Summarized Information_English
Informations résumées_Français
Samengevatte informatie_Nederlands

Summarized information_English

<table>
<tr><td>Product Name</td><td>CENRIFKI®</td></tr>
<tr><td>Active substance</td><td>Tolebrutinib 60 mg film-coated tablet</td></tr>
<tr><td>Indication and conditions of use</td><td>

Therapeutic indication

Tolebrutinib is indicated for the treatment of non-relapsing secondary progressive multiple sclerosis (nrSPMS) in adults.

Posology and method of administration

The recommended dose is 60 mg orally once daily. Liver monitoring should be performed before and during treatment. Tolebrutinib must be taken with a meal, preferably at the same time each day. Swallow tablets whole with water.

Dose modifications for aminotransferase elevations

Table 1 summarises recommendations for dose adjustment and monitoring for patients who develop elevated transaminases during therapy

Table 1: Therapy modifications and monitoring for elevated transaminases

<table>
<tr><th>Laboratory abnormalities</th><th>Therapy modifications</th></tr>
<tr><td rowspan="3">• ALT/AST > 3 × and ≤ 5 × ULN with clinical symptoms[a] OR with concurrent total bilirubin > 2 × ULN
• ALT or AST > 5 × ULN</td><td>• Withhold tolebrutinib treatment.
• Repeat labs every 2-3 days until ALT/AST down-trending and monitor weekly until ALT/AST <1.5 × ULN.
• Investigate to identify probable causes.</td></tr>
<tr><td>If an alternative cause other than drug-induced liver injury (DILI) is identified, reinitiation of tolebrutinib can be considered when ALT/AST decreases to < 1.5 × ULN. Upon reinitiation of tolebrutinib, if ALT/AST >3 × ULN, permanently discontinue tolebrutinib treatment.</td></tr>
<tr><td>If no alternative cause to DILI is identified, permanently discontinue tolebrutinib treatment if any of the following occurred as the initial event[b]:
• ALT/AST >8 × ULN
• ALT/AST >5 × ULN for > 2 weeks
• ALT/AST >3 × ULN and total bilirubin > 2 × ULN</td></tr>
</table>

a Fatigue, nausea, vomiting, abdominal pain or tenderness, fever, rash, anorexia, jaundice, and/or eosinophilia.

b If the following criteria are not met, continue treatment as clinically indicated.

Abbreviations: ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN: upper limit of normal.

Dose modifications for concomitant therapy

Concomitant use of tolebrutinib with moderate or strong CYP3A/2C8 inducers should be avoided. If a moderate or strong CYP3A/2C8 inducer must be used short-term (< 2 weeks), treatment with tolebrutinib can be continued. The effects of tolebrutinib may be diminished during this time.

Missed dose

If a dose is missed on the intended time of day, take the dose as soon as possible on the same day. Do not double the dose the next day to make up for a missed dose.

Special populations

Elderly

</td></tr>
</table>

	The safety and efficacy of tolebrutinib in MS patients greater than 65 years of age have not been established. Based on population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is necessary in patients greater than 65 years of age. *Hepatic impairment* No dose adjustment is necessary for patients with mild hepatic impairment, although caution must be exercised when initiating treatment in these patients. Tolebrutinib is contraindicated in patients with moderate to severe hepatic impairment and in patients with baseline serum ALT or AST greater than 1.5 × ULN, alkaline phosphatase greater than 2 × ULN (unless explained by a stable chronic liver disorder) or total bilirubin greater than 1.5 × ULN (unless due to Gilbert syndrome or non-liver-related disorder). *Renal impairment* No dose adjustment is necessary for patients with renal impairment. There is very limited data in patients with severe renal impairment, therefore, patients with severe renal impairment (<30 mL/min creatinine clearance) should be treated with tolebrutinib only if the benefit outweighs the risk and patients should be monitored closely for signs of toxicity. Tolebrutinib has not been studied in patients requiring dialysis and its use is contraindicated in this population. **<u>Tolebrutinib is contra-indicated in the following situations:</u>** • Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. • Patients with moderate to severe hepatic impairment. Patients with baseline serum ALT or AST greater than 1.5 × ULN, alkaline phosphatase greater than 2 × ULN (unless explained by a stable chronic liver disorder) or total bilirubin greater than 1.5 × ULN (unless due to Gilbert syndrome or non-liver-related disorder). • Patients with severe immunodeficiency (e.g. acquired immunodeficiency syndrome [AIDS], bone marrow disease, or severe, uncontrolled active infections). • Patients with severe renal impairment on dialysis.
Conditions, delays and further rules for participation of patients	- The patient is not eligible for a clinical trial running with tolebrutinib or another investigational medicinal product (IMP) in the CUP indication. - The patient is not eligible for treatment or cannot be adequately treated according to clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues, with an alternative pharmaceutical therapy that is commercially available in Belgium and that is reimbursed for the CUP indication. - Patients must have been clearly and completely informed by the treating physician and have signed the informed consent form (ICF) before treatment begins. **Patients must meet each of the following medical criteria specific to this program:** I 01. Patient must be 18 years or older at the time of signing the Patient informed consent. I 02. The Patient must have a previous diagnosis of RRMS in accordance with the 2017 revised McDonald criteria[1]. I 03. The Patient must have a current diagnosis of SPMS in accordance with the clinical course criteria revised in 2013[2]. I 04. The Patient must have documented evidence of disability progression based on • Demonstrating progression of Expanded Disability Status Scale (EDSS) in the past year, • If EDSS is not available or does not confirm the progression of disability, progression in Functional System Score can be an alternative, • Other clinical measurements such as timed 25-foot walk test or nine-hole peg test (9-HPT). I 05. Absence of clinical relapses for at least 24 months. I 06. The Patient must have an EDSS score at last medical evaluation from 3.0 to 6.5 points, inclusive.

	I 07. For women of childbearing potential, or male patients with female partners of childbearing potential, the agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use of contraceptive methods that result in a failure rate of <1% per year. I 08. The Patient has access to a laboratory (or site) and is able to comply with the program safety monitoring plan for the liver function tests. I 09. Physician confirmation that the safety monitoring plan will be followed. **Patients meeting any of the following criteria will be excluded from the program:** E 01. Patient is currently enrolled or eligible to enroll in a Sanofi sponsored trial and/or any other trial for nrSPMS. E 02. The patient has active infection, has a history of infection or may be at risk for infection: • A history of T-lymphocyte or T-lymphocyte-receptor vaccination, transplantation (including solid organ, stem cell, and bone marrow transplantation) and/or antirejection therapy. • The patient has received any live (attenuated) vaccine (including but not limited to varicella zoster, oral polio, and nasal influenza) within 2 months before the planned treatment start date. • A history of diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) or evidence of findings suggestive of PML on the baseline magnetic resonance imaging (MRI). • A history of active or latent tuberculosis (TB) (unless the patient has completed a full course of anti-tuberculosis therapy or it is documented by a specialist that the patient has been adequately treated and can begin treatment with an immunosuppressive agent); screening tuberculosis testing should be performed as per local health care authority recommendations prior to program start and during the program, if clinically indicated. Blood testing (eg, QuantiFERON® TB Gold test) is preferred; skin testing (eg, tuberculin skin test) will be allowed if blood testing is not available or the blood test result is indeterminate. • A history of infection with human immunodeficiency virus (HIV) with persistent chronic or active recurring infection requiring treatment with antibiotics, antivirals, or antifungals. • The patient is positive for hepatitis B surface antigen and/or patient is positive for Hep B core Ab AND negative for anti-Hep B surface Ab and/or is positive for hepatitis C antibody and hepatitis C RNA positive. E 03. Active alcohol use disorder or a history of alcohol or drug abuse within 1 year prior to the enrolment in the program. E 04. Any malignancy within 5 years prior to the request submission (except for effectively treated carcinoma in situ of the cervix or adequately treated non-metastatic squamous or basal cell carcinoma of the skin). E 05. The following findings obtained during the time of last medical evaluation considered in the Physician's judgment to be clinically significant: • Any screening laboratory values outside normal limits • Abnormal ECG (if available) • History of coagulation disorder E 06. Patients with severe renal impairment on dialysis. E 07. Patient with: • Pre-existing acute or chronic liver disease • Serum results showing either of the following at baseline: o Alanine aminotransferase (ALT) >1.5 times upper limit of normal (ULN) o Aspartate aminotransferase (AST) >1.5 times ULN

