

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

*Informatie verstrekt onder het gezag van het fagg*

**Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars**

**Datum:** november 2015

**Betreft:** Tecfidera® (dimethylfumaraat). **Nieuwe maatregelen voor het minimaliseren van het risico op PML – verbeterde monitor- en stopregels.**

Geachte Professor, Geachte Dokter,

In overleg met het Europees geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg), wenst Biogen u te informeren over belangrijke nieuwe maatregelen om het risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) tijdens een behandeling met Tecfidera® te minimaliseren:

**Samenvatting**

Om het risico op PML te verminderen, wordt aanbevolen om de volgende acties te ondernemen:

- **Voordat een behandeling met Tecfidera® wordt gestart:**
  - dient een volledig bloedbeeld (inclusief lymfocytentelling) te worden bepaald.
  - dient een baseline MRI beschikbaar te zijn als referentie (meestal binnen 3 maanden).
  - dienen patiënten te worden geïnformeerd over het risico op PML, de mogelijke klinische symptomen waarvan ze zich bewust moeten zijn en de te ondernemen acties als één of meer van deze symptomen zich voordoen.
  
- **Na het starten van een behandeling met Tecfidera®:**
  - monitor om de 3 maanden het volledige bloedbeeld, inclusief lymfocytentelling.
  - dient bij patiënten met een lymfocytenaantal van lager dan  $0,5 \times 10^9/l$  dat meer dan 6 maanden aanhoudt (d.w.z. ernstige langdurige lymfopenie), te worden overwogen om Tecfidera te onderbreken vanwege een mogelijk toegenomen risico op PML.
  - wanneer een behandeling wegens lymfopenie wordt gestopt, dienen de patiënten opgevolgd te worden totdat de lymfocytentelling weer genormaliseerd is.
  
- **Andere overwegingen:**

PML kan zich alleen voordoen in de aanwezigheid van een infectie met het John-Cunningham virus (JCV) . Als er op JCV wordt getest, moet in overweging worden genomen dat de invloed van lymfopenie op de nauwkeurigheid van een anti-JCV antilichaamonderzoek niet is bestudeerd bij patiënten behandeld met Tecfidera® .

Verder moet er rekening mee worden gehouden dat een negatieve anti-JCV antilichaamtest (bij een normale lymfocytentelling) de mogelijkheid van een daaropvolgende JCV infectie niet uitsluit.

- Indien de behandeling wordt voortgezet bij patiënten met ernstige en langdurige lymfopenie, wordt aanbevolen extra waakzaam te zijn voor PML:
  - geef patiënten en verzorgers opnieuw voorlichting over het risico op PML in aanwezigheid van risicofactoren en herinner hen aan de vroege klinische symptomen waarvan ze zich bewust moeten zijn.
  - monitor patiënten op klachten en symptomen en op het ontstaan van nieuwe neurologische disfunctie (bv. motorische disfunctie, cognitieve of psychiatrische symptomen). Houd er rekening mee dat PML zich kan voordoen met gelijkaardige karakteristieken als deze van multiple sclerose omdat het beiden demyeliniserende aandoeningen zijn.
  - overweeg de noodzaak van verdere MRI-scans als onderdeel van toegenomen waakzaamheid voor PML, overeenkomstig nationale en lokale aanbevelingen.
- Indien er een vermoeden bestaat van PML bij een patiënt, moet de behandeling met Tecfidera® onmiddellijk worden gestopt en op geschikte wijze worden onderzocht.

### **Bijkomende informatie over de veiligheid**

Tecfidera® is goedgekeurd voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose. Tecfidera® kan lymfopenie veroorzaken: in klinische studies daalde het aantal lymfocyten met ongeveer 30% ten opzichte van baselinewaarden.

PML is een zeldzame maar ernstige opportunistische infectie veroorzaakt door het John-Cunningham -virus (JCV), die fataal kan zijn of ernstige invaliditeit tot gevolg kan hebben. PML wordt naar alle waarschijnlijkheid veroorzaakt door een combinatie van factoren. Tot de risicofactoren voor het ontwikkelen van PML in aanwezigheid van JCV behoren een gewijzigd of verzwakt immuunsysteem en eventueel ook genetische of milieugebonden risicofactoren.

In oktober 2014 werd een fataal geval van PML gemeld bij een patiënt uit een lange-termijn extensiestudie die 4,5 jaar met dimethylfumaraat werd behandeld. Tijdens de behandeling met Tecfidera® had de patiënt een ernstige en langdurige lymfopenie (gedurende meer dan 3,5 jaar). Dit bevestigde geval van PML was het eerste geval dat voor Tecfidera® werd gemeld. Tot nu toe zijn er in 2015\* twee andere post-marketing bevestigde gevallen gemeld uit de VS en Duitsland, beide bij mannelijke patiënten (van respectievelijk 64 en 59 jaar), die Tecfidera® respectievelijk in totaal 2 en ongeveer 1,5 jaar hadden ingenomen. PML diagnoses werden gesteld na <1,5 jaar en ongeveer 1 jaar na het begin van ernstige en langdurige lymfopenie (aantal lymfocyten  $\leq 0,5 \times 10^9/L$  met respectievelijk nadir van  $0,3 \times 10^9/L$  en voornamelijk  $< 0,5 \times 10^9/L$ ). Geen van de drie patiënten had eerder geneesmiddelen gekregen waarvan bekend stond dat ze met een risico op PML werden geassocieerd. Alle patiënten waren seropositief voor anti-JCV antilichamen op het moment van de PML diagnose. \* ( bevestigd op 30 oktober 2015)

