

Guide för vårdpersonal

Användning av LEMTRADA® (alemtuzumab) till patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS)

Viktig säkerhetsinformation

Granskad av Läkemedelsverket: Mars 2018.

LEMTRADA[®]
alemtuzumab^{12mg}_{IV}

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Innehållsförteckning

Introduktion till LEMTRADA	3
Vilka fördröjda risker är förenade med användning av LEMTRADA?	5
Hantering av patienter som behandlas med LEMTRADA	9
Vanliga frågor och svar	10

Översikt över Lemtrada

LEMTRADA® (alemtuzumab) är indicerat för behandling av patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska fynd eller bildfynd.

Denna guide för vårdpersonal har utvecklats som en del av utbildningsprogrammet för LEMTRADA och riktar sig till förskrivare och vårdpersonal som är involverade i insättning och användning av LEMTRADA.

Denna guide avser att ytterligare förbättra hanteringen av LEMTRADA genom att vägleda vårdpersonal att vidta nödvändiga åtgärder. Den innehåller:

1. En beskrivning av de omedelbara och fördröjda risker som är förenade med LEMTRADA vilka kan uppstå flera år efter behandling och kan vara allvarliga eller livshotande, inklusive:
 - Allvarliga infektioner
 - Autoimmuna sjukdomar:
 - Tyreoidearubbningar
 - Immunologisk trombocytopeni (ITP)
 - Nefropatiern, inklusive antiglomerulär basalmembransjukdom (anti-GBM)
2. Rekommendationer om hur man minskar dessa risker genom lämplig rådgivning, uppföljning och behandling av patienten.
3. En sektion med frågor och svar.

Observera att denna guide inte täcker alla de risker som är förenade med användning av LEMTRADA och att den inte ersätter produktresumén.

Lemtrada-material

- > **Checklista för förskrivare** ska också användas vid initial LEMTRADA-förskrivning och vid patientens uppföljningsbesök. Därutöver ska **Patientguide** och ett **Patientvarningskort** delas ut till patienten när behandlingen initieras.
- > **Patientguide:** denna bör noggrant läsas igenom med din patient vid initiering av behandlingen och regelbundet vid uppföljningsbesök. Syftet är att utbilda patienten avseende symtom på autoimmuna sjukdomar och allvarliga infektioner och att göra patienten medveten om vikten av regelbunden provtagning och att vara uppmärksam på symtom för att omedelbart kunna kontakta sjukvården om de uppstår.
- > **Patientvarningskort:** ett informationskort för att informera all vårdpersonal som behandlar patienten om att patienten behandlats med LEMTRADA. Patienten (eller närstående) bör alltid bära kortet med sig och visa det för vårdpersonal oavsett orsak till kontakt.

Ovanstående material finns att rekquirera från Sanofi Genzyme Medicinsk information via epostadress infoavd@sanofi.com.

Introduktion till LEMTRADA

LEMTRADA® (alemtuzumab) är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska fynd eller bildfynd.

LEMTRADA är en monoklonal antikropp som administreras intravenöst. Den binder till CD52, en antigen som förekommer i höga nivåer på cellytan på T- och B-lymfocyter och i lägre nivåer på NK-celler, monocyter och makrofager.

Den mekanism genom vilken LEMTRADA utövar dess terapeutiska effekter vid MS är inte helt klarlagd. Forskningen tyder dock på immunmodulerande effekter genom utarmning och återbildning av lymfocyter, inklusive:

- Förändringar av antalet, proportionerna och egenskaperna hos vissa undergrupper av lymfocyter efter behandling.
- Ökad förekomst av regulatoriska T-cellsundergrupper.
- Ökad förekomst av minnes-T- och B-lymfocyter.
- Övergående effekter på delar av den medfödda immuniteten (dvs. neutrofiler, makrofager, NK-celler).

Minskningen av nivån av cirkulerande B- och T-celler till följd av LEMTRADA-behandling och den efterföljande återbildningen kan förklara den terapeutiska effekten.

Behandling med LEMTRADA bör initieras och övervakas av en neurolog med erfarenhet av behandling av multipel skleros (MS).