	o Alkaline phosphatase >2 times ULN (unless caused by non-liver related disorder or explained by a stable chronic liver disorder). o Total bilirubin >1.5 times ULN (unless due to Gilbert syndrome or non-liver related disorder). o Elevated transferrin saturation (>50% in males and >40% in females) and/or with elevated ferritin levels >500 µg/L. E 08. Conditions that may predispose the Patient to excessive bleeding: • A bleeding disorder or known platelet dysfunction at any time prior to the time of last medical evaluation. • A platelet count <150 000/µL at the time of last medical evaluation. • The Patient has had major surgery within 4 weeks prior to the last medical evaluation which could affect the Patient's safety or affect immune response (as judged by the requesting Physician) or has planned any elective major surgery during the program. • A history of significant bleeding events within 6 months prior to the time of last medical evaluation, according to the Physician's judgment such as but not limited to cerebral or gastrointestinal bleeding. E 09. The Patient is receiving anticoagulant/antiplatelet therapies; those that are not permitted to be taken concomitantly with tolebrutinib, include the following: • Acetylsalicylic acid (aspirin) >81 mg/day. • Antiplatelet drugs (e.g., clopidogrel). • Warfarin (vitamin K antagonist). • Heparin, including low molecular weight heparin (antithrombin agents). • Dabigatran (direct thrombin inhibitor). • Apixaban, edoxaban, rivaroxaban (direct factor Xa inhibitors). Note: *-All the above-mentioned drugs must be stopped at least 5 half-lives before the program drug administration except for aspirin, which must be stopped at least 8 days before.* *-Please exercise caution for patients co-administering medicines with potential risk of hepatotoxicity.* E 10. For patient receiving prior/concomitant treatments: • No wash out is required for dimethyl fumarate, interferon beta or glatiramer acetate treatments although use is not permitted on or after Day 1. • MRI and clinical assessments for PML are required prior to enrollment for patients previously treated with siponimod, ponesimod, fingolimod, ozanimod, or natalizumab. • The following treatments result in patient ineligibility: o Lymphoid irradiation (at any time) o Bone marrow transplantation (at any time) o Mitoxantrone (with evidence of cardiotoxicity following treatment, or cumulative lifetime dose >120 mg/m^2) (at any time) o Other strongly immunosuppressive treatments with very long-lasting effects (at any time) o Alemtuzumab (if received within 4 years prior to enrollment) o Highly immunosuppressive/chemotherapeutic medications: mitoxantrone up to 120 mg/m^2 body surface area, cyclophosphamide, cladribine, cyclosporine (if received within 2 years prior to enrollment) o Supplements with hepatotoxic effects when used concomitantly. Physicians should use clinical judgment in switching patients and determining appropriate washout periods. The washout periods followed in the clinical protocol for HERCULES (*NCT04411641)* can be used as reference[3]. E 11. The Patient is receiving moderate or strong CYP2C8 inhibitors and/or moderate or strong CYP3A/2C8 inducers (long term ≥ 2 weeks) with tolebrutinib.

	E 12. Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients.
Duration of the program	The CUP will run from the moment the program is approved by FAHMP **and** marketing authorization (MA) has been granted. The program will run until tolebrutinib 60 mg is commercially available in Belgium in the envisaged indication or reimbursement procedure has ended (regardless of the outcome), provided there is an unmet medical need. At the time the program ends patients participating in the program must switch to the commercially available medicinal product. However as long as the medicinal product is not commercially available in Belgium for the indication of the program the applicant shall continue to provide the medicinal product to these patients that were already included in the program, according to the modalities of the closed program unless otherwise decided by the competent authority for scientific reasons. Of note, the modalities of a program can be adapted upon request of the competent authorities at any time e.g. in case scientific data would necessitate such change. The applicant should notify the FAMHP on any regulatory decision/outcomes with regard to the marketing authorisation status of the indication relevant to the CUP. Sanofi has the right to stop inclusion of new patients in the program. If that decision is taken, a notification e-mail will be sent by Sanofi to umn@afmps-fagg.be, indicating the motivation for ending the program, the number of patients that have been included in the program, the number of patients that are still treated and will be further provided with the medicinal product after the end of inclusion of new patients. The program will not be visible anymore on the FAHMP website and HCPs who have included patients in the program will be notified that inclusion of new patients is no longer possible. Once the program is ended, pharmacovigilance data should no longer be sent in the frame of the re-evaluation of the program however the applicant stays responsible for the implementation of the program for the patients included before the date of termination of the program unless the medicinal product is available on the market.
Conditions of distribution	• The treating physician checks ongoing clinical trials that could be suitable for the patients and checks the inclusion and exclusion criteria of the CUP. • The treating physician submits a motivated request to the responsible physician to supply tolebrutinib 60 mg for an individual patient. Each request must be submitted via the Sanofi managed access program (MAP) website: https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/sanofi-manage-access-program to be processed and assessed for eligibility. • The responsible physician (or delegate) verifies if the patient meets the inclusion/exclusion criteria of the program and will review the treating physician's motivation. In case of any questions or need for clarification, the treating physician may be requested to provide additional information. The estimated turnaround time from request submission to approval is approximately 5 business days, or up to 10 business days if additional information is required. In case of a positive opinion, the responsible physician (or delegate) starts the process to send tolebrutinib 60 mg to the requesting hospital. • Product delivery will be managed by Uniphar, Sanofi's authorized third-party vendor. Once all necessary approvals have been obtained and verified, Uniphar will dispatch the product shipment to the designated site. The treating physician is accountable for the inventory at the site level. Patients will need to collect the product from the site designated by their treating physician, which typically would be the hospital pharmacy. Timeframe between individual request approval and receipt at site is approximately 10 working days. • Before initiation of treatment with tolebrutinib 60 mg, the treating physician will be trained on the program, product and Risk Management Plan (RMP). • Monitoring of liver function is required prior to initiating tolebrutinib 60 mg treatment, then weekly in the first 12 weeks and monthly in months 4 to 12 after

<table>
<tr><td></td><td>initiation or restarting following an interruption of 1 year or longer due to elevated transaminases. Perform monitoring every 6 months between 12 and 24 months. Periodic monitoring thereafter may be performed as warranted. Consider additional monitoring when tolebrutinib 60 mg is given with other potentially hepatotoxic medicinal products. Resupply of tolebrutinib 60 mg is contingent upon patient compliance with the safety monitoring plan and the physician's clinical judgment of the benefit-risk of continued treatment with tolebrutinib 60 mg.</td></tr>
<tr><td>Responsible of the program</td><td>Responsible of the program
Inge Roos
Sanofi Belgium
Airport Plaza - Montreal Building
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Belgium
Phone +32 471 77 11 64
E-mail : inge.roos@sanofi.com

Responsible Physician:
Patrick Dhont, MD
Sanofi Belgium
Airport Plaza – Montreal Building
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Belgium
Phone: +32 473 80 27 38
E-mail: Patrick.DHONT@sanofi.com</td></tr>
<tr><td>Modalities for the disposal</td><td>Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.
All unused medication should be returned to Sanofi or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the CUP. Medication provided for an individual patient request under the CUP should be used for that specific patient only.

The packaging of tolebrutinib must be the same as that of the tolebrutinib authorised in Belgium.</td></tr>
<tr><td>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</td><td>Taking into consideration the nature, frequency, and reasonable evidence of causal association with tolebrutinib, "transaminases increased", "DILI", "COVID-19", "COVID-19 pneumonia", "pneumonia", and "upper respiratory tract infection" were identified as expected SARs, as listed in Table 2. Fatal and life-threatening SARs are to be considered unexpected, even if previously observed on multiple occasions.