### **Oproep tot melding van bijwerkingen.**

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Tecfidera® te melden aan de afdeling Vigilantie van het federaal agentschap voor

geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg). Het melden kan online gebeuren via [www.gelefiche.be](http://www.gelefiche.be) of via de "papieren gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

Bijwerkingen kunnen ook aan Biogen Belgium gemeld worden via [drugsafety.belux@biogen.com](mailto:drugsafety.belux@biogen.com).

**Vraag voor bijkomende Informatie.**

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot het gebruik van Tecfidera® kunt u contact opnemen met het Medisch Departement van Biogen Belgium via [medinfo.belux@biogen.com](mailto:medinfo.belux@biogen.com).

Met vriendelijke groeten,



Apr. Trees Vanryckeghem  
Regulatory Affairs Manager  
Biogen Belgium nv/sa



Dr. Katrijn Houbracken  
Associate Director Medical Affairs  
Biogen Belgium nv/sa

## BIJLAGE 1

### Herziene productinformatie (veranderingen onderstreept en vetgedrukt)

#### Uit SmPC

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

In klinische onderzoeken bij met Tecfidera behandelde proefpersonen zijn uit laboratoriumonderzoek veranderingen in de nier en de lever waargenomen (zie rubriek 4.8). De klinische implicaties van deze veranderingen zijn niet bekend. Beoordeling van de nierfunctie (bijv. creatinine, ureumstikstofgehalte in het bloed en urineonderzoek) en van de leverfunctie (bijv. ALAT en ASAT) wordt aanbevolen alvorens de behandeling te initiëren, na 3 en 6 maanden behandeling, en vervolgens om de 6 tot 12 maanden en zoals klinisch is geïndiceerd.

**Patiënten die worden behandeld met Tecfidera kunnen ernstige, langdurige lymfopenie ontwikkelen** (zie rubriek 4.8). Tecfidera is niet onderzocht bij patiënten met een reeds bestaand laag aantal lymfocyten en daarom moet bij het behandelen van deze patiënten met voorzichtigheid worden gehandeld. Alvorens een behandeling met Tecfidera te initiëren, **dient het huidige** volledige bloedbeeld, **inclusief lymfocyten**, te worden bepaald. **Indien het aantal lymfocyten onder het normale bereik blijkt te liggen, moet voor het starten van de behandeling met Tecfidera een grondige beoordeling van de mogelijke oorzaken worden uitgevoerd.**

**Na het starten van de behandeling moet om de 3 maanden** het volledige bloedbeeld, **inclusief lymfocyten, worden bepaald. Bij patiënten met een lymfocytenaantal van  $<0,5 \times 10^9/l$  dat meer dan 6 maanden aanhoudt, moet worden overwogen Tecfidera te onderbreken. In overleg met de patiënt moet de verhouding tussen de voordelen en risico's worden overwogen in de context van andere beschikbare behandelingsopties. Klinische factoren, evaluatie van eventuele laboratorium- en beeldweergaveonderzoeken zouden als onderdeel bij deze heroverweging kunnen worden betrokken. Als behandeling wordt voortgezet ondanks een aanhoudend lymfocytenaantal van  $<0,5 \times 10^9/l$  wordt extra waakzaamheid aangeraden (zie ook de subrubriek over PML).**

**Lymfocytenaantallen moeten tot aan herstel worden gevolgd. Bij herstel en in de afwezigheid van alternatieve behandelingsopties moeten beslissingen over het wel of niet herstarten van Tecfidera na het onderbreken van de behandeling worden gebaseerd op een klinische beoordeling.**

#### **Magnetic Resonance Imaging (MRI)**

**Voordat de behandeling met Tecfidera wordt gestart, moet een MRI in de uitgangssituatie beschikbaar zijn (meestal binnen 3 maanden) als referentie. De behoefte aan verdere MRI-scans moet overeenkomstig landelijke en plaatselijke aanbevelingen in overweging worden genomen. MRI-scans kunnen in overweging worden genomen als onderdeel van toegenomen waakzaamheid bij patiënten waarvan wordt gedacht dat zij een extra risico op PML hebben. In geval van een klinisch vermoeden van PML moet de MRI om diagnostische doeleinden onmiddellijk worden verricht.**

#### **Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)**

**Gevalen van PML hebben zich voorgedaan met Tecfidera en andere fumarate-bevattende producten in de context van ernstige en langdurige lymfopenie. PML is een opportunistische infectie veroorzaakt door John-Cunningham virus (JCV), die fataal kan zijn of ernstige invaliditeit tot gevolg kan hebben. PML kan zich alleen voordoen in de aanwezigheid van een JCV-infectie. Als er op JCV wordt onderzocht, moet in overweging worden genomen dat de invloed van lymfopenie**

