



Woerden, november 2009

Betreft: Belangrijke veiligheidsinformatie over rituximab (MabThera) en Progressieve Multifocale Leukoencefalopathie (PML) bij patiënten behandeld voor Reumatoïde Artritis

Geachte heer/mevrouw,

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 een melding van PML bij een patiënt met reumatoïde artritis zonder andere risicofactoren, behalve behandeling met MabThera.

MabThera is in combinatie met methotrexaat geïndiceerd 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.

In september 2009 is een geval van Progressieve Multifocale Leukoencefalopathie (PML) met fatale afloop gemeld bij een patiënt met reumatoïde artritis (RA) die niet eerder was behandeld met methotrexaat of een TNF-blokker. Dit is de derde melding van PML bij een RA patiënt die behandeld werd met MabThera. Gevallen van PML zijn ook gemeld bij patiënten met andere auto-immuunziekten die behandeld werden met MabThera.

- Voorschrijvers dienen ervan op de hoogte te zijn dat PML (dat gewoonlijk fataal is) nu gemeld is bij een patiënt zonder andere risicofactoren, behalve behandeling met MabThera
- Voorschrijvers worden erop gewezen dat MabThera niet geïndiceerd is als eerstelijns behandeling van RA

Nadere informatie over de veiligheid

Progressieve Multifocale Leukoencefalopathie (PML) is een zeldzame, progressief verlopende demyelinerende ziekte van het centrale zenuwstelsel die kan leiden tot de dood of ernstige invaliditeit. PML wordt veroorzaakt door activatie van het JC virus. JC virus is bij 40-80% van de gezonde volwassenen in latente vorm aanwezig. De factoren die leiden tot de activatie van de latente infectie zijn niet volledig bekend. PML is gemeld bij HIV-positieve patiënten, kankerpatiënten met een onderdrukt immuunsysteem, patiënten die een transplantatie hebben ondergaan en patiënten met een auto-immuunziekte die niet behandeld werden met MabThera. Er zijn op dit moment geen interventies bekend die PML kunnen voorkomen en er is geen adequate behandeling.

Een derde geval van PML is gemeld bij een patiënt met reumatoïde artritis (RA) die behandeld werd met MabThera. Het betrof een 73 jarige vrouw met seronegatieve RA gedurende 3 jaar. Gelijktijdige en/of voorgaande behandelingen waren leflunomide, hydroxychloroquine en prednison. Andere aandoeningen in de anamnese waren hypertensie, hypothyreoïdie, osteoporose, terugkerende bronchitis en een cerebrovasculair accident. In februari 2009, kreeg zij een kuur MabThera toegediend (tweemaal een infusie van 1000 mg met een interval van twee weken). Zij ontwikkelde dysesthesie en ataxie 4 tot 6 maanden na MabThera behandeling. PML werd gediagnosticeerd op basis van klinische symptomen, een MRI-scan, en detectie van het viraal DNA van het JC-virus in het cerebrospinaalvocht door middel van een polymerase-kettingreactie (PCR).

Dit is de eerste melding van PML bij een patiënt met reumatoïde artritis die behandeld werd met MabThera en die niet eerder was behandeld met methotrexaat of een TNF-blokker.

Hiervóór zijn twee bevestigde gevallen van PML met fatale afloop gemeld bij patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met MabThera. Deze patiënten waren vrouwen van respectievelijk 51 en 73 jaar met mogelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van PML, waaronder een orofaryngeale maligniteit die behandeld werd met chemotherapie en radiotherapie en/of langdurige lymfopenie vóór en gedurende behandeling met MabThera.

Circa 100.000 patiënten met reumatoïde artritis zijn behandeld met MabThera.

Het is nog niet bekend welk aandeel Mabthera heeft bij het ontwikkelen van PML.

MabThera (rituximab) is een monoklonaal antilichaam dat bindt aan het CD20-antigeen, dat zich op het oppervlak van normale en maligne B-lymfocyten bevindt en dat, naast RA, geïndiceerd is voor de behandeling van verschillende maligniteiten (zie de samenvatting van de productkenmerken).

Nadere informatie over de aanbevelingen voor behandelaars

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



Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt, dient MabThera gestaakt te worden totdat de diagnose van PML is uitgesloten en dient overwogen te worden of een neuroloog geraadpleegd moet worden.

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 het cerebrospinaalvocht en verdere neurologische beoordelingen (zie rubriek 4.4 van de EU SmPC).

Artsen worden verzocht om een kopie van de waarschuwingskaart ("patient alert card") aan de patiënt te geven voordat MabThera toegediend wordt.

Het melden van bijwerkingen

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij 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 afdeling Drug Safety van Roche, via telefoonnummer +31 (0) 348 438 045.

Contactgegevens voor aanvullende informatie

Voor nadere informatie of vragen over dit onderwerp kunt u contact opnemen met de Afdeling Medische Informatie, tel: 0348 438 171.

Met vriendelijke groeten,

Roche Nederland B.V.

A handwritten signature in black ink, appearing to be "S.H.C. Julsing".

Ir. S.H.C. Julsing
Director Rheumatology

A handwritten signature in black ink, appearing to be "E. László".

E. László, arts
Medical Manager