Table 2: Expected serious adverse reactions for tolebrutinib 60 mg in MS population from unblinded Phase 3 studies
<table>
<tr><th></th><th>Expected SAR</th><th>SARs from clinical trials (N = 1685[a])</th><th>Reference frequency</th></tr>
<tr><th>SOC</th><th>(PT)</th><th>n</th><th>%</th></tr>
<tr><td>Investigations</td><td>Transaminases increased[b]</td><td>3</td><td>0.17 (uncommon)</td></tr>
<tr><td>Hepatobiliary disorders</td><td>DILI[c]</td><td>4[d]</td><td>0.23 (uncommon)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Infections and Infestations</td><td>COVID-19</td><td>10</td><td>0.59 (uncommon)</td></tr>
<tr><td>COVID-19 pneumonia</td><td>14</td><td>0.83 (uncommon)</td></tr>
<tr><td>Pneumonia[e]</td><td>8</td><td>0.47 (uncommon)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	Upper respiratory tract infection[f]	3	0.17 (uncommon)

Abbreviations: ALT = alanine transaminase: DILI = drug induced liver injury; N = number of participants with MS in the ongoing Phase 3 trials; n = number of cases observed; PT = Preferred Term; SAR = serious adverse reaction; SOC = System Organ Class.

Note: The number of events is based on treatment-emergent SAEs during double-blind study intervention.

a N = 1685 is the number of MS participants in unblinded Phase 3 clinical studies (ie, EFC16033, EFC16034, and EFC16645) exposed to tolebrutinib 60 mg during double-blind study intervention.

b Includes PTs of Transaminases increased (n = 1) and Alanine aminotransferase increased (n = 2).

c Includes PTs of DILI (n = 3) and Hepatic failure (n = 1).

d This excludes 1 case of DILI from Study EFC16035, which has been unblinded to tolebrutinib.

e Includes PTs of Pneumonia (n = 6), Pneumonia bacterial (n = 1), and Pneumonia pneumococcal (n = 1).

f Includes PTs of Upper respiratory tract infection (n = 1) and Viral upper respiratory tract infection (n = 2).

References

1. Thompson AJ, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2):162-173.
2. Lublin FD, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014 Jul 15;83(3):278-86.
3. https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/41/NCT04411641/Prot_000.pdf

Informations résumées_Français

<table>
<tr><td>Nom du médicament</td><td>CENRIFKI®</td></tr>
<tr><td>Nom de la substance active</td><td>Tolébrutinib 60 mg comprimé pelliculé</td></tr>
<tr><td>Indication et conditions d’utilisation</td><td>
<u>Indications thérapeutiques</u>
Le tolébrutinib est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques secondaire progressive non récurrente (SEPSPnr) chez l’adulte.

<u>Posologie et mode d’administration</u>
La dose recommandée est de 60 mg par voie orale une fois par jour. La surveillance de la fonction hépatique doit être effectuée avant et pendant le traitement. Le tolébrutinib doit être pris avec un repas, de préférence à la même heure chaque jour. Avalez les comprimés entiers, avec de l’eau.

<u>Modifications posologiques pour les élévations des aminotransférases</u>

Tableau 1 résume les recommandations pour l'ajustement posologique et la surveillance des patients qui développent une élévation des transaminases pendant le traitement

Tableau 1: Modifications thérapeutiques et surveillance des transaminases élevées
<table>
<tr><th>Anomalies biologiques</th><th>Modifications du traitement</th></tr>
<tr><td rowspan="2">• ALAT/ASAT > 3 × and ≤ 5 x LSN avec symptômes cliniques OU avec bilirubine totale concomitante >2 x LSN

• ALAT ou ASAT > 5 × LSN</td><td>• Interrompre le traitement par tolébrutinib.
• Répéter les analyses biologiques tous les 2 à 3 jours jusqu’à la tendance à la baisse des ALAT/ASAT et surveiller chaque semaine jusqu’à ce que les ALAT/ASAT < 1,5 × LSN.
• Chercher à identifier les causes probables.</td></tr>
<tr><td>Si une cause autre qu’une lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament (drug-induced liver injury, DILI) est identifiée, la reprise du tolébrutinib peut être envisagée en cas d’ALAT/ASAT diminuée à < 1,5 × LSN. Lors de la reprise du tolébrutinib, si l’ALAT/ASAT > 3 × LSN, arrêter définitivement le traitement par tolébrutinib.</td></tr>
<tr><td></td><td>Si aucune autre cause de DILI n’est identifiée, arrêter définitivement le traitement par tolébrutinib si l’un des événements suivants est survenu comme événement initial[b] :
• ALAT/ASAT > 8 × LSN
• ALAT/ASAT > 5 × LSN pendant > 2 semaines
• ALAT/ASAT > 3 × LSN et bilirubine totale > 2 × LSN</td></tr>
</table>
[a]Fatigue, nausées, vomissements, douleur abdominale ou sensibilité abdominale au toucher, fièvre, rash, anorexie, ictère et/ou éosinophilie.
[b]Si les critères suivants ne sont pas satisfaits, poursuivre le traitement sur indication clinique.
Abréviations : ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT: aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale.

<u>Modifications de dose pour le traitement concomitant</u>

L’utilisation concomitante de tolébrutinib avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A ou du CYP2C8 doit être évitée. Si un inducteur modéré ou puissant du CYP3A ou du CYP2C8 doit être utilisé à court terme (< 2 semaines), le traitement par tolébrutinib peut être poursuivi. Les effets du tolébrutinib peuvent être diminués pendant cette période.
</td></tr>
</table>

	Omission de prise Si une dose est omise à l'heure prévue, prenez la dose dès que possible le même jour. Ne prenez pas de double dose le lendemain pour compenser l'omission de prise. Populations particulières *Personnes âgées* La sécurité et l'efficacité du tolébrutinib chez les patients atteints de SEP âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. *Déficience hépatique* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints de déficience hépatique légère, bien que la prudence soit de rigueur lors de l'instauration du traitement chez ces patients. Le tolébrutinib est contre-indiqué chez les patients présentant une déficience hépatique modérée à sévère et chez les patients présentant l'un des résultats sériques suivants à la référence : ALAT ou ASAT supérieur à 1,5 × LSN, phosphatase alcaline supérieure à 2 × LSN (sauf si elle est expliquée par une maladie hépatique chronique stable) ou bilirubine totale supérieure à 1,5 × LSN (sauf en raison d'une maladie de Gilbert ou d'un trouble non lié du foie). *Atteinte de la fonction rénale* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. Les données chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale sont très limitées. Par conséquent, les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (< 30 ml/min de clairance de la créatinine) ne doivent être traités par tolébrutinib que si le bénéfice l'emporte sur le risque. Ces patients doivent également être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité. Le tolébrutinib n'a pas été étudié chez les patients sous dialyse et son utilisation est contre-indiquée dans cette population. **Le tolébrutinib est contre-indiqué dans les situations suivantes :** • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. • Patients atteints de déficience hépatique modérée à sévère. Patients présentant l'un des résultats sériques suivants à la référence : ALAT ou ASAT supérieur à 1,5 × LSN, phosphatase alcaline supérieure à 2 × LSN (sauf si elle est expliquée par une maladie hépatique chronique stable) ou bilirubine totale supérieure à 1,5 × LSN (sauf en raison d'une maladie de Gilbert ou d'un trouble non lié du foie). • Patients atteints de déficit immunitaire sévère (p. ex., syndrome d'immunodéficience acquise [SIDA], maladie de la moelle osseuse ou infections actives sévères et non contrôlées). • Patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale sous dialyse.
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	- Le patient n'est pas éligible à un essai clinique portant sur le tolébrutinib ou un autre médicament expérimental (ME) dans l'indication du CUP. - Le patient n'est pas éligible au traitement ou ne peut pas être traité de manière adéquate conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité d'emploi, par un autre traitement pharmaceutique disponible dans le commerce en Belgique et remboursé pour l'indication du CUP.

