

## **Retningslinier for anvendelse af Tysabri® (natalizumab)**

### **Vedttaget på Dansk Multipel Sklerose Gruppens møde den 14. august 2006**

#### **BAGGRUND**

Lægemiddelstyrelsen har godkendt Tysabri (natalizumab) til behandling af visse patienter med attackvis multipel sklerose.

Tysabri tilhører en ny behandlingsklasse, en selektiv adhæsions molekyle hæmmer, og er et humaniseret antistof rettet mod  $\alpha 4$ -integrin.

EMEA har godkendt Tysabri til behandling af:

- Patienter med attackvis sklerose, som ikke har responderet på et fuldstændig og tilstrækkeligt behandlingsforløb af et beta-interferon. Patienterne skal have oplevet mindst 1 attack i det foregående år, mens de var i behandling, og have mindst 9 T2 hyperintensive læsioner på kranial MR-skanning eller mindst 1 Gadolinium forstærket læsion.
- Patienter med hurtigt udviklende attackvis multipel sklerose defineret som 2 eller flere invaliderende attack på 1 år og med 1 eller flere Gadolinium forstærkede læsioner på MR-skanning eller en signifikant stigning i T2 læsionsbyrden sammenlignet med en tidligere nylig MR-skanning.

EMEA har stillet en række sikkerhedskrav for behandling med Tysabri:

- Behandlingen skal forestås af læger med kendskab til behandling af multipel sklerose.
- Lægerne skal forsynes med en lægepakke indeholdende
  - produktinformation
  - information til lægen om Tysabri
  - patientinformationskort

Informationen til lægen om Tysabri skal indeholde oplysninger om følgende hovedelementer:

- Begrænset indikation
- Atypiske/opportunistiske infektioner, især PML, herunder:
  - Diagnostik af PML, herunder differentiering mellem PML og MS attack
  - PML behandlingsalgoritme
  - Mulighed for andre opportunistiske infektioner
- Infusionsreaktioner
- Overfølsomhedsreaktioner
- Antistofdannelse
- Nødvendigheden af at informere patienterne om fordele og risici ved behandling med Tysabri samt nødvendigheden af at forsyne patienterne med patientinformationskort.

## **DMSG RETNINGSLINIER FOR ANVENDELSE AF TYSABRI**

### ***Overordnede principper***

Under kliniske forsøg med Tysabri er der ikke fundet en væsentlig højere forekomst af infektioner end under behandling med placebo, men der er forekommet 3 tilfælde, hvor patienter under behandling med Tysabri har udviklet den dødelige virusinfektion i hjernen, primær progressiv leukoencefalopati, hvoraf 2 af patienterne havde multipel sklerose. Da Tysabri blev trukket tilbage fra markedet efter forekomsten af tilfælde med PML, kendes den reelle risiko for udvikling af PML eller andre opportunistiske infektioner ved langtidsbehandling ikke. Der var i de kliniske forsøg ingen signifikant øget forekomst af maligne sygdomme i løbet af 2 års behandling, men der kræves observation over længere behandlingsperioder, inden en effekt af Tysabri på udvikling af malignitet kan udelukkes.

Indtil den faktiske risiko for PML og andre opportunistiske infektioner samt malignitet kendes efter observation af patienter i længere behandlingsperioder, bør der udvises tilbageholdenhed med anvendelsen af Tysabri, og en række sikkerhedsforanstaltninger skal iagttages i forbindelse med initiering og overvågning af Tysabribehandling.

Som følge heraf har DMSG besluttet nedenstående overordnede principper for anvendelse af Tysabri:

- Tysabri er primært indiceret til behandling af patienter med attackvis multipel sklerose, som har udvist høj sygdomsaktivitet trods immunmodulerende behandling med interferon-beta eller glatiramer acetat (eller mitoxantron)
- I sjældne tilfælde kan Tysabri være indiceret til behandling af ekstraordinært hurtigt udviklende attackvis multipel sklerose

### ***Særligt egnede patientgrupper***

- Patienter med attackvis MS, som under behandling med interferon-beta eller glatiramer acetat har haft 2 alvorlige attacker på 1 år eller 3 alvorlige attacker på 2 år
- Patienter med attackvis multipel sklerose, som under behandling med interferon-beta eller glatiramer acetat indenfor det sidste år har haft attacker medførende en varig forværring på 2 EDSS trin
- I sjældne tilfælde kan Tysabri været indiceret til behandling af ikke tidligere behandlede patienter med ekstraordinært hurtigt udviklende attackvis multipel sklerose.
  - Eksempelvis patienter med 2 eller flere alvorlige attacker med betydelige sequelae indenfor 1 år samt 1 eller flere Gadolinium positive læsioner eller signifikant stigning i T2 læsionsbyrden i forhold til tidligere MR.