För att minska eventuella risker med och biverkningar av LEMTRADA, måste förskrivare och patienter förbinda sig till 48 månaders (4 års) uppföljning efter den sista LEMTRADA-infusionen. Det är viktigt att patienterna är införstådda med att de bör fortsätta med uppföljningen, även om de mår bra och deras MS-sjukdom är väl kontrollerad.

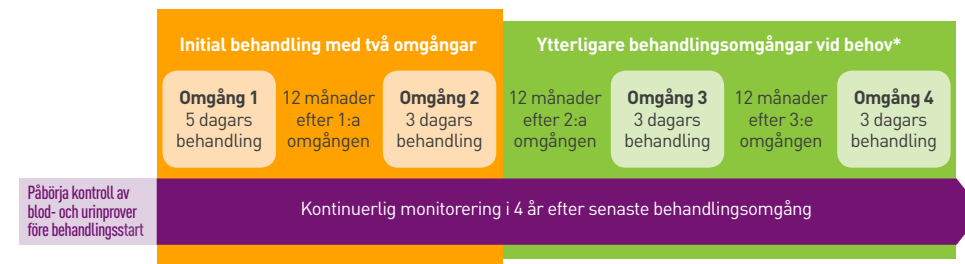
Att skapa ett samarbete mellan din patient och hens vårdteam hjälper, tillsammans med noggrann genomgång av hur man använder verktygen i patientundervisning, patienten att:

- Följa uppföljningsprogrammet med regelbundna tester.
- Upptäcka och rapportera tecken eller symtom så tidigt som möjligt.
- Vid behov erhålla snabb och korrekt behandling.

För mer information, se det avsnitt i denna guide som heter *Hantering av patienter som behandlas med LEMTRADA*.

För att öka din förståelse för behandlingseffekternas varaktighet och den nödvändiga uppföljningens varaktighet, se figur 1 och tabell 1 på nästa sida.

Fig 1. Översikt över behandling med LEMTRADA



*Kliniska studier där man följt patienter i 6 år efter första behandlingsomgången visar att de två initiala behandlingsomgångarna är tillräckligt för majoriteten av patienterna.

Tabell 1. Översikt över uppföljning för LEMTRADA

Autoimmuna sjukdomar	Laborietest	Före behandling	Varje månad	Varje 3:e månad	Fortsatt i 48 månader
Tyreoida-rubbning	Tyreoidafunktionsprover såsom tyreoida-stimulerande hormon (TSH)	X	—	X	X
ITP och andra cytopenier	Fullständigt blodstatus med differentialräkning	X	X	—	X
Nefropatier, inklusive anti-GBM-sjukdom	Serumkreatinin	X	X	—	X
	Urinanalys med mikroskopi	X	X	—	X

Vilka fördröjda risker är förenade med användning av LEMTRADA?

Observera att denna guide inte täcker alla de risker som är förenade med användning av LEMTRADA och att den inte ersätter produktresumén.

Allvarliga infektioner

LEMTRADA-behandling är förenat med risk för allvarliga infektioner. För att minimera risken är det viktigt att:

- Senarelägga initiering av LEMTRADA-behandling hos patienter med allvarlig infektion tills den är utläkt
- Screena patienter för HIV, utvärdera både aktiv och inaktiv (latent) risk för tuberkulos med hänsyn till lokala riktlinjer, screena för hepatit B (HBV) och hepatit C (HCV)
- Screena för humant papillomvirus (HPV) och upprepa årligen. Överväg vaccinering före behandlingsstart.
- Rekommendera kost för att förebygga listeriainfektion under två veckor före, under samt minst en månad efter infusionen.
- Oral profylax mot herpesinfektion ska administreras till alla patienter från och med den första dagen av varje behandlingsomgång och fortsätta i minst 1 månad efter varje behandlingsomgång
- Undvika samtidig behandling med andra immunomodulerande behandlingar.

Autoimmuna sjukdomar

Användning av LEMTRADA är förenat med risk för autoimmuna sjukdomar, inklusive:

- A.** Tyreoidearubbningar
- B.** Immunologisk trombocytopeni (ITP)
- C.** Nefropatier, inklusive anti-GBM-sjukdom

Dessa händelser kan vara allvarliga och leda till morbiditet och/eller mortalitet, och kan uppkomma flera år efter behandlingen. Uppföljning och tidig upptäckt kan förbättra utgången för patienter som drabbas av dessa händelser.

