

Dato: 12.11.2020

Tecfidera® (dimethylfumarat): Opdaterede anbefalinger på baggrund af tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i forbindelse med mild lymfopeni

Kære sundhedsperson,

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen vil Biogen Netherlands B.V. gerne informere dig om vigtig opdateret information for at minimere risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos patienter behandlet med Tecfidera.

Resumé

- **Der er blevet rapporteret om tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i forbindelse med let lymfopeni (lymfocytal $\geq 0,8 \times 10^9/L$ og under den nedre normalgrænse) hos patienter behandlet med Tecfidera. Tidligere er PML kun blevet bekræftet i forbindelse med moderat til svær lymfopeni.**
- **Tecfidera er kontraindiceret hos patienter med formodet eller bekræftet PML.**
- **Behandling med Tecfidera bør ikke påbegyndes hos patienter med svær lymfopeni (lymfocytal $< 0,5 \times 10^9/L$).**
- **Hvis lymfocytallet ligger under normalområdet, skal der foretages en grundig evaluering af mulige årsager, før behandlingen med Tecfidera indledes.**
- **Tecfidera bør seponeres hos patienter med svær lymfopeni (lymfocytal $< 0,5 \times 10^9/L$), der varer i mere end 6 måneder.**
- **Hvis en patient udvikler PML, skal Tecfidera seponeres permanent.**
- **Patienterne skal rådgives om at informere deres partner eller plejepersonale om behandlingen, da de kan bemærke symptomer, som patienten ikke selv er opmærksom på.**

Baggrund for denne sikkerhedsinformation

Tecfidera er godkendt i Den Europæiske Union til behandling af voksne med relapsing-remitterende multipel sklerose. Tecfidera kan forårsage lymfopeni: I kliniske studier faldt lymfocytallet med ca. 30% i forhold til *baseline*-værdien under behandlingen.

PML er en alvorlig opportunistisk infektion, der skyldes John Cunningham-virus (JCV). PML kan være dødelig eller resultere i svær invaliditet. Risikofaktorer for udvikling af PML ved tilstedeværelse af JCV omfatter et ændret eller svækket immunsystem.

Der er blevet bekræftet 11 PML-tilfælde blandt mere end 475.000 patienter behandlet med Tecfidera. Den eneste fællesnævner for alle 11 bekræftede tilfælde er et lavt absolut lymfocytal (ALC), som er en biologisk sandsynlig risikofaktor for PML. 3 af disse tilfælde sås

i forbindelse med let lymfopeni, mens de resterende 8 tilfælde forekom i forbindelse med langvarig, moderat til svær lymfopeni.

I henhold til nuværende anbefalinger, skal alle patienter have målt det absolutte lymfocytaltal (ALC) før behandlingen indledes og efterfølgende hver 3. måned.

Hos patienter med lymfocytaltal under den nedre normalgrænse, som fastsat i den lokale laboratorie-reference, anbefales der nu øget årvågenhed. Øvrige faktorer, der kan bidrage til en øget risiko for PML hos patienter med lymfopeni, bør overvejes. Disse omfatter:

- varigheden af behandlingen med Tecfidera. Der er forekommet tilfælde af PML efter ca. 1 til 5 års behandling, selvom det nøjagtige forhold imellem behandlingsvarigheden og udviklingen af PML er ukendt;
- udtalte fald i CD4+ og især i CD8+ T-celletal;
- tidligere immunsuppressiv eller immunmodulatorisk behandling.

Forholdet mellem fordele og risici ved behandlingen med Tecfidera, skal revurderes hos patienter med vedvarende moderat reduktion af det absolutte lymfocytaltal $\geq 0,5 \times 10^9/L$ og $< 0,8 \times 10^9/L$, der varer mere end seks måneder.

Derudover

- skal lægen evaluere deres patienter for at afgøre, om symptomerne indikerer neurologisk dysfunktion, og, hvis dette er tilfældet, om disse symptomer er typiske for MS eller kan være tegn på PML;
- ved det første tegn eller symptom, der tyder på PML, bør Tecfidera seponeres, og der bør udføres passende diagnostiske evalueringer, herunder undersøgelse af cerebrospinalvæsken for JCV-DNA ved hjælp af den kvantitative PCR-teknik (Polymerase Chain Reaction);
- det er vigtigt at bemærke, at patienter der udvikler PML kort efter seponering af natalizumab, ikke nødvendigvis har lymfopeni.

Produktinformationen for Tecfidera bliver ændret, så den indeholder ovenstående information.

Indberetning af bivirkninger

Sundhedspersoner bør indberette alle formodede bivirkninger forbundet med brugen af Tecfidera i overensstemmelse med de nationale krav. Formodede bivirkninger skal indberettes via det nationale rapporteringssystem til:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

Virksomhedens kontaktoplysninger

Biogen Denmark A/S
Stationsparken 37
2600 Glostrup
Tlf.: +45 7741 5757
Email: medical-dk@biogen.com

Med venlig hilsen

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'Christian Wichmann'.

Christian Wichmann
Associate Director, Medical
Biogen (Denmark) A/S
+45 2674 1856