



Badhoevedorp, 12 november 2020

Betreft: belangrijke risico-informatie over Tecfidera® (dimethylfumaraat): Aangepaste aanbevelingen na gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij patiënten met milde lymfopenie

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil Biogen Netherlands B.V. u informeren over het volgende:

Samenvatting

- **Er zijn gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) gemeld bij patiënten met milde lymfopenie (lymfocytenaantal $\geq 0,8 \times 10^9/l$ en onder de ondergrens van normaal) die zijn behandeld met Tecfidera. Voorheen was PML alleen geconstateerd bij patiënten met matige tot ernstige lymfopenie.**

Daarom zijn de volgende aanbevelingen aangepast:

- **Tecfidera is gecontra-indiceerd bij patiënten met vermoede of bevestigde PML.**
- **Een behandeling met Tecfidera mag niet worden gestart bij patiënten met ernstige lymfopenie (lymfocytenaantal $< 0,5 \times 10^9/l$).**
- **Als het lymfocytenaantal onder het normale bereik ligt, moet een grondige beoordeling van mogelijke oorzaken worden uitgevoerd voordat de behandeling met Tecfidera wordt gestart.**
- **Behandeling met Tecfidera moet worden gestaakt bij patiënten met ernstige lymfopenie (lymfocytenaantal $< 0,5 \times 10^9/l$) die meer dan 6 maanden aanhoudt.**
- **Als een patiënt PML ontwikkelt, moet de behandeling met Tecfidera permanent worden gestaakt.**
- **Adviseer patiënten om hun partner of zorgverleners te informeren over hun behandeling en de symptomen die duiden op PML, omdat die PML symptomen kunnen opmerken waarvan de patiënt zich niet bewust is.**

Aanvullende informatie

Tecfidera is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met relapsing-remitting multiple sclerose. Tecfidera kan lymfopenie veroorzaken: in klinische onderzoeken verminderden de lymfocytenaantallen met ongeveer 30% van de baselinewaarde tijdens behandeling.

PML is een ernstige opportunistische infectie die wordt veroorzaakt door het John-Cunningham virus (JCV). PML kan fataal aflopen of leiden tot ernstige invaliditeit. Risicofactoren voor het ontwikkelen van PML bij aanwezigheid van JCV zijn een veranderd of verzwakt immuunsysteem.

Bij de meer dan 475.000 patiënten die zijn blootgesteld aan Tecfidera zijn 11 gevallen van PML bevestigd. De enige overeenkomst tussen alle 11 bevestigde gevallen is een verminderd absoluut lymfocytenaantal, wat een biologisch aannemelijke risicofactor is voor PML. Drie van deze patiënten hadden milde lymfopenie. De overige acht patiënten met PML hadden matige tot ernstige lymfopenie.

Zoals momenteel al aanbevolen, moet bij alle patiënten de absolute lymfocytenaantallen worden gemeten voordat met de behandeling wordt gestart, en daarna elke drie maanden.



Bij patiënten met lymfocytenaantallen onder de ondergrens van normaal, zoals gedefinieerd door het referentiebereik van plaatselijke laboratoria, wordt nu verhoogde waakzaamheid aanbevolen. De volgende aanvullende factoren kunnen bijdragen aan een verhoogd risico op PML bij patiënten met lymfopenie:

- duur van de behandeling met Tecfidera. Er zijn gevallen van PML voorgekomen na ongeveer 1 tot 5 jaar behandeling, hoewel de precieze relatie met de duur van de behandeling onbekend is;
- ernstige afname van de CD4⁺- en vooral CD8⁺-T celtaantallen;
- eerdere immunosuppressieve of immunomodulerende behandeling.

Bij patiënten met aanhoudende matige vermindering van het absoluut lymfocytenaantal ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ en $< 0,8 \times 10^9/l$) die meer dan zes maanden aanhoudt, moeten de voordelen en risico's van behandeling met Tecfidera opnieuw worden overwogen.

Bovendien,

- bij patiënten met symptomen die wijzen op neurologische disfunctie: beoordeel in hoeverre deze symptomen typisch zijn voor MS of mogelijk duiden op PML;
- staak bij de eerste tekenen of symptomen die duiden op PML de behandeling met Tecfidera en voer geschikte diagnostische evaluaties uit waaronder het bepalen van het JCV-DNA in het cerebrospinaal vocht (CSV) met de kwantitatieve polymerase kettingreactiemethodologie (PCR);
- houd er rekening mee dat patiënten die PML ontwikkelen na het recent staken van een behandeling met natalizumab, wellicht geen lymfopenie hebben.

De productinformatie van Tecfidera wordt aangepast met bovenstaande informatie.

Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Tecfidera, kunt u contact opnemen met de Medische afdeling van Biogen Netherlands B.V., te bereiken via telefoonnummer 020-5422 000, of via medinfo.netherlands@biogen.com.

Met vriendelijke groet,

Medical Director
Biogen Netherlands B.V.

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners:

- Neurologen (in opleiding)
- Verpleegkundig Specialisten/Physician Assistants neurologie
- Neuroverpleegkundigen
- Ziekenhuisapothekers (in opleiding)