	- Les patients ont été clairement et pleinement informés par le médecin traitant, et ont signé le formulaire de consentement éclairé (FCE) avant le début du traitement. **Les patients doivent répondre à chacun des critères médicaux suivants spécifiques à ce programme :** I 01. Le patient doit être âgé de 18 ans ou plus au moment de la signature du consentement éclairé du patient. I 02. Le patient doit présenter un diagnostic de SEPRR antérieur conformément aux critères de McDonald révisés en 2017[1]. I 03. Le patient doit présenter un diagnostic actuel de SEPSP conformément aux critères de déroulement clinique révisés en 2013[2]. I 04. Le patient doit présenter des preuves documentées de progression de l'invalidité basées sur • la démonstration de la progression de l'échelle d'évaluation de l'incapacité élargie (*Expanded Disability Status Scale, EDSS*) au cours de l'année écoulée, • Si l'EDSS n'est pas disponible ou ne confirme pas la progression de l'invalidité, la progression du score du système fonctionnel peut être une alternative, • Autres mesures cliniques telles que le test de marche chronométré sur 7,6 mètres ou le test des neuf trous (9-HPT). I 05. Absence de rechutes cliniques pendant au moins 24 mois. I 06. Le patient doit présenter un score EDSS lors de la dernière évaluation médicale de 3,0 à 6,5 points inclus. I 07. Les femmes en âge de procréer, ou les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer, doivent accepter l'abstinence (s'abstenir de rapports hétérosexuels) ou l'utilisation de méthodes de contraception entraînant un taux d'échec < 1 % par an. I 08. Le patient a accès à un laboratoire (ou centre) et capable d'adhérer au plan de surveillance de la sécurité d'emploi du programme pour les tests hépatiques. I 09. Confirmation du médecin que le plan de surveillance de la sécurité d'emploi sera suivi. **Les patients répondant à l'un des critères suivants seront exclus du programme :** E 01. Le patient est actuellement inclus ou éligible à l'inclusion dans une étude financée par Sanofi et/ou dans toute autre étude sur la SEPSPnr. E 02. Le patient présente une infection active, des antécédents d'infection ou un risque d'infection : • Antécédents de vaccination à cellules T ou récepteur des cellules T, greffe (y compris greffe d'organe solide, de cellules souches et de moelle osseuse) et/ou traitement anti-rejet. • Le patient a reçu un vaccin vivant (atténué) (y compris, mais sans s'y limiter, le vaccin contre la varicelle-zona, la poliomyélite orale et la grippe nasale) dans les 2 mois précédant la date de début du traitement prévue. • Antécédents de diagnostic de leucoencéphalopathie multifocale progressive (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) ou preuve de résultats suggérant une PML lors de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de référence.

	• Antécédents de tuberculose (TB) active ou latente (sauf si le patient a terminé un cycle complet de traitement contre la tuberculose ou s'il est documenté par un spécialiste que le patient a été traité de manière adéquate et peut commencer un traitement par agent immunosuppresseur) ; un test de dépistage de la tuberculose doit être effectué conformément aux recommandations des autorités sanitaires locales avant le début du programme et pendant le programme, si cliniquement indiqué. Des analyses de sang (p. ex., test QuantiFERON® TB Gold) sont préférables ; les tests cutanés (p. ex., test cutané à la tuberculine) seront autorisés si les analyses de sang ne sont pas disponibles ou si le résultat des analyses de sang est indéterminé. • Antécédents d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) avec une infection chronique, persistante, active ou récurrente nécessitant un traitement par antibiotiques, antiviraux ou antifongiques. • Le patient est positif pour l'antigène de surface de l'hépatite B et/ou le patient est positif pour l'Ac nucléocapsidique Hép B ET négatif pour l'Ac de surface Hép B et/ou positif pour l'anticorps antihépatite C et ARN de l'hépatite C positif). E 03. Troubles liés à l'utilisation d'alcool actifs ou antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie dans l'année précédant l'inclusion au programme. E 04. Toute tumeur maligne dans les 5 ans précédant la soumission de la demande (sauf pour un cancer in situ du col de l'utérus efficacement traité ou un carcinome épidermoïde ou basocellulaire de la peau non métastatique adéquatement traité). E 05. Les résultats suivants obtenus au moment de la dernière évaluation médicale considérés selon le jugement du médecin comme cliniquement significatifs : • Toute valeur d'analyse biologique en dehors des limites normales à la sélection • ECG anormal (si disponible) • Antécédents de trouble de la coagulation E 06. Patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale sous dialyse. E 07. Patient présentant ce qui suit : • Maladie du foie aiguë ou chronique préexistante • Résultats sériques montrant l'un des éléments suivants à la référence : o Alanine aminotransférase (ALAT) > 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). o Aspartate aminotransférase (ASAT) > 1,5 fois la LSN o Phosphatase alcaline > 2 fois la LSN (sauf si elle est causée par un trouble non lié au foie ou expliquée par une maladie hépatique chronique stable). o Bilirubine totale > 1,5 fois la LSN (sauf en raison d'une maladie de Gilbert ou d'un trouble non lié au foie). o Saturation élevée de la transferrine (> 50 % chez les hommes et > 40 % chez les femmes) et/ou taux élevés de ferritine > 500 µg/L. E 08. Affections pouvant prédisposer le patient à un saignement excessif : • Trouble hémorragique ou dysfonction plaquettaire connue à tout moment avant la dernière évaluation médicale. • Numération plaquettaire < 150 000/µl au moment de la dernière évaluation médicale.

	• Patient ayant subi une intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant la dernière évaluation médicale susceptible d'affecter la sécurité du patient ou la réponse immunitaire (selon le jugement du médecin demandeur) ou ayant prévu une intervention chirurgicale majeure élective pendant le programme. • Antécédents d'événements hémorragiques significatifs dans les 6 mois précédant la dernière évaluation médicale, selon le jugement du médecin tels que, sans s'y limiter, les saignements cérébraux ou gastro-intestinaux. E 09. Patient recevant des traitements anticoagulants/antiplaquettaires ; les médicaments qui ne doivent pas être pris en concomitance avec le tolébrutinib sont les suivants : • Acide acétylsalicylique (aspirine) > 81 mg/jour. • Médicaments antiplaquettaires (p. ex. clopidogrel). • Warfarine (antagoniste de la vitamine K). • Héparine, y compris héparine de bas poids moléculaire (agents antithrombine). • Dabigatran (inhibiteur direct de la thrombine). • Apixaban, édoxaban, rivaroxaban (inhibiteurs directs du facteur Xa). Remarque : *-Tous les médicaments susmentionnés doivent être arrêtés au moins 5 demi-vies avant l'administration du médicament du programme, sauf l'aspirine, qui doit être arrêtée au moins 8 jours avant.* *-Veuillez faire preuve de prudence dans le cas des patients recevant une administration concomitante de médicaments présentant un risque potentiel d'hépatotoxicité.* E 10. Patient recevant des traitements antérieurs/concomitants : • Aucun sevrage n'est nécessaire pour les traitements par fumarate de diméthyle, interféron bêta ou acétate de glatiramère, bien que leur utilisation ne soit pas autorisée le Jour 1 ou après. • L'IRM et les évaluations cliniques sont requises pour la LEMP avant l'inclusion dans le cas des patients précédemment traités par siponimod, ponésimod, fingolimod, ozanimod ou natalizumab. • Les traitements suivants entraînent l'inéligibilité du patient : o Irradiation lymphoïde (à tout moment) o Greffe de moelle osseuse (à tout moment) o Mitoxantrone (avec preuve de toxicité cardiaque après le traitement, ou dose cumulative à vie > 120 mg/m^2) (à tout moment) o Autres traitements fortement immunosuppresseurs avec des effets très durables (à tout moment) o Alemtuzumab (si reçu dans les 4 ans précédant l'inclusion) o Médicaments hautement immunosuppresseurs/chimiothérapeutiques : mitoxantrone jusqu'à 120 mg/m^2 de surface corporelle, cyclophosphamide, cladribine, cyclosporine (si reçus dans les 2 ans précédant l'inclusion) o Compléments ayant des effets hépatotoxiques lorsqu'ils sont utilisés en concomitance. Les médecins doivent exercer leur jugement clinique pour changer de traitement pour les patients et déterminer les périodes de sevrage appropriées. Les périodes de sevrage suivies dans le protocole clinique pour HERCULES (*NCT04411641)* peuvent être utilisées comme référence[3].