Tysabri er ikke indiceret til behandling af patienter med primær eller sekundær progressiv multipel sklerose.

## **KONTRAINDIKATIONER VED BEHANDLING MED TYSABRI**

- Overfølsomhed mod Tysabri
- Sygdomme medførende immundefekter (fx HIV, leukæmi, B-cellelymfom)
- Samtidig behandling med immunmodulerende eller immunsupprimerende medicin

- Tegn på aktuell immunsuppression
- Cancer, fraset kutant basalcelle karcinom
- PML
- Alder under 18 år.

Tysabri anbefales ikke til personer over 65 år på grund af manglende erfaring.

### **FORSIGTIGHEDSREGLER VED START AF TYSABRIBEHANDLING**

- MRI mindre end 3 måneder før start af behandlingen
- Ved overgang fra interferon-beta eller glatiramer acetat kræves ingen wash-out periode, normale rutine blodprøver
- Ved overgang fra mitoxantron, azathioprin eller anden immunsuppressiv behandling  $\geq 3$  måneders wash-out og ingen tegn på aktuell immunsuppression
- Ingen anden sygdomsmodificerende behandling, fraset attackbehandling med methylprednisolon
- Skriftligt informeret samtykke fra patienten efter mundtlig og skriftlig diskussion med patient (evt. pårørende) af fordele og risici ved behandling med Tysabri

### **FORSIGTIGHEDSREGLER UNDER TYSABRIBEHANDLING**

- Behandlingen skal gives som monoterapi (det vil sige, at der ikke må gives anden immunmodulerende/immunsupprimerende behandling end attackbehandling med methylprednisolon)
- Patienten udstyres med informationskort og informeres om at henvende sig ved evt. nye eller forværrede neurologiske symptomer
- I forbindelse med hver infusion udfører sygeplejersken en systematisk udspørgen af patienten vedrørende evt. nyopståede symptomer, specielt symptomer tydende på PML, samt om bivirkninger
- Lægevurdering af behandlingen hver 3. måned og klinisk neurologisk undersøgelse af patienten med EDSS scoring efter 3 og 6 måneders behandling og herefter hver 6. måned
- Patientdata med oplysninger om behandlingseffekt og bivirkninger indrapporteres til Sclerosebehandlingsregisteret
- I alle tilfælde af nye neurologiske symptomer foretages neurologisk undersøgelse af patienten
- Hvis symptomerne ikke er typiske for MS, afbrydes behandlingen med Tysabri, indtil årsagen er klarlagt
  - I disse tilfælde foretages akut eller subakut MR-skanning til sammenligning med MR-skanning foretaget ved behandlingens start
- Ved mistanke om PML foretages lumbalpunktur med undersøgelse af cerebrospinalvæsken for JC virus DNA
- Når PML er udelukket, genoptages behandlingen med Tysabri
- I alle tilfælde af PML eller anden opportunistisk infektion afbrydes behandlingen permanent
- I alle tilfælde af PML eller anden opportunistisk infektion kan plasmaferese overvejes for at reducere koncentrationen af Tysabri i blodet
- I tilfælde af manglende effekt afbrydes behandlingen med Tysabri

## **FORSIGTIGHEDSREGLER I FORBINDELSE MED TYSABRI INFUSIONEN**

- Under anvendelse af Tysabri skal der være truffet foranstaltninger til behandling af anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner (adrenalin ved hånden og mulighed for intensiv terapi). Infusionen gives over ½ - 1 time og patienten observeres i 1 time efter infusionen.
- I tilfælde af bivirkninger ved Tysabri infusionen iagttages særlig forsigtighed ved næste infusion
- I tilfælde af bivirkninger til Tysabri infusionen foretages undersøgelse for neutraliserende antistoffer i blodet.
- Ved overfølsomhedsreaktioner, specielt anafylaktoide reaktioner afbrydes behandlingen med Tysabri og genoptages kun efter særlige overvejelser om risici overfor behandlingsbehov.

