

Datum: 26 november 2015

Ämne: Tecfidera® (dimetylfumarat [dimethylis fumaras]): nya åtgärder för att minimera risken för PML – förstärkt övervakning och regler för avbrytande av behandling

Till hälso- och sjukvårdspersonal

Enligt överenskommelse med den Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Läkemedelsverket vill Biogen informera om viktiga nya åtgärder för att minimera risken för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) med Tecfidera.

Summering

Vi rekommenderar att följande åtgärder vidtas för att minska risken för PML:

- Innan behandling inleds med Tecfidera:
 - se till att en differentialräkning (inklusive lymfocyter) utförs
 - en MRT-undersökning från baslinjen (vanligtvis inom 3 månader) ska finnas tillgänglig som referens
 - informera patienter om risken för PML, möjliga kliniska symtom som man ska vara uppmärksam på samt vilka åtgärder som ska vidtas om något av dessa symtom uppstår

- Efter inledd behandling med Tecfidera:
 - kontroller i form av differentialräkningar inklusive lymfocyter var tredje månad
 - på grund av en eventuellt ökad risk för PML, överväg att avbryta behandling med Tecfidera hos patienter med lymfocytvärden under $0,5 \times 10^9$ /liter som kvarstår i mer än 6 månader (dvs. svår och långvarig lymfopeni)
 - om behandlingen avbryts på grund av lymfopeni ska patienterna övervakas tills lymfocytnivåerna återgår till det normala

- Andra överväganden:

Observera att PML endast kan uppkomma i närvaro av en John-Cunningham virus (JCV)-infektion. Om JCV-testning görs, bör man beakta att påverkan av lymfopeni på anti-JCV-antikroppstestets tillförlitlighet inte har undersökts hos patienter som behandlats med Tecfidera. Det bör även noteras att ett negativt anti-JCV-antikroppstest (i närvaro av normala lymfocytter) inte utesluter möjligheten av påföljande JCV-infektion.

- Om behandlingen fortsätter hos patienter med svår, långvarig lymfopeni, rekommenderas förstärkt vaksamhet vad gäller PML:
 - informera återigen patienter och vårdare om risken för PML vid förekomst av riskfaktorer och påminn om tidiga kliniska symtom som de ska vara medvetna om
 - övervaka patienter avseende tecken och symtom eller uppkomst av ny neurologisk dysfunktion (t.ex. motorisk dysfunktion, kognitiva eller psykiatriska symtom). Beakta att PML kan manifesteras med liknande symtom som multipel skleros eftersom båda är demyeliniserande sjukdomar
 - beakta behovet av ytterligare MRT-undersökningar som en del av ökad vaksamhet vad gäller PML, i enlighet med nationella och lokala rekommendationer.
- Om PML misstänks hos någon patient ska behandlingen med Tecfidera avbrytas omedelbart och en lämplig utredning ska göras.

Produktinformationen kommer att uppdateras med denna information.

Ytterligare information om säkerhetsaspekten

Tecfidera är godkänt för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. Tecfidera kan orsaka lymfopeni: antalet lymfocytter minskade med cirka 30 % från baslinjevärdet under behandling i kliniska prövningar.

PML är en sällsynt men allvarlig opportunistisk infektion orsakad av John-Cunningham viruset (JCV), som kan vara dödlig eller leda till svår funktionsnedsättning. PML orsakas sannolikt av en kombination av faktorer. Riskfaktorer för att utveckla PML vid förekomst av JCV inkluderar ett förändrat eller försvagat immunsystem och kan inkludera genetiska eller miljömässiga riskfaktorer.

I oktober 2014 rapporterades ett dödligt fall av PML hos en patient från en långvarig förlängningsstudie som behandlats med dimetylfumarat i 4,5 år. Patienten fick svår, långvarig lymfopeni (>3,5 år) under behandlingen med Tecfidera. Detta bekräftade fall av PML var det första som rapporterats för Tecfidera. Två andra bekräftade fall efter godkännandet för försäljning har hittills* rapporterats från USA och Tyskland under 2015, båda gällde manliga patienter (ålder 64 respektive 59 år) som tagit Tecfidera i 2 respektive cirka 1,5 år totalt. PML-diagnoser ställdes efter <1,5 år respektive cirka 1 år efter uppkomst av svår, långvarig lymfopeni (lymfocytter $\leq 0,5 \times 10^9$ /liter med nadir på $0,3 \times 10^9$ /liter och huvudsakligen $<0,5 \times 10^9$ /liter). Ingen av de tre patienterna hade tidigare fått läkemedel som haft ett känt samband med en risk för PML. Alla patienter var seropositiva för anti-JCV-antikroppar vid tiden för PML-diagnos.

*(bekräftade fram till 30 oktober 2015)

Biverkningsrapportering

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på www.lakemedelsverket.se)

Företagets kontaktuppgifter

Biogen Sweden AB
Kanalvägen 10A
191 64 Upplands-Väsby
Telefon: 08-594 113 60

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Leif Lohm', written over a horizontal line.

Leif Lohm
Medicinsk chef
Biogen Sweden AB