	E 11. Le patient reçoit des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C8 et/ou des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A ou du CYP2C8 (à long terme ≥ 2 semaines) en concomitance avec le tolébrutinib. E 12. Hypersensibilité à l'une ou plusieurs des substances actives ou à l'un des excipients.
Durée	Le CUP sera mis en œuvre dès l'approbation du programme par le FAMHP **et** l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le programme se poursuivra jusqu'à ce que le tolébrutinib 60 mg soit commercialement disponible en Belgique dans l'indication envisagée ou que la procédure de remboursement soit terminée (quel que soit le résultat), à condition qu'il existe un besoin médical non satisfait. Au moment de la fin du programme et lorsque le produit est remboursé dans l'indication envisagée, les patients participant au programme doivent passer au médicament disponible sur le marché. Cependant, tant que le médicament n'est pas disponible sur le marché et remboursé en Belgique pour l'indication du programme, le demandeur continuera à fournir gratuitement le médicament aux patients qui étaient déjà inclus dans le programme, conformément aux modalités du programme clôturé, sauf décision contraire de l'autorité compétente pour des raisons scientifiques. Il convient de noter que les modalités d'un programme peuvent être adaptées à la demande des autorités compétentes à tout moment, p. ex. si les données scientifiques exigeaient un tel changement. Le demandeur doit informer le FAMHP de tout(e) décision/résultat réglementaire concernant le statut d'autorisation de mise sur le marché de l'indication pertinente pour le CUP. Sanofi se réserve le droit d'arrêter l'inclusion de nouveaux patients dans le programme. Si cette décision est prise, un e-mail de notification doit être envoyé par Sanofi à l'adresse umn@afmps-fagg.be, en indiquant la motivation de l'arrêt du programme, le nombre de patients déjà inclus, ainsi que le nombre de patients encore traités et qui continueront à recevoir le médicament après la fin du programme. Une fois le programme terminé, les données de pharmacovigilance ne doivent plus être transmises dans le cadre de la réévaluation du programme. Toutefois, le demandeur reste responsable de la mise en œuvre du programme pour les patients inclus avant la date de fin du programme, sauf si le médicament est disponible sur le marché.
Conditions de distribution	• Le médecin traitant vérifie les essais cliniques en cours qui pourraient convenir au patient et vérifie les critères d'inclusion et d'exclusion du CUP. • Le médecin traitant soumet une demande motivée au médecin responsable pour la fourniture de tolébrutinib 60 mg pour un patient individuel. Chaque demande doit être soumise via le site web du 'managed access programme' (MAP) : https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/sanofi-manage-access-program pour être traitée et évaluée aux fins de l'éligibilité. • Le médecin responsable (ou son délégué) vérifie si le patient répond aux critères d'inclusion/exclusion du programme et examinera la motivation du médecin traitant. En cas de questions ou de besoin de clarification, le médecin traitant peut être invité à fournir des informations supplémentaires. Le délai estimé entre la soumission de la demande et l'approbation est d'environ 5 jours ouvrables, ou jusqu'à 10 jours ouvrables si des informations supplémentaires sont requises. En cas d'avis positif, le médecin responsable (ou son délégué) lance le processus d'envoi du tolébrutinib 60 mg à l'hôpital demandeur.

	• La livraison du produit sera gérée par Uniphar, le fournisseur tiers autorisé de Sanofi. Une fois toutes les approbations nécessaires obtenues et vérifiées, Uniphar enverra le produit au centre désigné. Le médecin traitant est responsable de l'inventaire au niveau du site. Les patients devront récupérer le produit sur le site désigné par leur médecin traitant, qui serait généralement la pharmacie hospitalière. Le délai entre l'approbation de la demande individuelle et la réception sur le site est d'environ 10 jours ouvrables. • Avant l'instauration du traitement par tolébrutinib, le médecin traitant sera formé au programme, au produit et au Risk Management Plan (RMP). • Une surveillance de la fonction hépatique est requise avant l'instauration du traitement par tolébrutinib 60 mg, puis chaque semaine pendant les 12 premières semaines et chaque mois entre le 4e et le 12e mois suivant l'instauration du traitement ou la reprise après une interruption d'un an ou plus due à une élévation des transaminases. Effectuez une surveillance tous les 6 mois entre 12 et 24 mois. Une surveillance périodique par la suite peut être effectuée si nécessaire. Envisagez une surveillance supplémentaire lorsque le tolébrutinib est administré en concomitance avec des médicaments présentant un risque potentiel d'hépatotoxicité. Le réapprovisionnement en tolébrutinib est tributaire de l'adhésion du patient au plan de surveillance de la sécurité d'emploi et du jugement clinique du médecin concernant le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par tolébrutinib 60 mg.
Responsable du programme	**Responsable du programme** Inge Roos Sanofi Belgium Airport Plaza - Montreal Building Leonardo Da Vincilaan 19 1831 Diegem Belgique Téléphone +32 471 77 11 64 E-mail : inge.roos@sanofi.com **Médecin responsable :** Patrick Dhont, MD Sanofi Belgium Airport Plaza – Montreal Building Leonardo Da Vincilaan 19 1831 Diegem Belgique Téléphone : +32 473 80 27 38 E-mail : Patrick.DHONT@sanofi.com
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Tout médicament non utilisé doit être retourné à Sanofi ou détruit dans un établissement approprié dès que possible après que le patient a cessé de participer au CUP. Le médicament fourni pour une demande individuelle du patient dans le cadre du CUP ne doit être utilisé que pour ce patient spécifique. Le conditionnement du tolébrutinib doit être identique à celui du tolébrutinib autorisé en Belgique.
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets	En tenant compte de la nature, de la fréquence et des preuves raisonnables d'association causale avec le tolébrutinib, « augmentation des transaminases », « DILI », « COVID-19 », « pneumonie à COVID-19 », « pneumonie » et « infection des voies respiratoires supérieures » ont été identifiées comme

indésirables inattendus graves

réaction indésirable grave (RIG) attendues, comme énumérées dans le Tableau 2. Les RIG fatales et mettant la vie en danger doivent être considérées comme inattendues, même si elles ont été précédemment observées à de multiples occasions.

Tableau 2: Réactions indésirables graves attendues pour le tolébrutinib 60 mg dans la population de SEP à partir d'études de Phase 3 non aveuglées

SOC	RIG attendues (PT)	RIG des essais cliniques (N = 1685[a]) n	Fréquence de référence %
Investigations	Augmentation des transaminases[b]	3	0.17 (peu fréquent)
Affections hépatobiliaires	DILI[c]	4[d]	0.23 (peu fréquent)
Infections et Infestations	COVID-19	10	0.59 (peu fréquent)
	Pneumonie à COVID-19	14	0.83 (peu fréquent)
	Pneumonie[e]	8	0.47 (peu fréquent)
	Infection des voies respiratoires supérieures[f]	3	0.17 (peu fréquent)

Abréviations : ALT = alanine transaminase ; DILI = lésion hépatique d'origine médicamenteuse ; N = nombre de participants atteints de SEP dans les essais de Phase 3 en cours ; n = nombre de cas observés ; PT = Terme Préférentiel ; RIG = réaction indésirable grave ; SOC = Classe de Système d'Organes.
Note: Le nombre d'événements est basé sur les EIG émergents sous traitement pendant l'intervention d'étude en double aveugle.
[a] N = 1685 est le nombre de participants atteints de SEP dans les études cliniques de Phase 3 non aveuglées (c.-à-d., EFC16033, EFC16034 et EFC16645) exposés au tolébrutinib 60 mg pendant l'intervention d'étude en double aveugle.
[b] Inclut les PT d'Augmentation des transaminases (n = 1) et d'Augmentation de l'alanine aminotransférase (n = 2).
[c] Inclut les PT de DILI (n = 3) et d'Insuffisance hépatique (n = 1).
[d] Ceci exclut 1 cas de DILI de l'Étude EFC16035, qui a été non aveuglé pour le tolébrutinib.
[e] Inclut les PT de Pneumonie (n = 6), Pneumonie bactérienne (n = 1) et Pneumonie pneumococcique (n = 1).
[f] Inclut les PT d'Infection des voies respiratoires supérieures (n = 1) et d'Infection virale des voies respiratoires supérieures (n = 2).