## **FORSIGTIGHEDSREGLER OVERFOR IMMUNOGENICITET AF TYSABRI**

- Der undersøges for antistoffer mod Tysabri efter 3, 6 og 12 måneders behandling. Undersøgelsen foretages centraliseret på Dansk Multipel Sclerose Center på Rigshospitalet
- Konstateres antistoffer mod Tysabri, gentages undersøgelsen efter 2 og 3 måneder
- Hvis patienten er varigt positiv for neutraliserende antistoffer (konstateret ved 2 og 3 måneders undersøgelsen efter påvisning af antistoffer), afbrydes behandlingen permanent
- Patienter, som testes forbigående antistof positive, kan fortsætte behandlingen
- Hvis en patient udvikler bivirkninger til Tysabri, specielt overfølsomhedsreaktioner, foretages umiddelbart undersøgelse for antistoffer mod Tysabri, da det er vist, at bivirkninger ofte er associerede med tilstedeværelse af antistoffer. Dette er kun gældende i det første behandlingsår, idet der ikke er set udvikling af antistoffer efter 12. behandlingsmåned.

## **SKØN OVER OMFANGET AF BEHANDLINGEN**

Det skal understreges, at behandling med Tysabri kun vil blive anvendt til behandling af patienter, som under alle omstændigheder ville være i immunmodulerende behandling. Det totale antal af patienter i behandling med immunmodulerende eller immunosupprimerende medicin vil således ikke øges på grund af indførelsen af Tysabri behandlingen.

Tysabri anvendes specielt til patienter med væsentlig sygdomsaktivitet trods behandling med immunmodulerende medicin, og disse patienter har således intet andet behandlingsalternativ fraset behandling med mitoxantron, som har en bivirkningsprofil, der er væsentlig mindre gunstig end behandling med Tysabri (behandlingsinduceret akut leukæmi hos ½-1% af patienterne, kraftig immunosupprimerende effekt med risiko for knoglemarvspåvirkning, permanent ophør af menstruation hos ca. 15% af kvinder i fertil alder, risiko for hjerteinsufficiens med akkumulerende behandling).

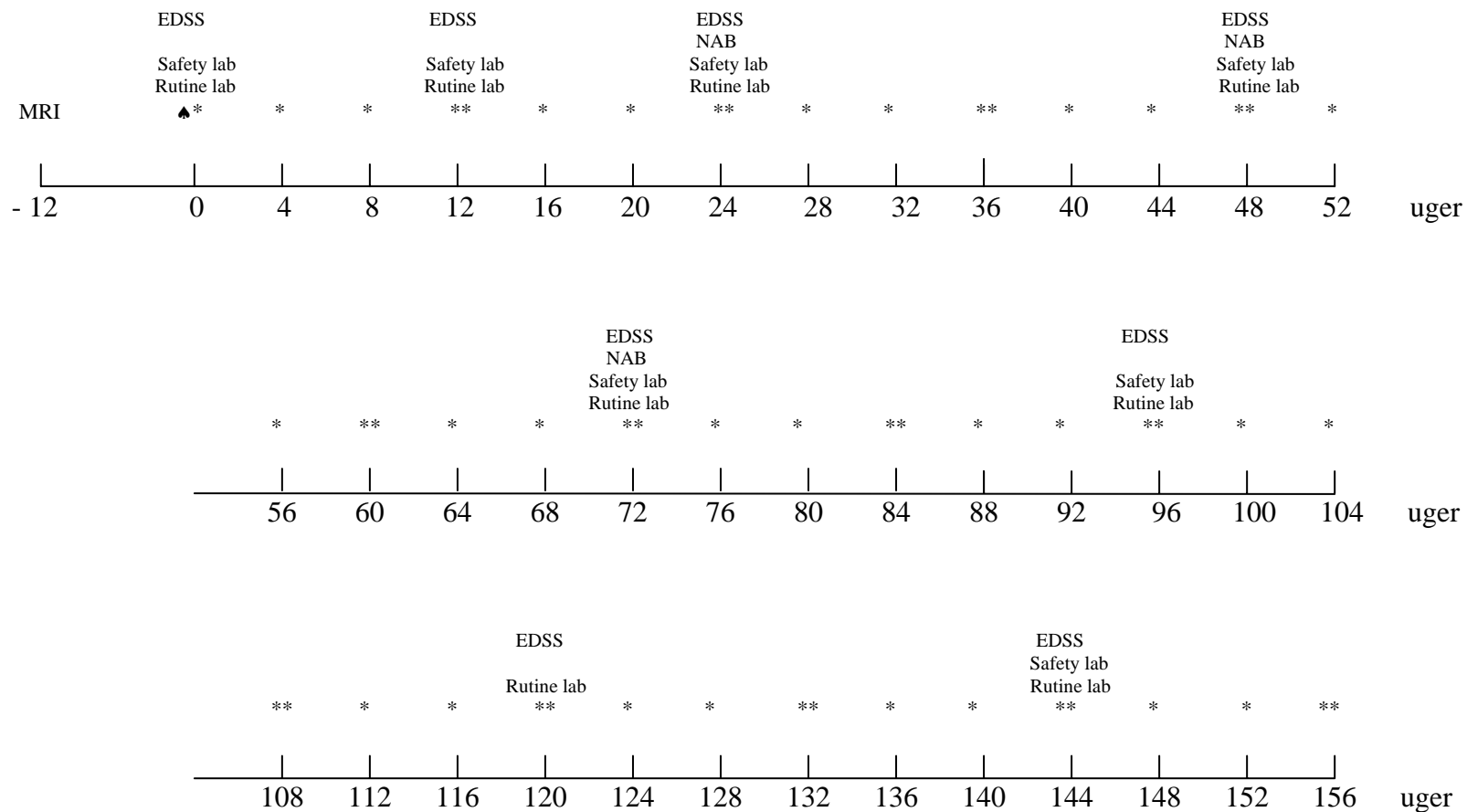
Ved gennemførelse af de restriktive vejledende retningslinier foreslået af Dansk Multipel Sclerose Gruppe angives det som et forsigtigt skøn, at ca. 150 patienter vil blive sat i behandling i løbet af det første år efter introduktion af Tysabri.