Det är viktigt att **noggrant följa upp labbvärden** och **vara uppmärksam på tecken och symtom**. Läs igenom följande avsnitt noggrant för att få en ökad förståelse för dessa risker.

A. Tyreoidearubbningar

Under kliniska prövningar har autoimmuna tyreoidearubbningar, inklusive hypertyreos och hypotyreos, rapporterats.

Tyreoidearubbningar var mycket vanligt förekommande i kliniska prövningar, i de flesta fall lindriga till måttliga i svårighetsgrad och uppkom inom 48 månader efter första exponering för LEMTRADA. En del av patienterna fick övergående rubbningar som inte behövde behandlas. De flesta tyreoideasjukdomarna behandlades med konventionell medicinsk behandling. Vissa patienter krävde kirurgisk behandling.

Det är viktigt att informera patienten om att de, beroende på typ av tyreoidearubbning, kan behöva livslång behandling (t.ex. som vid hypotyreos).

- Tyreoideafunktionsprover så som nivåer av tyreoideastimulerande hormon (TSH) bör kontrolleras före insättande av behandling och därefter var tredje månad i 48 månader efter den sista infusionen. Om resultatet på TSH är avvikande ska fritt T3 och T4 mätas.
- Var dessutom uppmärksam på tecken och symtom på tyreoidearubbningar.
- Tyreoideasjukdom utgör en särskild risk hos kvinnor som blir gravida. Obehandlad tyreoideasjukdom kan skada det ofödda och det nyfödda barnet. Särskild försiktighet bör iaktas för gravida kvinnor med Basedows sjukdom (även kallad Graves' sjukdom), eftersom tyreoideastimulerande hormonreceptorantikroppar hos modern kan överföras till ett växande foster och orsaka övergående neonatal Basedows sjukdom. Den läkare och övrig vårdpersonal som är involverad i patientens graviditet måste göras medveten om den ökade risken för tyreoideasjukdom beroende på patientens LEMTRADA-behandling, och behovet för korrekt behandling av denna.

B. Immunologisk trombocytopeni (ITP)

ITP är en autoimmun sjukdom vanligen förenad med autoantikroppar riktade mot trombocyterna. Det är ett kliniskt syndrom med en minskning av cirkulerande trombocyter (trombocytopeni) som ger ökad blödningsbenägenhet, benägenhet för blåmärken och små blödningar i hud och slemhinnor (petekier). Se figur 2 för exempel på ITP. Symtom på ITP kan inkludera (men är inte begränsade till) benägenhet för blåmärken, blödningsbenägenhet, ovanligt riklig eller oregelbunden menstruation. Dessa kliniska tecken på ITP kan uppkomma innan allvarlig blödning utvecklas.

ITP kan vara en allvarlig sjukdom som leder till morbiditet och mortalitet, och kan uppkomma flera år efter behandlingen. I kliniska prövningar diagnostiserades och behandlades patienter med ITP i rätt tid och svarade i de flesta fall på första linjens behandling. Det är viktigt att följa upp samtliga patienter med avseende på ITP enligt följande på nästa sida:

- > Fullständigt blodstatus med differentialräkning bör kontrolleras före insättande av behandling och därefter varje månad i 48 månader efter den sista infusionen.
- > Undersök patienten efter kliniska symtom på ITP.
- > Informera patienten om vikten av att lämna blodprover varje månad och behovet av att fortsätta under 48 månader efter sin sista infusion.
- > Utbilda patienten i hur man känner igen ITP-relaterade symtom och betona behovet av att förbli uppmärksam på dessa.
- > Vid misstänkt ITP ska lämplig medicinsk behandling sättas in omedelbart, inklusive omedelbar remittering till hematolog. Allvarlig eller utbredd blödning är livshotande och kräver omedelbar vård.

Se avsnitt 3, *Hantering av patienter som behandlas med LEMTRADA*, för viktig information om en säker användning av detta läkemedel.

Den potentiella risken med fortsatt behandling med LEMTRADA efter förekomst av ITP är ökad.

