimetylfumarat. Övriga tillgängliga behandlingar för RRMS är interferon beta, glatirameracetat, kladribin, teriflunomid samt alemtuzumab [4]. • Vid SPMS utan tecken på inflammatorisk aktivitet bör man avstå från sjukdomsmodifierande behandling med dagens behandlingalternativ då dessa |



Sjukdomen

har en immunmodulerande verkningsmekanism och den förväntade risken för biverkningar överstiger förväntade nyttan för sjukdomsförloppet [4].

Vårdprogram/behandlingsriktlinjer:

[Nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom.](#)

| Vetenskaplig dokumentation | |
|--|---|
| | HERCULES NCT04411641 [9, 10] |
| Typ av studie | Fas III, randomiserad, kontrollerad, blindad, multicenterstudie. |
| Status | avslutad |
| Antal patienter | 1 131 patienter (varav 62 % kvinnor, ålder medelvärde 48,9 ± 8 SD) |
| Patientpopulation Inklusion, urval | <ul style="list-style-type: none"> • 18–60 år • En diagnosticerad skovfri sekundär progressiv multipel skleros (nrSPMS) enligt McDonald-kriterierna från 2017 • Mellan 3,0–6,5 poäng på Expanded disability status scale (EDSS) vid screening • Dokumenterad progression av funktionsbortfall inom de senaste 12 månaderna före screening • Frånvaro av kliniska skov under minst 24 månader |
| Exklusion, urval | <ul style="list-style-type: none"> • Kort förväntad livslängd • Organtransplanterad • Tecken på HIV, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), aktiv hepatit B eller C, tuberkulos • Kronisk eller återkommande systemisk infektion • Malignitet inom de senaste fem åren • Kliniskt signifikanta avvikelser på labbprover eller EKG • Blödningssjukdomar eller signifikant blödning inom de senaste 6 månaderna • Lymfopeni • Levande försvagat vaccin inom de senaste 2 månaderna • Större kirurgiskt ingrepp inom de senaste 4 veckorna • MS-behandling inom ett specificerat tidsfönster • Potenta inducerare eller hämmare av cytokrom P450 3A (CYP3A) eller potenta hämmare av CYP2C8 • Antikoagulantia eller trombocythämmare • Kontraindikation för undersökning med magnetkamera (MR) |
| Interventionsbehandling | Tolebrutinib 60 mg, 1 tablett dagligen under studieperioden, upp till 48 månaders behandlingstid enligt studieprotokoll [9] |
| Jämförelsearm | Placebo, 1 tablett dagligen under studieperioden, upp till 48 månaders behandlingstid enligt studieprotokoll [9] |
| Resultat Primär utfallsvariabel | Det förelåg statistiskt signifikanta skillnader till fördel för tolebrutinib jämfört med placebo avseende det primära utfallsmåttet: |

| Vetenskaplig dokumentation | |
|------------------------------------|---|
| | <p><u>Andel patienter med bekräftad funktionsnedsättning jämfört med baslinjen som kvarstod i minst sex månader (6-month confirmed disability progression (CDP))</u></p> <p>Tolebrutinib: 22,6 % Placebo: 30,7 % Hasardkvot (95 % konfidensintervall, KI): 0,69 (95 % KI 0,55–0,88)</p> |
| Sekundära utfallsvariabler (urval) | <p>Det förelåg statistiskt signifikanta skillnader till fördel för tolebrutinib jämfört med placebo avseende ett urval av de sekundära utfallsmåtten enligt nedan.</p> <p><u>Andel patienter med bekräftad förbättring av funktionsförmåga som kvarstod i minst sex månader (6-month confirmed disability improvement, (CDI))</u></p> <p>Tolebrutinib: 8,6 % Placebo: 4,5 % Hasardkvot (95 % konfidensintervall, KI): 1,88 (1,10–3,21)</p> <p><u>Andel patienter med bekräftad funktionsnedsättning som kvarstod i minst tre månader (3-month confirmed disability progression)</u></p> <p>Tolebrutinib: 27,6 % Placebo: 34,2 % Hasardkvot (95 % konfidensintervall, KI): 0,76 (0,61–0,94)</p> <p><u>Årlig takt av nya eller förstorade lesioner på T2-viktad MR-undersökning</u></p> <p>Medelvärde (95 % KI) tolebrutinib: 1,84 (1,44–2,34) Placebo: 2,95 (2,24–3,88) Relativ takt: 0,62 (0,43–0,90)</p> |
| Säkerhet | <p><u>Säkerhetspopulation, n = 1 127</u></p> <p>Dödsfall</p> <p>Tolebrutinib: 0,3 % Placebo: 0,3 % (varav ett dödsfall till följd av komplikationer efter tolebrutinib-relaterad levertransplantation)</p> <p>Allvarliga biverkningar (SAE)</p> <p>Tolebrutinib: 15,0 % Placebo: 10,4 %</p> |