Såfremt behandlingen viser sig sikker, vil antallet af behandlede patienter øges gradvist, idet behandlingen tilsyneladende er ca. dobbelt så effektiv som behandling med førstevalgs præparaterne interferon-beta og glatiramer acetat.

Indførelse af Tysabribehandling vil medføre en øgning af udgifterne til immunmodulerende behandling af patienter med attackvis multipel sklerose, idet behandlingen kræver flere læge- og sygeplejerskeressourcer end behandling med interferon-beta og medicinen er ca. 45% dyrere end den aktuelt hyppigst anvendte immunmodulerende medicin.

Øgningen af behandlingsudgifterne vil dog være begrænset set i forhold til de samlede udgifter til immunmodulerende behandling af patienter med attackvis multipel sklerose, og dette skal samtidigt ses i lyset af det faktum, at de patienter, som i første omgang sættes i behandling med Tysabri, ikke har andre behandlingsmuligheder med medicin med samme aktivitet og gunstige behandlingsprofil som Tysabri.

## Flow-chart for behandling med Tysabri



▲ Behandlingsstart: MRI < 3 mdr. før behandlingsstart; behandlingskriterier opfyldt; ingen kontraindikationer; mundtlig og skriftlig patientinformation om risici og effekt; skriftlig informeret samtykke; udlevering af patientkort

\* Tysabri infusion; interview ved sygeplejerske

\*\* Tysabri infusion; interview ved sygeplejerske; lægevurdering

EDSS: lægeundersøgelse med scoring på EDSS skalaen

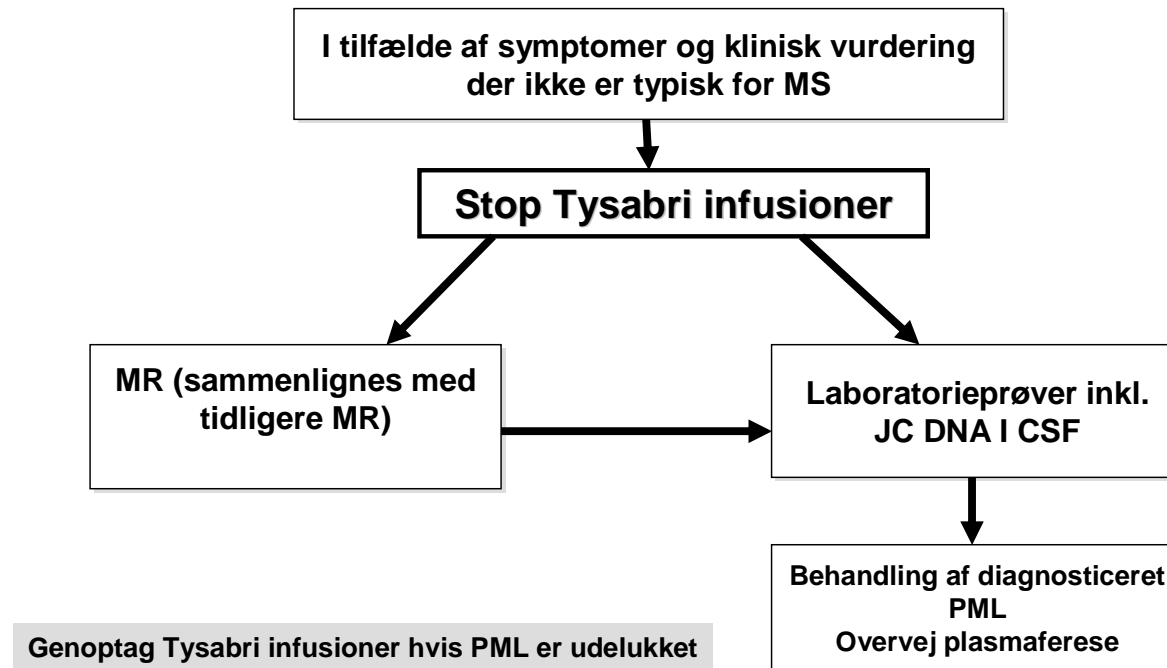
Rutine lab: Hb, Leukocytter, differentialtælling, trombocytter, ALAT/ASAT, basiske fosfater, se-kreatinin, elektrolytter