Figur 2. Exempel på ITP

OBS: Dessa bilder är bara exempel på blåmärken/petekier. Patienten kan ha en mindre allvarlig typ av blåmärken/petekier än dessa bilder visar och fortfarande ha ITP.



Detta är ett exempel på ett ben med petekier.

Petekier är små, spridda, "nålstickslänkande" prickar under huden som är röda, rosa eller lila.

Petekier kan förekomma var som helst på patientens kropp, inte bara på benen.



Detta är ett exempel på benägenhet för eller omfattande blåmärken.

Detta kan förekomma var som helst på patientens kropp.



Detta är ett exempel på purpura under tungan.

Purpura kan förekomma på alla slemhinnor, inklusive var som helst i munnen (under tungan, i gommen, på kindens insida, tungan, tandköttet).

C. Nefropatier, inklusive anti-GBM-sjukdom

Nefropati, inklusive anti-GBM-sjukdom, har i sällsynta fall rapporterats efter behandling med LEMTRADA hos patienter med MS i kliniska prövningar och uppkom vanligtvis inom 39 månader efter den sista behandlingen med LEMTRADA.

Kliniska manifestationer av nefropati kan omfatta förhöjt serumkreatinin, hematuri och/eller proteinuri. Även om det inte observerats i kliniska prövningar, kan alveolär blödning manifesterad som hemoptys förekomma vid anti-GBM-sjukdom (Goodpastures syndrom). Eftersom patienten kan vara asymtomatisk, är det viktigt att ta regelbundna labbprover.

- > Serumkreatininnivåer ska mätas innan insättande av behandling och därefter varje månad i 48 månader efter den sista infusionen.
- > Urinanalys och mikroskopi ska göras före insättande av behandling och därefter varje månad i 48 månader efter den sista infusionen. Efter denna period, bör ytterligare tester göras om kliniska fynd, indikativa för nefropatier förekommer. För menstruerande kvinnor ska hänsyn tas till tidpunkten för urinanalys för att undvika falskt positiva resultat.
- > Observation av kliniskt signifikanta förändringar i serumkreatinin jämfört med utgångsvärdet, oförklarlig hematuri och/eller proteinuri ska omedelbart föranleda ytterligare bedömning med avseende på nefropatier, inklusive remittering till nefrolog.

Anti-GBM-sjukdom är livshotande om den inte behandlas och kräver därför omedelbar vård. Utan omedelbar behandling kan patienten snabbt utveckla njursvikt som kräver dialys och/eller transplantation och kan vara livshotande.

Hantering av patienter som behandlas med LEMTRADA

- Det är mycket viktigt att patienten är införstådd med åtagandet att lämna regelbundna prover (under 48 månader efter sista LEMTRADA-infusionen), även om patienten är asymtomatisk och MS-sjukdomen är under kontroll.
- Du måste tillsammans med patienten planera och hantera den regelbundna uppföljningen.
- Om patienten inte följer rekommendationerna kan det behövas ytterligare rådgivning för att lyfta fram riskerna med att missa planerade uppföljningsprover.
- Du måste följa upp provresultaten och vara uppmärksam på symtom på biverkningar.
- Gå igenom patientguiden och bipacksedeln för LEMTRADA med din patient före insättande och regelbundet vid återbesök. Patienten måste informeras om risker och fördelar före behandlingen. Påminn patienten om att vara uppmärksam på symtom på autoimmuna sjukdomar och att söka vård vid eventuell oro.
- Uppmuntra patienten att alltid bära med sig sitt patientvarningskort. De bör visa sitt patientvarningskort när de träffar en behandlande läkare oavsett orsak och särskilt vid akuta sjukfall.
- Specialister och utrustning för snabb diagnos och hantering av de vanligaste biverkningarna, framförallt autoimmuna tillstånd och infektioner bör finnas till tillgängligt.

Hjälpmedel för att underlätta patientefterlevnad

I enlighet med patientens önskemål har patienter som ordinerats LEMTRADA möjligheten att använda valfria hjälpmedel för att underlätta efterlevnaden med laboratorieprover. Hjälpmedlen gör att patienten på olika sätt kan påminnas om regelbundna provtagningar.

LEMTRADA Support. Webbaserat program som ger kliniken översikt över de patienter som är aktuella för uppföljning. Programmet skickar ut påminnelse till patienterna och återkopplar till kliniken om provtagning utförts eller inte. Påminnelsetjänsterna erbjuds genom tredje part, som kommer att samla in och behandla patientens personliga uppgifter i enlighet med tillämplig personuppgiftslag. Patientens personliga uppgifter kommer att lagras säkert och kommer inte att spridas till andra, inklusive tillverkaren av LEMTRADA.

MinnS. En app som innehåller information om LEMTRADA-behandlingen, eventuella biverkningar samt påminnelsefunktion för provtagning och egenkontroll.

För mer information om LEMTRADA Support och MinnS, kontakta Sanofi Genzyme via epost infoavd@sanofi.com.

Vanliga frågor och svar

Beakta följande innan du förskriver LEMTRADA:

Vilka laboratorieprover behöver kontrolleras innan behandling med LEMTRADA påbörjas?

De prover som behöver kontrolleras är:

- Fullständigt blodstatus med differentialräkning
- Serumkreatinin
- Urinanalys med mikroskopi
- Tyreoidea funktionsprover, t.ex. TSH

Mer information finns i tabell 1, *Översikt över uppföljning för LEMTRADA*.

Kan jag förskriva LEMTRADA till patienter som får andra behandlingar för MS?

LEMTRADA har inte administrerats för behandling av MS samtidigt med immun-suppressiva behandlingar. Som med andra immunmodulerande behandlingar bör man ta i beaktande eventuella kombinationseffekter på patientens immunsystem vid övervägande av behandling med LEMTRADA. Samtidig användning av LEMTRADA med någon av dessa behandlingar kan öka risken för immunsuppression. Sekventiell användning av LEMTRADA efter andra sjukdomsmodifierande behandlingar bör göras i enlighet med produktresumén för LEMTRADA och/eller annan aktuell behandling.

Ska jag fortsätta kontrollera laboratorieprover under och efter behandling med LEMTRADA? Under hur lång tid?

Ja. Provtagning påbörjas innan initiering av behandling (utgångsvärde) och proverna ska fortsätta att kontrolleras under 48 månader efter den sista infusionen. Information om vilka prover som ska kontrolleras, när och under hur lång tid finns i tabell 1, *Översikt över uppföljning för LEMTRADA*.

Vad gör jag om min patient har en infektion när jag vill påbörja en behandlingsomgång med LEMTRADA?

Du bör skjuta upp insättandet av behandling med LEMTRADA till patienter med allvarlig aktiv infektion tills infektionen är utläkt. LEMTRADA-behandling är kontraindicerat vid HIV-infektion.

Behandling

Hur administreras LEMTRADA och hur lång tid tar infusionen?

LEMTRADA administreras som intravenös infusion under två årliga behandlingsomgångar. Den första behandlingsomgången består av en daglig infusion under en period av 5 på varandra följande dagar. Den andra behandlingsomgången administreras 12 månader senare och består av en daglig infusion under en period av 3 på varandra följande dagar. Vid sjukdomsaktivitet, definierad av kliniska fynd eller bildfynd kan ytterligare tredje och fjärde behandlingsomgång övervägas och består av en daglig infusion under en period av 3 på varandra följande dagar som administreras minst 12 månader efter tidigare behandlingsomgång.

Om en infusionsrelaterad reaktion uppstår ska lämplig symtomatisk behandling ges efter behov. Om infusionen inte tolereras väl kan infusionstiden förlängas. Om allvarliga infusionsrelaterade reaktioner inträffar, ska omedelbart utsättande av infusionen övervägas. I de kliniska prövningarna var anafylaxi eller allvarliga reaktioner som krävde utsättande av behandlingen mycket sällsynta. Resurser för behandling av anafylaxi eller allvarliga reaktioner måste finnas tillgängliga.

Läkaren bör vara medveten om patientens hjärtanamnes eftersom infusionsrelaterade reaktioner kan inkludera symtom från hjärtat så som bradykardi och takykardi. Resurser för behandling av anafylaxi eller allvarliga reaktioner måste finnas tillgängliga.

Finns det någon profylaktisk behandling som bör tas?