Vetenskaplig dokumentation

| | |
|---|------------------|
| Vanligaste SAE tolebrutinib: | Placebo: |
| Covid-19 pneumoni: 1,1 % | Pneumoni: 0,8 % |
| MS-skov: 1,1 % | Urosepsis: 0,8 % |
| Covid-19: 0,9 % | |
| Pneumoni: 0,7 % | |
| Studieavbrott | |
| Tolebrutinib: 23 % | Placebo: 23 % |
| Avbrott pga. SAE: 3,9 % | Placebo: 2,9 % |
| Biverkningar, AE | |
| Tolebrutinib: 81,5 % | Placebo 78,1 % |
| ALAT-stegring > 3 ggr ULN tolebrutinib: 4,0 % | Placebo: 1,6 % |
| > 3–5× ULN tolebrutinib: 2,0 % | Placebo: 0,8 % |
| > 5–10× ULN tolebrutinib: 1,1 % | Placebo: 0,5 % |
| > 10–20× ULN tolebrutinib: 0,4 % | Placebo: 0,3 % |
| > 20× ULN tolebrutinib: 0,5 % | Placebo: 0 % |

ALAT, Alaninaminotransferas; AE, Adverse Event; EDSS, Expanded Disability status scale (ett kliniskt poängsystem som sträcker sig från 0 to 10,0 poäng där högre poäng indikerar större funktionsbortfall); SAE, Serious Adverse Event; Säkerhetspopulation, alla patienter som erhållit minst en dos av tolebrutinib eller placebo; ULN, Upper limit of the normal range

| Pipeline | |
|--|---|
| Andra läkemedel med indikationen | <p>Andra läkemedel som återfanns vid sökning i databasen IHSI (2025-04-09) med sökorden "non-relapsing secondary progressive multiple sclerosis" var följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> • frexalimab, en anti-CD40L antikropp från Sanofi med indikationen nrSPMS hos vuxna upp till 60 års ålder, fas III-studie NCT06141486 • foralumab, en CD3-antigenhämmare från Tiziana Life Sciences vid icke-aktiv sekundärprogressiv multipel skleros, fas II-studier NCT06890923 och NCT06292923. |
| Andra indikationer för läkemedlet | <p>Andra indikationer i fas III för tolebrutinib är enligt databasen AdisInsight (2025-04-09) följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skovvis MS (RMS) GEMINI 1 (NCT04410978) och GEMINI 2 (NCT04410991) • primärprogressiv MS (PPMS), NCT04458051 • skovvisa och progressiva former av MS, inget NCT-nummer • förlängningsstudie för att utvärdera säkerhet och tolerabilitet vid skovvis och primärprogressiv MS och nrSPMS, NCT06372145 |

Övrigt

Stegring av leverenzymerna noterades i högre grad bland behandlade patienter jämfört med placebogrupperna i denna studie likväl som i andra studier med BTK-hämmare vid multipel skleros [10]. Trots att de flesta ALAT-stegringar var av mild till måttlig svårighetsgrad och majoriteten gick i regress utan sekvele, så förekom ett fall av transplantationskrävande leversvikt till följd av tolebrutinib. Som en konsekvens av detta infördes veckovis monitorering av levervärden inom de första 12 veckorna efter behandlingsstart, vilket medförde interventioner där samtliga fall av förhöjda leverenzymvärden gick i regress utan sekvele [10].

Författare

Isabella Ekheden

Medicine doktor, specialistläkare
 Klinisk farmakologi
 Karolinska Universitetssjukhuset
 Region Stockholm

Författaren har lämnat jävsdeklaration. Jäv bedöms inte föreligga.

Referenser

1. apoteket.se. Mayzent. 2025 [2025-04-25]; Available from: <https://www.apoteket.se/produkt/mayzent-filmdragerad-tablett-2-mg-28-tabletter-blister-1254992/>.
2. Khan, G. and Hashim, M.J., Epidemiology of Multiple Sclerosis: Global, Regional, National and Sub-National-Level Estimates and Future Projections. J Epidemiol Glob Health, 2025. 15(1): p. 21.
3. Svenska neuroregister. Antal och ackumulerat antal registrerade MS-patienter och händelser (årsvis). 2025 [2025-04-25]; Available from: https://vap.carmona.se/open/msvap/graf/antal_reg/.
4. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom. 2022 [2025-04-25]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2022-11-8202.pdf>.
5. Manouchehrinia, A., Beiki, O. and Hillert, J., Clinical course of multiple sclerosis: A nationwide cohort study. Mult Scler, 2017. 23(11): p. 1488–1495.
6. Svenska MS-sällskapet. MS – en översikt. 2024 [2025-04-25]; Available from: <https://www.mssallskapet.se/wp-content/uploads/2025/03/MS-%E2%80%93-en-oversikt.pdf>.



7. Lambe, J. and Ontaneda, D., Re-defining progression in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 2025. 38(3): p. 188–196.
8. Ziemssen, T., et al., Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A Review of Clinical Characteristics, Definition, Prognostic Tools, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2023. 10(1).
9. Clinicaltrials.gov. Nonrelapsing Secondary Progressive Multiple Sclerosis (NRSPMS) Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Tolebrutinib (SAR442168) (HERCULES) NCT04411641. 2025 [2025-05-09]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04411641?intr=Tolebrutinib&cond=nrSPMS&rank=1&tab=table>.
10. Fox, R.J., et al. Tolebrutinib in Nonrelapsing Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 2025;392:1883–92.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgroup.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne
