



Dato: 25. November 2015

Emne: Tecfidera® (dimethylfumarat): nye tiltag til minimering af risikoen for PML – udvidet overvågning og regler for seponering

Kære sundhedspersonale

I samarbejde med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Sundhedsstyrelsen informerer Biogen hermed om vigtige, nye tiltag for at minimere risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) ved brug af Tecfidera.

Resumé

Biogen anbefaler følgende tiltag for at reducere risikoen for PML:

- Inden behandlingen med Tecfidera indledes:
 - Foretag en komplet blodtælling (herunder lymfocytter).
 - Baseline MR skanning bør være til rådighed som reference (sædvanligvis udført inden for 3 måneder).
 - Informer patienterne om risikoen for PML, om de kliniske symptomer, man skal være opmærksom på, og hvad man skal gøre, hvis disse symptomer opstår.

- Efter behandling med Tecfidera er indledt:
 - Foretag komplette blodtællinger, herunder lymfocytter, hver 3. måned.
 - På grund af en mulig, øget risiko for PML bør man overveje at afbryde behandlingen med Tecfidera hos patienter der får lymfocytaltal under $0,5 \times 10^9/l$ i over 6 måneder (d.v.s. svær, langvarig lymfopeni).
 - Hvis behandlingen stoppes på grund af lymfopeni, skal patienterne overvåges, indtil lymfocyttallene er normale igen.

- Andre overvejelser:

PML forekommer kun, hvis patienten har en John-Cunningham virus (JCV)infektion. Hvis der foretages en JCV-test, skal man være opmærksom på, at det ikke er undersøgt om lymfopeni har indflydelse på nøjagtigheden af en test for JCV-antistoffer hos patienter behandlet med Tecfidera. Bemærk også at en test, der er negativ for JCV-antistoffer og hvor lymfocyttallene er normale, ikke udelukker muligheden for efterfølgende JCV-infektion.

- Hvis man vælger at fortsætte behandlingen af patienter med svær, langvarig lymfopeni, anbefales det at øge overvågningen for udvikling af PML:
 - Informer igen patienterne og deres hjælpere om risikoen for PML, hvis risikofaktorer er tilstede, og mind dem om de tidlige, kliniske symptomer, man skal være opmærksom på.
 - Overvåg patienterne for symptomer eller om der opstår ny, neurologisk dysfunktion (f.eks. motorisk dysfunktion, kognitive eller psykiatriske

- symptomer). Vær opmærksom på, at symptomer på PML kan ligne multipel sklerose, da begge er demyeliniserende sygdomme.
- Overvej behovet for yderligere MR-skanning som en del af øget monitorering for PML i overensstemmelse med nationale og lokale anbefalinger.
 - Seponér omgående behandlingen med Tecfidera, og foretag de anbefalede undersøgelser, hos patienter, hvor der er mistanke om PML.

Yderligere information om sikkerheden

Tecfidera er godkendt til behandling af voksne patienter med relapsing-remitterende, multipel sklerose. Tecfidera kan forårsage lymfopeni: lymfocytallene faldt cirka 30 % i forhold til baseline under behandlingen i kliniske forsøg.

PML er en sjælden men alvorlig opportunistisk infektion forårsaget af John Cunningham-virus (JCV). PML kan være dødelig eller resultere i svær invaliditet. PML forårsages sandsynligvis af en kombination af faktorer. Risikofaktorerne for udvikling af PML, hvor JCV er til stede, inkluderer et ændret eller svækket immunsystem og kan inkludere genetiske eller miljømæssige risikofaktorer.

I oktober 2014 blev der indberettet et dødeligt tilfælde af PML hos en patient fra et langtidsstudie. Patienten var blevet behandlet med dimethylfumarat i 4,5 år. Patienten oplevede svær, langvarig lymfopeni (>3,5 år) under behandlingen med Tecfidera. Dette var det først indberettede tilfælde af PML for Tecfidera. Efter markedsføringen er yderligere to tilfælde indtil videre blevet indberettet i henholdsvis USA og Tyskland i 2015* hos 2 mænd på henholdsvis 64 og 59 år, som var blevet behandlet med Tecfidera i henholdsvis ca. 2 år og ca. 1,5 år. PML-diagnoserne blev stillet efter <1,5 år og cirka 1 år efter de havde fået svær, langvarig lymfopeni (lymfocytal på henholdsvis $\leq 0,5 \times 10^9/l$ med nadir på $0,3 \times 10^9/l$ og hovedsageligt $< 0,5 \times 10^9/l$). Ingen af de tre patienter havde tidligere fået medicin, der øger risikoen for PML. Alle patienter var seropositive for JCV-antistoffer da PML-diagnosen blev stillet.

*(Bekræftede pr. 30 oktober 2015)

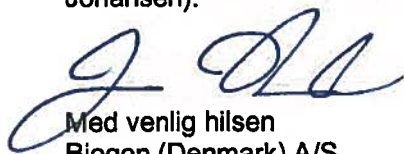
Indberet alle bivirkninger

Sundhedsprofessionelle bør indberette alle mistænkte bivirkninger forbundet med brugen af Tecfidera til: Lægemiddelstyrelsen, www.meldenbivirkning.dk. E-mail: dkma@dkma.dk. Postadressen er: Axel Heides Gade 1, 2300 København S.

Virksomhedskontakt

Yderligere information kan fås ved kontakt til firmaet. Kontaktoplysninger kan findes i produktinformationen til lægemidlet (produktresumé eller indlægsseddel), der kan fremsøges på <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Direkte kontakt til firmaet: medical-dk@biogen.com eller ring 77 41 57 19 (Jens Leander Johansen).



Med venlig hilsen
Biogen (Denmark) A/S
Janne Harder

BILAG I

Revideret etikettering (ændringer understreget med fed skrift)

Fra produktresumé

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blodprøver/laboratorietests

Ændringer i laborativværdier på nyre og leverparametre er set i kliniske forsøg med patienter behandlet med Tecfidera (se pkt. 4.8). Den kliniske betydning af disse ændringer kendes ikke. Vurdering af nyrefunktion (f.eks. kreatinin, blodureanitrogen og urinundersøgelse) og leverfunktion (f.eks. ALAT og ASAT) anbefales inden behandlingsstart, 3 og 6 måneder efter behandlingsstart og hver 6. til 12. måned derefter samt på klinisk indikation.

Patienter behandlet med Tecfidera kan udvikle svær, langvarig lymfopeni (se pkt. 4.8). Tecfidera er ikke blevet undersøgt hos patienter med eksisterende lave lymfocytter, og der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter. Inden behandling med Tecfidera bør der foretages en aktuell, komplet blodtælling, der inkluderer lymfocytter. Hvis lymfocytallet ligger under det normale område, skal der foretages en grundig evaluering af mulige årsager, før behandlingen med Tecfidera indledes.

Efter behandlingsstart skal der foretages komplette blodtællinger, der inkluderer lymfocytter, hver 3. måned. Afbrydelse af behandlingen med Tecfidera til patienter med lymfocytter $<0,5 \times 10^9/l$, gennem mere end 6 måneder bør overvejes. Forholdet mellem fordele og risici ved behandlingen bør afvejes og drøftes med patienten i sammenhæng med andre tilgængelige behandlingsmuligheder. Kliniske faktorer samt evaluering af eventuelle laboratorie- og diagnostiske billedundersøgelser kan inkluderes som en del af denne overvejelse. Hvis behandlingen fortsættes på trods af et vedvarende lymfocytter $<0,5 \times 10^9/l$, anbefales nøjere overvågning (se også underafsnittet om PML).

Lymfocytallene skal følges indtil normalisering. Efter normalisering, og hvis der ikke er andre behandlingsmuligheder, skal beslutning om at genstarte behandlingen med Tecfidera efter seponering baseres på et klinisk skøn.

MR-billeddiagnostik

Før behandlingen med Tecfidera indledes, bør en baseline MR-skanning være til rådighed (sædvanligvis inden for 3 måneder) som reference. Behovet for yderligere MR-scanning bør overvejes i overensstemmelse med nationale og lokale anbefalinger. MR-billeddiagnostik kan overvejes som en del af en nøjere overvågning af patienter, der menes at have en øget risiko for PML. Skulle der være klinisk mistanke om PML, skal MR-skanning foretages med det samme til diagnostiske formål.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er observeret PML med Tecfidera og andre produkter, der indeholder fumarater, hos patienter med svær og langvarig lymfopeni. PML er en opportunistisk infektion forårsaget af John-Cunningham-virus (JCV), som kan være dødelig eller resultere i svær invaliditet. PML kan kun opstå, hvis patienten har JCV-infektion. Såfremt der foretages JCV-test, skal man være opmærksom på, at lymfopenis indflydelse på nøjagtigheden af JCV-antistof-test ikke er blevet undersøgt hos patienter behandlet med Tecfidera. Det skal også bemærkes, at en test, der er negativ for JCV-antistoffer (hvor lymfocyt-tallene er normale), ikke udelukker muligheden for efterfølgende JCV-infektion.