Patienten ska premedicineras med kortikosteroider (1 000 mg metylprednisolon eller motsvarande) omedelbart före administrering av LEMTRADA under de första 3 dagarna i varje behandlingsomgång. Dessutom kan premedicinering med antihistaminer och/eller antipyretika före administrering av LEMTRADA övervägas.

Oral profylax mot herpesinfektion ska administreras till samtliga patienter under behandlingen och under minst en månad efter behandlingen. I kliniska prövningar administrerades 200 mg aciklovir [eller motsvarande] två gånger dagligen till patienterna.

Uppföljning av biverkningar

Vilka är tecknen och symtomen på ITP?

Symtom på ITP kan inkludera (men är inte begränsade till) benägenhet för blåmärken, petekier, spontan mukokutan blödning (t.ex. tandkött, näsa), riklig eller oregelbunden menstruation. Dessa kliniska tecken på ITP kan uppkomma innan allvarlig blödning utvecklas. Lågt antal trombocyter eller kliniskt signifikanta förändringar från utgångsvärdet, kan också vara ett tecken på ITP. Se ytterligare information i Figur 2.

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt ITP?

Det är viktigt att följa upp samtliga patienter med avseende på ITP så att patienten diagnostiseras och behandlas i rätt tid. Därför ska fullständigt blodstatus med differentialräkning kontrolleras före insättande av behandling och därefter varje månad i 48 månader efter den sista infusionen. Vid misstänkt ITP ska trombocyträkning omgående göras. Om ITP konfirmeras ska lämplig medicinsk behandling sättas in omedelbart, inklusive omedelbar remittering till hematolog. Allvarlig eller utbredd blödning är livshotande och kräver omedelbar vård.

Vilka symtom kan vara förenade med nefropati, t.ex. anti-GBM?

Manifestationer av nefropati kan omfatta förhöjt serumkreatinin, hematuri och/eller proteinuri. Även om det inte observerats i kliniska prövningar, kan alveolär blödning manifesterad som hemoptys inträffa vid anti-GBM-sjukdom. Eftersom patienten kan vara asymtomatisk, är det viktigt att ta regelbundna labbprover (serumkreatinin och urinanalys med mikroskopi).

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt nefropati?

Observation av kliniskt signifikanta förändringar från utgångsvärdet av serumkreatinin och /eller proteinuri ska föranleda ytterligare utredning avseende nefropati inklusive omedelbar remiss till specialist. Tidig upptäckt och behandling av nefropatier kan minska risken för allvarligt utfall.

Rådgivning gällande graviditet, preventivmedel och amning

Bör kvinnliga patienter använda preventivmedel?

Halveringstiden för LEMTRADA var 4 - 5 dagar, och var jämförbar mellan behandlingsomgångarna och ledde till låga eller ej detekterbara serumkoncentrationer inom cirka 30 dagar efter varje behandlingskur. Därför bör fertila kvinnor använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter varje avslutad behandlingskur med LEMTRADA. Man bör beakta att fullständig behandling med LEMTRADA består av två behandlingsomgångar med 12 månaders mellanrum. Kvinnor i fertil ålder bör informeras om detta och uppmanas till att inte avbryta användning av preventivmedel mellan behandlingsomgångarna.

Är det möjligt att administrera LEMTRADA under graviditet?

LEMTRADA ska administreras under graviditet endast då de potentiella fördelarna överväger den eventuella risken för fostret. Det är känt att humant IgG passerar placenta-barriären. Alemtuzumab skulle därför kunna passera placenta-barriären och eventuellt utgöra en risk för fostret. Det är inte känt om LEMTRADA kan orsaka fosterskador när det ges till gravida kvinnor eller om det kan påverka reproduktionsförmågan. Tyreoidea-rubbningar innebär särskilda risker för gravida kvinnor. Vid obehandlad hypotyreoos under graviditet föreligger en ökad risk för missfall och skador på fostret, såsom mental

LEMTRADA®

alemtuzumab^{12mg}_{IV}

SANOFI GENZYME 

Sanofi Genzyme, Lindhagensgatan 12, 104 25 Stockholm
Tel. 08-634 50 00. www.sanofi.se