**op de nauwkeurigheid van anti-JCV antilichaamonderzoek niet is bestudeerd bij patiënten behandeld met Tecfidera. Verder moet worden opgemerkt dat een negatief anti-JCV antilichaamonderzoek (in aanwezigheid van een normale lymfocytentelling) de mogelijkheid op een daaropvolgende JCV-infectie niet uitsluit.**

**Voorafgaande behandeling met immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën.**

**Er zijn geen gecontroleerde klinische onderzoeken verricht waarmee de werkzaamheid en veiligheid van Tecfidera is geëvalueerd wanneer patiënten van andere ziektemodificerende therapieën op Tecfidera overschakelen. De bijdrage van voorafgaande immunosuppressieve therapie aan de ontwikkeling van PML bij patiënten behandeld met Tecfidera is niet bekend. Wanneer patiënten van een andere ziektemodificerende therapie op Tecfidera worden overgeschakeld, moeten de halfwaardetijd en het werkingsmechanisme van de andere therapie in overweging worden genomen teneinde een additief immuuneffect te voorkomen bij het tegelijkertijd verminderen van het risico op reactivatie van MS.**

**Een volledig bloedbeeld, inclusief lymfocyten, wordt aanbevolen alvorens Tecfidera te initiëren en regelmatig tijdens de behandeling (zie Bloed-/laboratoriumonderzoeken hierboven).**

**In het algemeen kan Tecfidera onmiddellijk worden gestart na het stoppen met interferon of glatirameeracetaat.**

#### Infecties

In fase III placebogecontroleerde studies was de incidentie van infecties (60% versus 58%) en ernstige infecties (2% versus 2%) vergelijkbaar bij patiënten behandeld met respectievelijk Tecfidera of placebo. Er werd geen verhoogde incidentie van ernstige infecties waargenomen bij patiënten met een lymfocytenaantal  $<0,8 \times 10^9/l$  of  $<0,5 \times 10^9/l$ . Tijdens behandeling met Tecfidera in de MS placebogecontroleerde onderzoeken, daalde het gemiddelde lymfocytenaantal met ongeveer 30% vanaf de uitgangswaarde na één jaar en bleef daarna op hetzelfde niveau (zie rubriek 4.8). Het gemiddelde lymfocytenaantal bleef binnen normale grenzen. **Patiënten met een lymfocytenaantal van  $<0,5 \times 10^9/l$  werden waargenomen bij  $<1\%$  van de patiënten behandeld met placebo en  $6\%$  van de patiënten behandeld met Tecfidera. Bij klinische onderzoeken (zowel gecontroleerd als niet-gecontroleerd) had  $2\%$  van de patiënten tenminste zes maanden een lymfocytenaantal van  $<0,5 \times 10^9/l$ . Bij deze patiënten bleef de meerderheid van de lymfocytenaantallen met voortdurende behandeling  $<0,5 \times 10^9/l$ .**

**Indien behandeling in aanwezigheid van ernstige langdurige lymfopenie wordt voortgezet, kan het risico op een opportunistische infectie, waaronder progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), niet worden uitgesloten (zie subrubriek PML hierboven voor nadere gegevens).**

Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, moet opschorting van behandeling met Tecfidera worden overwogen en moeten de voordelen en risico's opnieuw worden beoordeeld voorafgaand aan het opnieuw starten van de behandeling. Patiënten die Tecfidera krijgen, moeten worden geïnstrueerd om symptomen van infecties aan een arts te melden. Patiënten met ernstige infecties mogen behandeling met Tecfidera pas starten nadat de infectie(s) is/zijn genezen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Haematologische bijwerkingen

In de placebogecontroleerde studies hadden de meeste patiënten (>98%) normale lymfocytwaarden voordat de behandeling werd geïnitieerd. Bij behandeling met Tecfidera nam het gemiddelde aantal lymfocyten gedurende het eerste jaar af en bleef daarna stabiel. Gemiddeld nam het aantal lymfocyten met ongeveer 30% af t.o.v. baseline. Het gemiddelde en mediane aantal lymfocyten bleef binnen de normale limieten. Lymfocytenaantallen  $<0,5 \times 10^9/l$  werden waargenomen bij <1% van patiënten behandeld met placebo en 6% van patiënten behandeld met Tecfidera. Een lymfocytenaantal  $<0,2 \times 10^9/l$  werd waargenomen bij 1 patiënt behandeld met Tecfidera en bij geen patiënten behandeld met placebo.

De incidentie van infecties (58% versus 60%) en ernstige infecties (2% versus 2%) was vergelijkbaar bij patiënten behandeld met placebo of Tecfidera. Een toegenomen incidentie van infecties en ernstige infecties werd niet waargenomen bij patiënten met een lymfocytenaantal  $<0,8 \times 10^9/l$  of  $<0,5 \times 10^9/l$ . **PML heeft zich voorgedaan in de context van ernstige en langdurige lymfopenie (zie rubriek 4.4)**. Een tijdelijke toename in het gemiddelde aantal eosinofielen werd gedurende de eerste 2 maanden van de behandeling waargenomen.