

**Dato:** 23 november, 2015**Tecfidera® (dimetylfumarat): Nye tiltak for å minimere risikoen for PML - strengere retningslinjer for overvåking og avbrudd i behandlingen**

Kjære helsepersonell,

I samråd med det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Statens legemiddelverk vil Biogen Idec informere om nye viktige tiltak for å minimere risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i forbindelse med bruk av Tecfidera.

**Sammendrag**

Vi anbefaler at følgende tiltak iverksettes for å redusere risikoen for PML:

- Før oppstart av behandling med Tecfidera:
  - sørge for å gjøre en fullstendig blodcelletelling, inkludert lymfocytter
  - det bør foreligge en referanse-MRI som er tatt ved baseline (ikke eldre enn 3 måneder)
  - pasientene bør informeres om risikoen for PML, om mulige kliniske symptomer de skal være oppmerksom på, og tiltak som må iverksettes hvis noen av disse symptomene oppstår.
- Etter oppstart av behandling med Tecfidera:
  - fullstendige blodcelletellinger, inkludert lymfocytter, gjøres hver 3. måned
  - på grunn av muligheten for økt risiko for PML, bør seponering av Tecfidera vurderes hos pasienter med lymfocytall under  $0,5 \times 10^9$ /liter som vedvarer i mer enn 6 måneder (dvs. alvorlig langvarig lymfopeni)
  - hvis behandlingen stoppes på grunn av lymfopeni skal pasientene følges opp til lymfocyttnivåene har gått tilbake til det normale.
- Andre hensyn:

Vær oppmerksom på at PML kun kan forekomme ved infeksjon med John-Cunningham-virus (JCV). Hvis testing for JCV er utført, bør det tas i betraktning at eventuell påvirkning av lymfopeni på nøyaktigheten av anti-JCV antistofftest ikke er undersøkt hos pasienter som har fått behandling med Tecfidera. Legg også merke til at en negativ anti-JCV antistofftest (ved normale lymfocytall) ikke utelukker muligheten for senere JCV-infeksjon.
- Dersom behandlingen fortsettes hos pasienter med alvorlig langvarig lymfopeni, anbefales økt årvåkenhet for PML:
  - informer pasienter og omsorgspersoner på nytt om risikoen for PML når det er risikofaktorene til stede, og minn dem på de tidlige kliniske symptomene de må være oppmerksomme på
  - overvåk pasientene for tegn og symptomer på, eller forekomst av ny nevrologisk dysfunksjon (f.eks. motorisk dysfunksjon, kognitive eller psykiatriske symptomer). Ta i betraktning at PML kan opptre med egenskaper som ligner multippel sklerose, fordi begge er demyeliniserende sykdommer



- vurder behovet for ytterligere MR-undersøkelser som en del av den økte årvåkenhet for PML, i samsvar med nasjonale og lokale anbefalinger.
- Dersom det er mistanke om PML hos en pasient, skal behandlingen med Tecfidera avsluttes umiddelbart og hensiktsmessige undersøkelser utføres.

### Ytterligere informasjon vedrørende sikkerhet

Tecfidera er godkjent for behandling av voksne pasienter med relapserende-remitterende (attakkvis) multippel sklerose. Tecfidera kan forårsake lymfopeni: I kliniske studier ble lymfocytallet redusert med ca. 30 % av baselineverdien i løpet av behandlingen.

PML er en sjelden, men alvorlig opportunistisk infeksjon forårsaket av John-Cunningham-virus (JCV), som kan være dødelig eller føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne. PML er sannsynligvis forårsaket av en kombinasjon av faktorer. Risikofaktorer for utvikling av PML i nærvær av JCV omfatter endret eller svekket immunforsvar og kan også omfatte genetiske eller miljømessige risikofaktorer.

I oktober 2014 ble det rapportert et dødelig tilfelle av PML hos en pasient fra en langvarig forlengelsesstudie, som var behandlet med dimetylfumarat i 4,5 år. Pasienten opplevde alvorlig langvarig lymfopeni (>3,5 år) under behandlingen med Tecfidera. Dette bekreftede tilfellet av PML var det første som ble rapportert for Tecfidera. Hittil i 2015\* er to andre bekreftede tilfeller etter markedsføring rapportert fra USA og Tyskland. Begge var mannlige pasienter (på henholdsvis 64 og 59 år) som hadde brukt Tecfidera i henholdsvis til sammen 2 og ca. 1,5 år. PML-diagnosene ble stilt <1,5 år og ca. 1 år etter at alvorlig langvarig lymfopeni oppsto (lymfocytall  $\leq 0,5 \times 10^9$ /liter med nadir på henholdsvis  $0,3 \times 10^9$ /liter og hovedsakelig  $< 0,5 \times 10^9$ /liter). Ingen av de tre pasientene hadde tidligere fått legemidler som er kjent for å være forbundet med risiko for PML. Alle pasientene var seropositive for anti-JCV antistoffer på tidspunktet for PML-diagnosen.

