

12. november 2020

Tecfidera® (dimetylfumarat): Oppdaterte anbefalinger på bakgrunn av tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) ved mild lymfopeni

Kjære helsepersonell,

Som avtalt med det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Statens legemiddelverk vil Biogen Norway AS, på vegne av MT-innehaveren Biogen Netherlands B.V., informere om viktig oppdatert informasjon som skal bidra til å minimere risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos pasienter som behandles med Tecfidera.

Sammendrag

- **Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) ved mild lymfopeni (lymfocytaltall $\geq 0,8 \times 10^9$ /liter og under nedre grense for normalområdet) er rapportert hos pasienter som ble behandlet med Tecfidera. Tidligere er PML kun bekreftet ved moderat til alvorlig lymfopeni.**
- **Tecfidera er kontraindisert hos pasienter med mistenkt eller bekreftet PML.**
- **Behandling med Tecfidera bør ikke innledes hos pasienter med alvorlig lymfopeni (lymfocytaltall $< 0,5 \times 10^9$ /liter).**
- **Hvis lymfocytaltallet ligger under normalområdet, bør en grundig vurdering av mulige årsaker fullføres før oppstart av behandling med Tecfidera.**
- **Tecfidera bør seponeres hos pasienter med alvorlig lymfopeni (lymfocytaltall $< 0,5 \times 10^9$ /liter) som varer i mer enn 6 måneder.**
- **Hvis en pasient utvikler PML, må Tecfidera seponeres permanent.**
- **Pasienter bør rådes til å informere sin partner eller sine omsorgspersoner om behandlingen og symptomer som kan tyde på PML, fordi de kan legge merke til symptomer som pasienten selv ikke er klar over.**

Bakgrunn for sikkerhetstiltaket

Tecfidera er godkjent til behandling av voksne med relapserende-remitterende (attakkvis) multippel sklerose. Tecfidera kan forårsake lymfopeni: i kliniske studier ble lymfocytaltallet redusert med ca. 30 % av utgangsverdien under behandling.

PML er en alvorlig opportunistisk infeksjon forårsaket av John Cunningham-virus (JCV), som kan være dødelig eller føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne. Risikofaktorer for å utvikle PML ved tilstedeværelse av JCV omfatter et endret eller svekket immunsystem.

Blant mer enn 475 000 pasienter som ble eksponert for Tecfidera er det bekreftet 11 tilfeller av PML. Den eneste fellesnevneren for alle de 11 bekreftede tilfellene er redusert absolutt lymfocytaltall, som er en rimelig risikofaktor for PML ut fra et biologisk synspunkt. Tre av disse tilfellene forekom ved mild lymfopeni, mens de resterende åtte tilfellene utviklet seg ved moderat til alvorlig lymfopeni.

Anbefalingen er nå at absolutt lymfocytall bør bestemmes hos alle pasienter før oppstart av behandlingen og deretter hver 3. måned.

Hos pasienter med lymfocytall under nedre grense for normalområdet, definert av referanseområdet ved det lokale laboratoriet, anbefales økt monitorering. Ytterligere faktorer som potensielt kan bidra til økt risiko for PML hos pasienter med lymfopeni, bør vurderes. Disse omfatter:

- varighet av Tecfidera-behandlingen – tilfeller av PML har forekommet etter ca. 1–5 års behandling, selv om den nøyaktige sammenhengen med behandlingens varighet ikke er kjent
- kraftig reduksjon i antall CD4-positive og spesielt CD8-positive T-celler
- tidligere immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling

Hos pasienter som har vedvarende moderat reduksjon i absolutt lymfocytall i området $\geq 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ og $< 0,8 \times 10^9/\text{liter}$ i mer enn seks måneder, bør nytte/risikoforholdet ved behandling med Tecfidera vurderes på nytt.

Ytterligere informasjon

- Leger bør evaluere pasienten for å fastslå om symptomene indikerer neurologisk dysfunksjon, og i så fall, om disse symptomene er typiske for MS eller forenlig med PML.
- Ved første tegn eller symptomer som tyder på PML skal behandling med Tecfidera avbrytes og egnede diagnostiske undersøkelser utføres, inkludert bestemmelse av JCV-DNA i cerebrospinalvæske ved hjelp av kvantitativ polymerasekjedereaksjon (PCR).
- Det er viktig å merke seg at pasienter som utvikler PML etter nylig seponering av natalizumab, ikke nødvendigvis har lymfopeni.

Produktinformasjonen for Tecfidera oppdateres nå med informasjonen som er angitt ovenfor.

Melding av bivirkninger

Helsepersonell oppfordres til å melde mistenkte bivirkninger via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema eller melde.no.

Firmaets kontaktopplysninger

Hvis du har spørsmål eller ønsker mer informasjon, kontakt **Biogen Norway AS** på telefon 23 40 01 00 eller e-post medinfo.norway@biogen.com.

Med vennlig hilsen



Espen Burum-Auensen
Medisinsk sjef
Biogen Norway AS