Safety lab: Tempus-rør og plasma sendes til Dansk Multipel Sclerose Center, Rigshospitalet, København

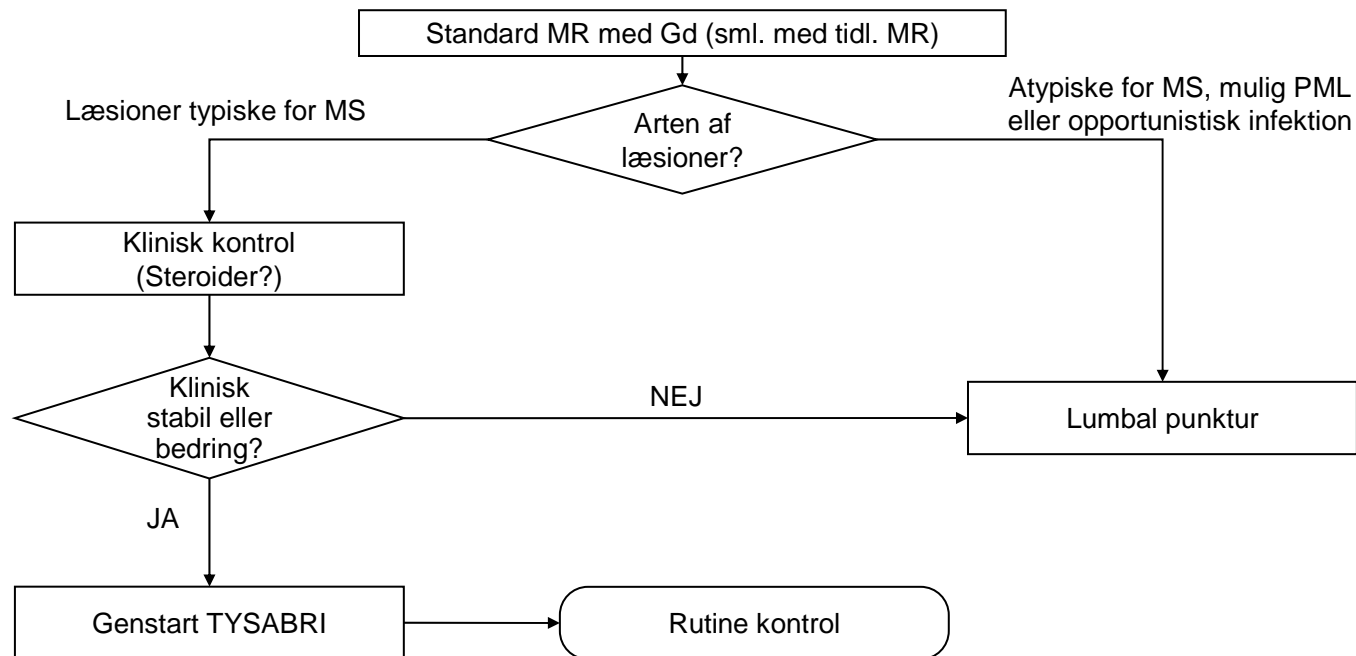
NAB: Plasma sendes til Dansk Multipel Sclerose Center, Rigshospitalet, København

# Algoritmer for diagnostiske tiltag i forbindelse med mistanke om PML under behandling med Tysabri

## Algoritme for diagnose af PML



# Retningslinier for radiologiske undersøgelser af MS patients under behandling med TYSABRI





# Laboratorieundersøgelser hos patienter med symptomer, der kan give mistanke om PML