\*(bekreftet per 30. oktober 2015)

### Melding av bivirkninger

Helsepersonell skal melde alle mistenke bivirkninger forbundet med bruk av Tecfidera til RELIS i sin helseregion. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på [www.relis.no/meldeskjema](http://www.relis.no/meldeskjema) eller [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### Kontaktinformasjon

Kontaktopplysninger for ytterligere informasjon finnes i produktinformasjonen for legemidlet (preparatomtale og pakningsvedlegg) på <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Med vennlig hilsen  
Biogen Norway AS



Yngve Mikkelsen  
Medisinsk direktør MD DBA



## VEDLEGG I

### Revidert tekst i produktinformasjon (endringer understreket i fet skrift)

#### Fra Preparatomtalen

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Endringer i laboratorietester for nyre- og leverfunksjon er sett i kliniske studier hos pasienter som ble behandlet med Tecfidera (se pkt. 4.8). Den kliniske betydningen av disse endringene er ukjent. Vurdering av nyrefunksjonen (f.eks. kreatinin, blodureanitrogen og urinanalyse) og leverfunksjonen (f.eks. ALAT og ASAT) anbefales før behandlingsstart, etter 3 og 6 måneders behandling, deretter hver 6.-12. måned og når det er klinisk indisert.

**Pasienter som behandles med Tecfidera kan utvikle alvorlig langvarig lymfopeni** (se pkt. 4.8). Tecfidera er ikke undersøkt hos pasienter som allerede har lave lymfocytall, og forsiktighet bør utvises ved behandling av slike pasienter. Før oppstart av behandling med Tecfidera **skal** det utføres en **ny** fullstendig blodcelletelling, **inkludert lymfocytter**. **Hvis lymfocytallet ligger under normalområdet, bør en grundig vurdering av mulige årsaker fullføres før oppstart av behandling med Tecfidera.**

**Etter behandlingsstart skal** en fullstendig blodcelletelling, **inkludert lymfocytter, utføres hver 3. måned. Seponering av Tecfidera bør vurderes hos pasienter med lymfocytall  $<0,5 \times 10^9$ /liter som varer i mer enn 6 måneder. Nytte/risikoforholdet ved behandlingen bør revurderes i samarbeid med pasienten i sammenheng med andre tilgjengelige behandlingsoalternativer. Kliniske faktorer, evaluering av eventuelle laboratorie- og bildedannende undersøkelser kan inngå som en del av denne revurderingen. Dersom behandlingen fortsetter til tross for vedvarende lymfocytall  $<0,5 \times 10^9$ /liter, anbefales økt årvåkenhet (se også avsnittet om PML).**

**Lymfocytallet bør følges opp til dette er gjenopprettet. Etter gjenopprettning av lymfocytallet og i fravær av andre behandlingsoalternativer, bør avgjørelsen om hvorvidt behandling med Tecfidera skal startes på nytt eller ikke etter seponering, være basert på klinisk vurdering.**

#### MR

**Før oppstart av behandling med Tecfidera bør det foreligge en MR-undersøkelse fra baseline (vanligvis ikke eldre enn 3 måneder) som skal brukes som referanse. Behovet for ytterligere MR-skanning bør vurderes i henhold til nasjonale og lokale anbefalinger. MR-undersøkelser kan betraktes som en del av økt årvåkenhet hos pasienter som anses å ha økt risiko for PML. Ved klinisk mistanke om PML, bør MR utføres umiddelbart til diagnoseformål.**

#### Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)



**Det har forekommet tilfeller av PML ved bruk av Tecfidera og andre preparater som inneholder fumarater ved alvorlig og langvarig lymfopeni. PML er en opportunistisk infeksjon forårsaket av John-Cunningham-virus (JCV), som kan være dødelig eller føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne. PML kan kun forekomme ved en JCV-infeksjon. Hvis testing for JCV er gjennomført, bør det tas i betraktning at eventuell påvirkning av lymfopeni på nøyaktigheten av anti-JCV antistofftest ikke er undersøkt hos Tecfidera-behandlede pasienter. Det bør også legges merke til at en negativ anti-JCV antistofftest (ved normale lymfocytall) ikke utelukker muligheten for senere JCV-infeksjon.**