Références

1. Thompson AJ, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2):162-173.
2. Lublin FD, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014 Jul 15;83(3):278-86.
3. https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/41/NCT04411641/Prot_000.pdf

Samengevatte informatie_Nederlands

<table>
<tr><td>Naam geneesmiddel</td><td>CENRIFKI®</td></tr>
<tr><td>Naam actieve substantie</td><td>Tolebrutinib 60 mg filmomhulde tablet</td></tr>
<tr><td>Indicatie en gebruiksvoorwaarden</td><td>

<u>Therapeutische indicaties</u>
Tolebrutinib is geïndiceerd voor de behandeling van niet-recidiverende secundaire progressieve multipele sclerose (nrSPMS) bij volwassenen.

<u>Dosering en wijze van toediening</u>
De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60 mg oraal. Controle van de lever moet vóór en tijdens de behandeling worden uitgevoerd. Tolebrutinib moet elke dag bij een maaltijd worden ingenomen, bij voorkeur op hetzelfde tijdstip. Slik de tabletten in hun geheel door met water.

<u>Dosisaanpassingen voor aminotransferaseverhogingen</u>

Tabel 1 vat de aanbevelingen samen voor dosisaanpassingen en monitoring bij patiënten die verhoogde transaminasen ontwikkelen tijdens de therapie

Tabel 1: Dosisaanpassingen en monitoring bij verhoogde transaminasen

<table>
<tr><th>Afwijkende laboratoriumwaarden</th><th>Aanpassingen van de behandeling</th></tr>
<tr><td rowspan="2">• ALT/AST > 3 × en ≤ 5 × ULN met klinische symptomen[a] OF met gelijktijdig totaal bilirubine > 2 × ULN

• ALT of AST > 5 × ULN</td><td>• Onderbreek de behandeling met tolebrutinib.
• Herhaal elke 2-3 dagen de laboratoriumonderzoeken tot ALT/AST daalt en controleer wekelijks tot ALT/AST <1,5x ULN.
• Voer onderzoek uit om de mogelijke oorzaken vast te stellen.</td></tr>
<tr><td>Als er een andere oorzaak dan geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (DILI) vastgesteld wordt, kan heropstart van de behandeling overwogen worden wanneer ALT/AST daalt tot <1,5x ULN. Als ALT/AST >3x ULN wordt na heropstart van tolebrutinib, zet de behandeling met tolebrutinib dan definitief stop.</td></tr>
<tr><td></td><td>Als er geen andere oorzaak dan DILI vastgesteld wordt, zet de behandeling met tolebrutinib dan definitief stop als een van de volgende het eerste voorval was[b]:
• ALT/AST >8x ULN
• ALT/AST >5x ULN gedurende >2 weken
• ALT/AST >3x ULN en totaal bilirubine >2x ULN</td></tr>
</table>

[a]Vermoeidheid, misselijkheid, braken, buikpijn of gevoeligheid, koorts, uitslag, anorexie, geelzucht en/of eosinofilie.
[b]Als er niet aan de volgende criteria voldaan is, ga dan door met de behandeling zoals klinisch geïndiceerd.
Afkortingen: ALT: alanine-aminotransferase; AST: aspartaataminotransferase; ULN: bovengrens van normaal [*upper limit of normal*].

<u>Dosisaanpassingen voor gelijktijdige behandeling</u>

Gelijktijdig gebruik van tolebrutinib met matige of sterke CYP3A/2C8-inductoren moet worden vermeden. Moet een matige of sterke CYP3A/2C8-inductor kortdurend (<2 weken) worden gebruikt, dan kan de behandeling met tolebrutinib worden voortgezet. Tolebrutinib kan in deze periode minder doeltreffend zijn.

<u>Gemiste dosis</u>

</td></tr>
</table>

	Als een dosis wordt gemist op het beoogde tijdstip van de dag, de dosis dan zo snel mogelijk op dezelfde dag nemen. De dosis van de volgende dag niet verdubbelen om een gemiste dosis in te halen. <u>Speciale populaties</u> *Ouderen* De veiligheid en werkzaamheid van tolebrutinib bij MS-patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld. Op basis van populatiefarmacokinetische analyse is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ouder dan 65 jaar. *Leverinsufficiëntie* Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie, hoewel voorzichtigheid geboden is bij het starten van de behandeling bij deze patiënten. Tolebrutinib is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie, en bij patiënten met baseline serum ALT of AST hoger dan 1,5x ULN, alkalische fosfatase hoger dan 2x ULN (tenzij verklaard door een stabiele chronische leveraandoening) of totaal bilirubine hoger dan 1,5x ULN (tenzij als gevolg van het syndroom van Gilbert of niet-levergerelateerde aandoening). *Nierinsufficiëntie* Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met nierinsufficiëntie. Er zijn zeer beperkte gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, daarom moeten patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (<30 ml/min creatinineklaring) alleen met tolebrutinib worden behandeld als het voordeel opweegt tegen het risico en patiënten nauwlettend moeten worden gecontroleerd op tekenen van toxiciteit. Tolebrutinib is niet onderzocht bij patiënten die dialyse nodig hebben en het gebruik ervan is gecontra-indiceerd bij deze populatie. **<u>Tolebrutinib is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:</u>** • Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. • Patiënten met matig tot ernstige leverinsufficiëntie. Patiënten met baseline serum ALT of AST hoger dan 1,5x ULN, alkalische fosfatase hoger dan 2x ULN (tenzij verklaard door een stabiele chronische leveraandoening) of totaal bilirubine hoger dan 1,5x ULN (tenzij als gevolg van het syndroom van Gilbert of niet-levergerelateerde aandoening). • Patiënten met ernstige immunodeficiëntie (bv. verworven immunodeficiëntiesyndroom [AIDS], beenmergziekte of ernstige, ongecontroleerde actieve infecties). • Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie op dialyse.
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	- De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinisch onderzoek met tolebrutinib of een ander experimenteel geneesmiddel (IMP) in de CUP-indicatie. - De patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling of kan niet adequaat worden behandeld volgens klinische richtlijnen, vanwege werkzaamheids- en/of veiligheidsproblemen, met een alternatieve farmaceutische behandeling die in België in de handel verkrijgbaar is en die wordt vergoed voor de CUP-indicatie. - Patiënten moeten duidelijk en volledig geïnformeerd zijn door de behandelend arts en het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF - *informed consent form*) hebben ondertekend voordat de behandeling begint.

	Patiënten moeten voldoen aan elk van de volgende medische criteria die specifiek zijn voor dit programma: I 01. De patiënt moet 18 jaar of ouder zijn op het moment dat hij/zij de geïnformeerde toestemming ondertekent. I 02. De patiënt moet een eerdere diagnose van RRMS hebben in overeenstemming met de herziene McDonald-criteria van 2017[1]. I 03. De patiënt moet een huidige diagnose van SPMS hebben in overeenstemming met de criteria voor het klinisch verloop die in 2013 zijn herzien[2]. I 04. De patiënt moet gedocumenteerd bewijs hebben van invaliditeitsprogressie op basis van • het aantonen van progressie van de Expanded Disability Status-schaal (EDSS) in het afgelopen jaar, • Als EDSS niet beschikbaar is of deze bevestigt de progressie van invaliditeit niet, kan progressie in de Functionele Systeemscore een alternatief zijn, • Andere klinische metingen zoals getimede 25-foot walk test of 9-hole peg test (9-HPT). I 05. Afwezigheid van klinische relapses gedurende ten minste 24 maanden. I 06. De patiënt moet een EDSS-score hebben bij de laatste medische evaluatie van 3,0 tot en met 6,5 punten. I 07. Vrouwen die zwanger kunnen worden, of mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden moeten akkoord gaan om zich te onthouden van seksuele gemeenschap (zich te onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of het gebruik van anticonceptiemethoden met een faalpercentage van <1% per jaar. I 08. De patiënt heeft toegang tot een laboratorium (of centrum) en is in staat om te voldoen aan het veiligheidscontroleplan van het programma voor de leverfunctietesten. I 09. Bevestiging van de arts dat het veiligheidscontroleplan zal worden gevolgd. **Patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van het programma:** E 01. De patiënt neemt momenteel deel aan of komt in aanmerking voor een door Sanofi gesponsord onderzoek en/of een ander onderzoek voor nrSPMS. E 02. De patiënt heeft een actieve infectie, heeft een voorgeschiedenis van infectie of kan risico lopen op infectie: • Een voorgeschiedenis van T-lymfocyt- of T-lymfocytreceptorvaccinatie, transplantatie (inclusief solide-orgaantransplantatie, stamcellen en beenmerg) en/of behandeling tegen afstoting. • De patiënt heeft een levend (verzwakt) vaccin gekregen (inclusief maar niet beperkt tot varicella zoster, orale polio en nasale influenza -vaccins) binnen de 2 maanden vóór de geplande startdatum van de behandeling. • Een voorgeschiedenis van de diagnose progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) of aanwijzingen voor PML op de magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) bij baseline.

