

10 november 2008

Betreft: Belangrijke veiligheidsinformatie: Meldingen van progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML) bij gebruik van rituximab (MabThera®) bij patiënten met autoimmuunziekten, inclusief reumatoïde artritis

Geachte ,

In overleg met het wetenschappelijk Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) informeert Roche u over meldingen van PML bij gebruik van rituximab (MabThera) in niet oncologische indicaties.

MabThera (rituximab) is een monoklonaal antilichaam in de vorm van een geglycosyleerd immunoglobuline dat geïndiceerd is voor de behandeling van:

- stadium III-IV folliculair lymfoom
- bij patiënten die chemoresistent zijn of bij wie een tweede of volgend recidief optreedt na chemotherapie. In de Europese Unie en veel andere landen wereldwijd,
- in combinatie met chemotherapie voor de behandeling van eerder onbehandelde patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom
- als onderhoudstherapie of bij patiënten met recidiverend/refractair folliculair lymfoom die reageren op inductietherapie met chemotherapie, al dan niet in combinatie met MabThera
- in combinatie met CHOP chemotherapie, voor de behandeling van patiënten met CD20 positief diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom

- in combinatie met methotrexaat voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of intolerantie hebben ondervonden bij andere Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARD's) inclusief één of meer tumor necrose factor (TNF)- blokkerende therapieën.

MabThera is niet geïndiceerd voor de behandeling van andere auto-immuunziekten.

Samenvatting

- In juni 2008 werd een geval van progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML) gemeld bij een patiënt met reumatoïde artritis in een lange termijn veiligheids extensie studie.
- Het geval trad op 18 maanden na de laatste dosis MabThera, en kan beïnvloed zijn door de chemotherapie die de patiënt kreeg vanwege de ontwikkeling van orofaryngeale kanker.

Nadere informatie over de veiligheid

Progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML) is een zeldzame, progressief verlopende en demyelinerende ziekte van het centrale zenuwstelsel die gewoonlijk leidt tot de dood of ernstige invaliditeit. PML wordt veroorzaakt door activatie van het JC virus, een polyomavirus dat bij tot 80% van de gezonde volwassenen in latente vorm aanwezig is. Het JC virus blijft gewoonlijk latent, en leidt doorgaans uitsluitend bij immuno-gecompromiteerde patiënten tot PML. De factoren die leiden tot de activatie van de latente infectie zijn niet volledig bekend.

Vijf gevallen van PML zijn gemeld bij patiënten die behandeld worden voor auto-immuunziekten, systemische lupus erythematosus (2), enkel geval van vasculitis, Wegener's granulomatose en reumatoïde artritis.

MabThera wordt al meer dan tien jaar gebruikt voor de behandeling van patiënten met non-Hodgkin lymfoom en andere hematologische maligniteiten en sinds registratie hebben ongeveer 1,5 miljoen patiënten MabThera gebruikt. Tot en met 29 juli 2008 zijn er 76 gevallen van bewezen of vermoede PML meldingen opgenomen in de wereldwijde veiligheidsdatabase van Roche. Dit betreft meldingen bij patiënten die MabThera kregen voor een goedgekeurde of niet-goedgekeurde indicatie (69 in oncologische indicaties, 1 in een hematologische indicatie (auto-immuun hemolytische anemie), vijf in auto-immuun aandoeningen en één in een onbekende indicatie.

Nadere informatie over de aanbevelingen voor behandelaars

Artsen dienen alert te zijn op de eerste signalen en symptomen die kunnen wijzen op PML. Deze betreffen bijvoorbeeld visusstoornissen, motorische stoornissen en cognitieve achteruitgang, gepaard gaand met onhandigheid, blindheid, ernstige zwakte zoals hemiparese en gedragsveranderingen. Bijkomende signalen zijn sensibiliteitstoornissen, duizeligheid en convulsies.

Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt, dient MabThera gestaakt te worden totdat de diagnose van PML is uitgesloten.

De arts dient te beoordelen of de symptomen indicatief zijn voor neurologische dysfunctie en na te gaan of de symptomen mogelijk kunnen wijzen op PML. Indien hierover twijfel bestaat, dient een verdere evaluatie plaats te vinden inclusief een MRI scan, lumbaalpunctie om te testen op JC viraal DNA in liquor en verdere neurologische beoordelingen.

Bij patiënten die PML ontwikkelen, dient MabThera gestaakt te worden en vermindering of staken van gelijktijdige immunosuppressieve therapie dient overwogen te worden. Er zijn op dit moment nog geen interventies bekend die PML kunnen voorkomen of adequaat kunnen behandelen.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij de Stichting Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutische Kompas.

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de afdeling Drug Safety van Roche, via telefoonnummer +31 (0) 348 438 168.

Voor nadere informatie of vragen over dit onderwerp kunt u contact opnemen met Gerhard ten Hoor, Medical Manager, tel. 0348 438 134.

Met vriendelijke groeten,

Roche Nederland BV

A handwritten signature in black ink, appearing to read "van Oers", written in a cursive style.

Dr. Ir. C.C.M. van Oers
Manager Regulatory Affairs & Drug Safety

A handwritten signature in black ink, appearing to read "ten Hoor", written in a cursive style.

Drs. G.M. ten Hoor
Group Medical Manager