#### **Tidligere behandling med immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling**

**Det er ikke utført studier for å evaluere effekten og sikkerheten av Tecfidera når pasienter bytter fra annen sykdomsmodifiserende behandling til Tecfidera. Bidraget fra tidligere immunsuppressiv behandling på utvikling av PML hos Tecfidera-behandlede pasienter er ukjent. Når pasienter bytter fra annen sykdomsmodifiserende behandling til Tecfidera, bør halveringstiden og virkningsmekanismen til den andre behandlingen tas i betraktning for å unngå en additiv immuneffekt og samtidig redusere risikoen for å reaktivere MS.**

**En fullstendig blodcelletelling anbefales før oppstart av behandling med Tecfidera, og regelmessig under behandlingen (se Blod-/laboratorieundersøkelser ovenfor).**

**Behandling med Tecfidera kan vanligvis startes umiddelbart etter seponering av interferon eller glatirameracetat.**

#### **Infeksjoner**

I placebokontrollerte fase III-studier var insidensen av infeksjoner (60 % versus 58 %) og alvorlige infeksjoner (2 % versus 2 %) omtrent den samme hos pasienter som ble behandlet med henholdsvis Tecfidera eller placebo. Det var ingen økt insidens av alvorlige infeksjoner hos pasienter med lymfocytall  $<0,8 \times 10^9$ /liter eller  $<0,5 \times 10^9$ /liter. Under behandling med Tecfidera i placebokontrollerte MS-studier, avtok gjennomsnittlig lymfocytall med ca. 30 % fra baseline etter ett år med et påfølgende platå (se pkt. 4.8). Gjennomsnittlig lymfocytall holdt seg innenfor normale grenseverdier. **Pasienter med lymfocytall  $<0,5 \times 10^9$ /liter ble observert hos  $<1$  % av pasientene som ble behandlet med placebo og hos 6 % av pasientene som ble behandlet med Tecfidera. I kliniske studier (både kontrollerte og ikke-kontrollerte) opplevde 2 % av pasientene lymfocytall  $<0,5 \times 10^9$ /liter i minst seks måneder. Hos de fleste av disse pasientene forble lymfocytallene  $<0,5 \times 10^9$ /liter ved fortsatt behandling.**

**Dersom behandlingen fortsettes ved alvorlig langvarig lymfopeni, kan risikoen for en opportunistisk infeksjon, inkludert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) ikke utelukkes (se avsnittet om PML ovenfor for ytterligere detaljer).**

Hvis en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, bør seponering av behandling med Tecfidera vurderes, og fordeler og risikoer bør revurderes før behandlingen gjenopptas.



Pasienter som får Tecfidera bør anmodes om å rapportere symptomer på infeksjoner til en lege. Pasienter med alvorlige infeksjoner bør ikke starte behandling med Tecfidera før infeksjonen(e) er borte.

## 4.8 Bivirkninger

### Hematologiske bivirkninger

I placebokontrollerte studier hadde de fleste pasientene (>98 %) normale lymfocytverdier før behandlingen ble innledet. Ved behandling med Tecfidera avtok gjennomsnittlig lymfocytall i løpet av det første året, med et etterfølgende platå. I gjennomsnitt ble antall lymfocytter redusert med ca. 30 % av baselineverdien. Gjennomsnittlig og mediant lymfocytall holdt seg innenfor normale grenseverdier. Lymfocytall på  $<0,5 \times 10^9$ /liter ble observert hos <1 % av pasientene som ble behandlet med placebo og hos 6 % av pasientene som ble behandlet med Tecfidera. Lymfocytall på  $<0,2 \times 10^9$ /liter ble observert hos 1 pasient som ble behandlet med Tecfidera og ingen av pasientene som ble behandlet med placebo. Det var tilsvarende insidens av infeksjoner (58 % versus 60 %) og alvorlige infeksjoner (2 % versus 2 %) hos pasienter som ble behandlet med placebo og Tecfidera. Det ble ikke sett noen økt insidens av infeksjoner eller alvorlige infeksjoner hos pasienter med lymfocytall på  $<0,8 \times 10^9$ /liter eller  $<0,5 \times 10^9$ /liter. **PML har forekommet ved alvorlig og langvarig lymfopeni (se pkt. 4.4).** En forbigående økning i gjennomsnittlig eosinofiltall ble sett i løpet av de første 2 behandlingsmånedene.