	• Een voorgeschiedenis van actieve of latente tuberculose (tbc) (tenzij de patiënt een volledige kuur van antituberculosebehandeling heeft voltooid of het door een specialist is gedocumenteerd dat de patiënt adequaat is behandeld en kan beginnen met de behandeling met een immunosuppressivum); de screening op tuberculose moet worden uitgevoerd volgens de aanbevelingen van de lokale gezondheidszorginstantie voorafgaand aan de start van het programma en tijdens het programma, indien klinisch geïndiceerd. Bloedtesten (bijv. QuantiFERON® TB Gold-test) hebben de voorkeur; huidtesten (bijv. tuberculinehuidtest) zijn toegestaan als er geen bloedtesten beschikbaar zijn of als het resultaat van de bloedtest niet eenduidig is. • Een voorgeschiedenis van infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv) met aanhoudende chronische of actieve terugkerende infectie waarvoor behandeling met antibiotica, antivirale middelen of antischimmelmiddelen nodig is. • De patiënt is positief voor hepatitis B-oppervlakteantigeen en/of de patiënt is positief voor Hep B-core-ab EN negatief voor anti-Hep B-oppervlakte-ab en/of is positief voor hepatitis C-antilichaam en hepatitis C RNA-positief. E 03. Actieve alcoholverslaving of een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik in het jaar voorafgaand aan deelname aan het programma. E 04. Een maligniteit binnen 5 jaar voorafgaand aan de indiening van het verzoek (behalve effectief behandeld carcinoom in situ van de baarmoederhals of adequaat behandeld niet-gemetastaseerd plaveiselcel- of basaalcelcarcinoom van de huid). E 05. De volgende bevindingen verkregen tijdens de laatste medische evaluatie die naar het oordeel van de arts klinisch significant wordt geacht: • Laboratoriumwaarden buiten de normale grenzen bij de screening • Afwijkend ECG (indien beschikbaar) • Voorgeschiedenis van stollingsstoornis E 06. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie op dialyse. E 07. Patiënt met: • Bestaande acute of chronische leverziekte • Serumresultaten met een van de volgende waarden bij baseline: o Alanine-aminotransferase (ALT) >1,5 keer de bovengrens van normaal (ULN) o Aspartaataminotransferase (AST) >1,5 keer ULN o Alkalische fosfatase > 2 keer ULN (tenzij veroorzaakt door niet-levergerelateerde aandoening of verklaard door een stabiele chronische leveraandoening). o Totaal bilirubine >1,5 keer ULN (tenzij als gevolg van het syndroom van Gilbert of niet-levergerelateerde aandoening). o Verhoogde transferrinesaturatie (>50% bij mannen en >40% bij vrouwen) en/of met verhoogde ferritinespiegels >500 µg/l. E 08. Aandoeningen die de patiënt kunnen blootstellen aan overmatige bloeding:

	• Een bloedingsstoornis of bekende bloedplaatjesdisfunctie op enig moment voorafgaand aan het moment van de laatste medische evaluatie. • Een aantal bloedplaatjes <150.000/µl op het moment van de laatste medische evaluatie. • De patiënt heeft een zware operatie ondergaan binnen de 4 weken voorafgaand aan de laatste medische evaluatie, die de veiligheid van de patiënt of de immuunrespons kan beïnvloeden (zoals beoordeeld door de aanvragende arts) of heeft een electieve zware operatie gepland tijdens het programma. • Een voorgeschiedenis van belangrijke bloedingsvoorvallen binnen 6 maanden voorafgaand aan de laatste medische evaluatie, naar het oordeel van de arts, zoals, maar niet beperkt tot, cerebrale of gastro-intestinale bloeding. E 09. De patiënt krijgt anticoagulantia/bloedplaatjesaggregatieremmers; de volgende middelen mogen niet gelijktijdig met tolebrutinib worden ingenomen: • acetylsalicylzuur (aspirine) > 81 mg/dag; • Bloedplaatjesaggregatieremmers (bijv. clopidogrel). • warfarine (vitamine K-antagonist); • heparine, waaronder heparine met laag moleculair gewicht (antitrombinemiddelen); • dabigatran (directe trombine-remmer); • apixaban, edoxaban, rivaroxaban (directe factor Xa-remmers). Opmerking: *-Alle bovengenoemde geneesmiddelen moeten ten minste 5 halfwaardetijden vóór de toediening van het geneesmiddel in het programma worden stopgezet, met uitzondering van aspirine, dat ten minste 8 dagen vóór de toediening moet worden stopgezet.* *-Wees voorzichtig bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken met een mogelijk risico op hepatotoxiciteit.* E 10. Voor patiënten die eerdere/gelijktijdige behandelingen krijgen: • Er is geen wash-out nodig voor behandelingen met dimethylfumaraat, interferon bèta of glatirameeracetaat, hoewel gebruik op of na dag 1 niet is toegestaan. • MRI en klinische beoordelingen voor PML zijn vereist voorafgaand aan deelname voor patiënten die eerder zijn behandeld met siponimod, ponesimod, fingolimod, ozanimod of natalizumab. • De volgende behandelingen leiden ertoe dat patiënten niet in aanmerking komen: o Lymfoïde bestraling (op elk moment) o Beenmergtransplantatie (op elk moment) o Mitoxantron (met bewijs van cardiotoxiciteit na behandeling, of cumulatieve levenslange dosis >120 mg/m^2) (op elk moment) o Andere sterk immunosuppressieve behandelingen met zeer langdurige effecten (op elk moment) o Alemtuzumab (indien ontvangen binnen de 4 jaar voorafgaand aan inschrijving) o Hoog immunosuppressieve/chemotherapeutische geneesmiddelen: mitoxantron tot 120 mg/m^2 lichaamsoppervlak, cyclofosfamide, cladribine, cyclosporine (indien toegediend binnen de 2 jaar voorafgaand aan deelname)

	o Supplementen met hepatotoxische effecten bij gelijktijdig gebruik. Artsen moeten hun klinisch oordeel gebruiken bij het overschakelen van patiënten en het bepalen van geschikte wash-out-periodes. De wash-out-periodes gevolgd in het klinisch protocol voor HERCULES (*NCT04411641)* kunnen als referentie worden gebruikt[3]. E 11. De patiënt krijgt matige of sterke CYP2C8-remmers en/of matige of sterke CYP3A/2C8-inductoren (langdurig ≥ 2 weken) samen met tolebrutinib E 12. Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de hulpstoffen.
Duur van het programma	Het CUP zal lopen vanaf het moment dat het programma wordt goedgekeurd door het FAHMP **en** de registratie (marketing authorisation, MA) is verkregen. Het programma zal lopen totdat tolebrutinib 60 mg commercieel beschikbaar is in België voor de beoogde indicatie of de terugbetalingsprocedure is beëindigd (ongeacht de uitkomst), mits er een onvervulde medische behoefte bestaat. Op het moment dat het programma eindigt en het geneesmiddel terugbetaald wordt voor de beoogde indicatie, moeten patiënten die deelnemen aan het programma overstappen op het in de handel verkrijgbare geneesmiddel. Echter, zolang het geneesmiddel in België niet in de handel verkrijgbaar en vergoed is voor de indicatie van het programma, zal de aanvrager het geneesmiddel gratis blijven verstrekken aan de patiënten die al in het programma waren opgenomen, volgens de modaliteiten van het beëindigde programma, tenzij de bevoegde autoriteit om wetenschappelijke redenen anders beslist. Opmerking: de modaliteiten van een programma kunnen op verzoek van de bevoegde autoriteiten op elk moment worden aangepast, bijvoorbeeld indien wetenschappelijke gegevens een dergelijke wijziging noodzakelijk maken. De aanvrager dient het FAMHP op de hoogte te stellen van elke regulatoire beslissing/uitkomst met betrekking tot de registratiestatus van de indicatie die relevant is voor het CUP. Sanofi heeft het recht om de opname van nieuwe patiënten in het programma te stoppen. Als die beslissing genomen wordt, moet Sanofi een e-mail met kennisgeving sturen naar umn@afmps-fagg.be, met vermelding van de motivatie voor beëindiging van het programma, het aantal patiënten dat in het programma is opgenomen, het aantal patiënten dat nog steeds behandeld wordt en dat het geneesmiddel na het einde van het programma zal blijven krijgen. Zodra het programma beëindigd is, moeten er geen geneesmiddelbewakingsgegevens meer worden verzonden in het kader van de herbeoordeling van het programma, maar de aanvrager blijft verantwoordelijk voor de implementatie van het programma voor de patiënten die opgenomen zijn vóór de datum van beëindiging van het programma, tenzij het geneesmiddel in de handel verkrijgbaar is.
Distributievoorwaarden	• De behandelend arts controleert lopende klinische onderzoeken die geschikt kunnen zijn voor de patiënt en controleert de inclusie- en exclusiecriteria van het CUP. • De behandelend arts dient een gemotiveerd verzoek in bij de verantwoordelijke arts om tolebrutinib 60 mg te leveren voor een individuele patiënt. Elke aanvraag moet worden ingediend via de Sanofi Managed Access Programme (MAP)-website: https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/sanofi-manage-access-program om te worden verwerkt en beoordeeld op geschiktheid voor deelname.