Tidligere behandling med immunosuppressive eller immunmodulerende præparater

Der er ikke udført studier, som evaluerer Tecfideras effektivitet og sikkerhed, hos patienter, der er skiftet fra andre sygdomsmodulerende behandlinger til Tecfidera. Tidligere immunosuppressive behandlingers indflydelse på udviklingen af PML hos patienter behandlet med Tecfidera er ukendt. Når patienter skifter fra en anden sygdomsmodulerende behandling til Tecfidera, skal den anden terapi's halveringstid og virkningsmekanisme tages i betragtning for at undgå en additiv immuneffekt og samtidig reducere risikoen for reaktivering af MS.

Det anbefales at foretage en komplet blodtælling, før behandling med Tecfidera indledes og regelmæssigt under behandlingen (se Blodprøver/laboratorietests ovenfor).

Behandling med Tecfidera kan generelt indledes umiddelbart efter seponering af interferon eller glatirameracetat.

Infektioner

I placebokontrollerede fase III-studier var forekomsten af infektioner (60% mod 58%) og alvorlige infektioner (2% mod 2%) sammenlignelig hos patienter behandlet med henholdsvis Tecfidera og placebo. Der var ingen øget forekomst af alvorlige infektioner hos patienter med lymfocyt-tal $<0,8 \times 10^9 / l$ eller $<0,5 \times 10^9 / l$. Under behandling med Tecfidera i placebokontrollerede forsøg hos patienter med multipel sklerose faldt lymfocyt-tallet med i gennemsnit omkring 30% fra *baseline* over et år for derefter at stabilisere sig (se pkt. 4.8). Gennemsnitligt lymfocyt-tal forblev inden for normalværdierne. **Lymfocyt-tal $<0,5 \times 10^9 / l$ blev observeret hos <1 % af patienterne behandlet med placebo og hos 6 % af patienterne behandlet med Tecfidera. I kliniske studier (både kontrollerede og ikke kontrollerede) havde 2 % af patienterne lymfocyt-tal $<0,5 \times 10^9 / l$ i mindst seks måneder. Hos disse patienter forblev størstedelen af lymfocyt-tallene på $<0,5 \times 10^9 / l$ under fortsat behandling.**

Hvis behandling fortsættes hos patienter med svær, langvarig lymfopeni kan risikoen for en opportunistisk infektion, herunder progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), ikke udelukkes (se underafsnittet om PML ovenfor for yderligere oplysninger).

Såfremt en patient udvikler en alvorlig infektion, skal det overvejes at seponere Tecfidera, og fordele og risici skal revurderes, før behandlingen genoptages. Patienter,

der får Tecfidera, skal informeres om at rapportere symptomer på infektion til en læge. Patienter med alvorlige infektioner bør ikke starte behandling med Tecfidera, før infektionen eller infektionerne er overstået.

4.8 Bivirkninger

Hæmatologi

I de placebokontrollerede studier havde de fleste patienter (>98%) normale lymfocytværdier inden behandlingsstart. Efter behandling med Tecfidera faldt de gennemsnitlige lymfocytstal i løbet af det første år, hvorefter de nåede et plateau. I gennemsnit faldt lymfocytstallene cirka 30% under *baseline*-værdien. Middel og mediane lymfocytstal forblev inden for normalgrænserne. Lymfocytstal $<0,5 \times 10^9/l$ blev observeret hos <1% af de placebobehandlede patienter hos og 6% af de Tecfiderabehandlede patienter. Et lymfocytstal $<0,2 \times 10^9/l$ blev observeret hos 1 Tecfiderabehandlet patient og hos ingen af de placebobehandlede patienter.

Hyppigheden af infektioner (58% *versus* 60%) og alvorlige infektioner (2% *versus* 2%) var sammenlignelig hos patienter behandlet med placebo og Tecfidera. Der blev ikke observeret en øget hyppighed af infektioner og alvorlige infektioner hos patienter med lymfocytstal $<0,8 \times 10^9/l$ eller $<0,5 \times 10^9/l$. **Der er opstået PML i tilfælde med svær og langvarig lymfopeni (se pkt. 4.4).** Der blev set en forbigående stigning i middel-eosinofiltallene i løbet af behandlingens første 2 måneder.