	• De verantwoordelijke arts (of diens afgevaardigde) controleert of de patiënt voldoet aan de inclusie-/exclusiecriteria van het programma en zal de motivatie van de behandelend arts beoordelen. In geval van vragen of behoefte aan verduidelijking kan de behandelend arts worden verzocht om aanvullende informatie te verstrekken. De geschatte doorlooptijd van indiening van het verzoek tot goedkeuring is ongeveer 5 werkdagen, of tot 10 werkdagen indien aanvullende informatie vereist is. In geval van een positief advies start de verantwoordelijke arts (of gedelegeerde) het proces om tolebrutinib 60 mg naar het aanvragende ziekenhuis te sturen. • De levering van het product wordt verzorgd door Uniphar, de gemachtigde externe leverancier van Sanofi. Van zodra alle noodzakelijke goedkeuringen zijn verkregen en geverifieerd, zal Uniphar de productzending naar de aangewezen locatie versturen. De behandelend arts is verantwoordelijk voor de voorraad op de locatie. Patiënten zullen het product moeten ophalen op de door hun behandelend arts aangewezen locatie, wat doorgaans de ziekenhuisapotheek zal zijn. De tijdsduur tussen goedkeuring van het individuele verzoek en ontvangst op locatie is ongeveer 10 werkdagen. • Vóór aanvang van de behandeling met tolebrutinib 60 mg zal de behandelend arts worden getraind over het programma, het product en het Risk Management Plan (RMP). • De leverfunctie moet gecontroleerd worden voordat de behandeling met tolebrutinib opgestart wordt, dan wekelijks in de eerste 12 weken en maandelijks in maand 4 tot 12 na opstart van de behandeling of hervatting na een onderbreking van 1 jaar of langer vanwege verhoogde transaminasen. Voer tussen maand 12 en 24 om de 6 maanden een controle uit. Daarna kan periodieke controle worden uitgevoerd indien nodig. Overweeg extra controle wanneer tolebrutinib 60 mg wordt toegediend met andere mogelijk hepatotoxische middelen. De herbevoorrading van tolebrutinib is afhankelijk van de naleving door de patiënt van het veiligheidscontroleplan en het klinisch oordeel van de arts over de baten-risicoverhouding van voortgezette behandeling met tolebrutinib 60 mg.
Verantwoordelijke van het programma	**Verantwoordelijke voor het programma** Inge Roos Sanofi Belgium Airport Plaza - Montreal Building Leonardo Da Vincilaan 19 1831 Diegem België Telefoon +32 471 77 11 64 E-mail: inge.roos@sanofi.com **Verantwoordelijke arts:** Patrick Dhont, MD Sanofi Belgium Airport Plaza – Montreal Building Leonardo Da Vincilaan 19 1831 Diegem België Telefoon: +32 473 80 27 38 E-mail: Patrick.DHONT@sanofi.com
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Al het ongebruikte geneesmiddel moet zo snel mogelijk nadat de patiënt het CUP heeft beëindigd, teruggestuurd worden naar Sanofi of worden vernietigd

<table>
<tr><td></td><td>in een daarvoor geschikte faciliteit. Geneesmiddelen die op verzoek van een individuele patiënt in het kader van het CUP worden verstrekt, mogen alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt.

De verpakking van tolebrutinib moet dezelfde zijn als die van het tolebrutinib dat in België goedgekeurd is.</td></tr>
<tr><td>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen</td><td>Rekening houdend met de aard, frequentie en redelijke aanwijzingen voor een causaal verband met tolebrutinib, werden "transaminasen verhoogd", "DILI", "COVID-19", "COVID-19 pneumonie", "pneumonie" en "bovenste luchtweginfectie" geïdentificeerd als verwachte SAR's, zoals vermeld in Tabel 2. Fatale en levensbedreigende SAR's moeten als onverwacht worden beschouwd, zelfs indien eerder bij meerdere gelegenheden waargenomen.

Tabel 2: Verwachte ernstige bijwerkingen voor tolebrutinib 60 mg in MS-populatie uit ongeblindeerde fase 3-studies
<table>
<tr><th></th><th>Verwachte SAR</th><th>SAR's uit klinische studies (N = 1685[a])</th><th>Referentiefrequentie</th></tr>
<tr><th>SOC</th><th>(PT)</th><th>n</th><th>%</th></tr>
<tr><td>Onderzoeken</td><td>Transaminasen verhoogd[b]</td><td>3</td><td>0.17 (soms)</td></tr>
<tr><td>Lever- en galaandoeningen</td><td>DILI[c]</td><td>4[d]</td><td>0.23 (soms)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Infecties en parasitaire aandoeningen</td><td>COVID-19</td><td>10</td><td>0.59 (soms)</td></tr>
<tr><td>COVID-19 pneumonie</td><td>14</td><td>0.83 (soms)</td></tr>
<tr><td>Pneumonie[e]</td><td>8</td><td>0.47 (soms)</td></tr>
<tr><td>Bovenste luchtweginfectie[f]</td><td>3</td><td>0.17 (soms)</td></tr>
</table>
Afkortingen: ALT = alanine transaminase; DILI = geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel; N = aantal deelnemers met MS in de lopende fase 3-studies; n = aantal waargenomen gevallen; PT = Preferred Term; SAR = ernstige bijwerking; SOC = System Organ Class.
Opmerking: Het aantal voorvallen is gebaseerd op tijdens de behandeling optredende ernstige bijwerkingen tijdens dubbelblinde studiemedicatie.
[a] N = 1685 is het aantal MS-deelnemers in ongeblindeerde fase 3 klinische studies (d.w.z. EFC16033, EFC16034 en EFC16645) blootgesteld aan tolebrutinib 60 mg tijdens dubbelblinde studiemedicatie.
[b] Omvat PT's van Transaminasen verhoogd (n = 1) en Alanine aminotransferase verhoogd (n = 2).
[c] Omvat PT's van DILI (n = 3) en Leverfalen (n = 1).
[d] Dit sluit 1 geval van DILI uit Studie EFC16035 uit, die is ontblind voor tolebrutinib.
[e] Omvat PT's van Pneumonie (n = 6), Bacteriële pneumonie (n = 1) en Pneumokokkenpneumonie (n = 1).
[f] Omvat PT's van Bovenste luchtweginfectie (n = 1) en Virale bovenste luchtweginfectie (n = 2).</td></tr>
</table>

Referenties

1. Thompson AJ, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2):162-173.
2. Lublin FD, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014 Jul 15;83(3):278-86.
3. https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/41/NCT04411641/Prot_000.pdf