



09.11.2020

**Tecfidera® (Dimethylfumarat): Aktualisierte Empfehlungen im Zusammenhang mit Fällen von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bei leichter Lymphopenie**

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Sie der Zulassungsinhaber Biogen Netherlands B.V. über wichtige Aktualisierungen für die Risikominimierung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei mit Tecfidera behandelten Patienten informieren.

**Zusammenfassung**

- Bei mit Tecfidera behandelten Patienten wurden Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bei bestehender leichter Lymphopenie (Lymphozytenwert  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  und unter dem unteren Normwert) gemeldet. Zuvor war PML nur im Zusammenhang mit einer mäßigen bis schweren Lymphopenie bestätigt worden.
- Tecfidera ist bei Patienten mit vermuteter oder bestätigter PML kontraindiziert.
- Eine Tecfidera-Therapie darf bei Patienten mit schwerer Lymphopenie (Lymphozytenwerte  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) nicht eingeleitet werden.
- Falls die Lymphozytenzahl unterhalb der Norm liegt, sollte vor Einleitung einer Therapie mit Tecfidera eine umfassende Abklärung möglicher Ursachen durchgeführt werden.
- Tecfidera sollte bei Patienten, bei denen eine schwere Lymphopenie (Lymphozytenwerte  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) auftritt, die mehr als 6 Monate andauert, abgesetzt werden.
- Wenn ein Patient eine PML entwickelt, muss Tecfidera dauerhaft abgesetzt werden.
- Die Patienten sollten angehalten werden, ihre Partner oder Betreuungspersonen über ihre Behandlung und die möglichen Symptome einer PML zu informieren, da diese Symptome wahrnehmen könnten, die vom Patienten nicht bemerkt werden.

## Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

Tecfidera ist in der Europäischen Union für die Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose zugelassen. Tecfidera kann eine Lymphopenie hervorrufen: In klinischen Studien nahmen die Lymphozytenwerte während der Behandlung gegenüber dem Ausgangswert um ca. 30% ab.

Die PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufene schwerwiegende opportunistische Infektion, die tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen kann. Zu den Risikofaktoren für das Entstehen einer PML bei gleichzeitiger Präsenz des John-Cunningham-Virus (JCV) gehört ein verändertes oder geschwächtes Immunsystem.

Unter den mehr als 475.000 Patienten, die mit Tecfidera behandelt wurden, traten 11 bestätigte PML-Fälle auf. Die Gemeinsamkeit bei allen 11 bestätigten Fällen ist eine reduzierte absolute Lymphozytenzahl, die einen biologisch plausiblen Risikofaktor für eine PML darstellt. Drei dieser Fälle traten im Rahmen einer leichten Lymphopenie auf, während sich die übrigen 8 Fälle während einer mäßigen bis schweren Lymphopenie entwickelten.

Den aktuellen Empfehlungen entsprechend sollten bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate die absoluten Lymphozytenzahlen bestimmt werden.

Bei Patienten mit Lymphozytenwerten unterhalb der unteren Normgrenze gemäß dem Referenzbereich des untersuchenden Labors wird jetzt erhöhte Wachsamkeit empfohlen und weitere Faktoren sollten berücksichtigt werden, die möglicherweise zu einem erhöhten PML-Risiko bei Patienten mit Lymphopenie beitragen könnten. Dazu gehören unter anderem:

- Die Dauer der Tecfidera-Therapie. Die PML-Fälle traten nach einer Behandlungsdauer von ca. 1 bis 5 Jahren auf, obwohl ein genauer Zusammenhang mit der Behandlungsdauer unbekannt ist;
- Eine deutliche Abnahme der CD4<sup>+</sup> und insbesondere der CD8<sup>+</sup> T-Zellzahlen;
- Eine vorherige immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie.

Bei Patienten mit anhaltender mäßiger Reduktion der absoluten Lymphozytenzahlen  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  und  $< 0,8 \times 10^9/l$  über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten sollten Nutzen und Risiko der Tecfidera-Behandlung erneut überprüft werden.

Darüber hinaus:

- sollten Ärzte ihre Patienten dahingehend beurteilen, ob vorliegende Symptome auf eine neurologische Dysfunktion hinweisen, und wenn ja, ob diese Symptome typisch für eine MS sind oder möglicherweise auf eine PML hindeuten.
- ist bei den ersten Anzeichen oder Symptomen, die auf eine PML hindeuten, Tecfidera abzusetzen und sind entsprechende diagnostische Untersuchungen durchzuführen, einschließlich des Nachweises von JCV-DNA in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (PCR).
- muss beachtet werden, dass Patienten, die eine PML nach dem kürzlichen Absetzen von Natalizumab entwickeln, eventuell keine Lymphopenie zeigen.

Die Tecfidera-Produktinformation (Fach- und Gebrauchsinformation) wird mit den oben genannten Informationen aktualisiert.

### **Aufforderung zur Meldung**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Zulassungsinhaber Biogen GmbH, Abteilung Pharmakovigilanz, Riedenburger Str. 7, 81677 München; E-Mail: [drugsafety-germany@biogen.com](mailto:drugsafety-germany@biogen.com), Fax: 089-99 617 198 zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von unerwünschten Wirkungen auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet werden: elektronisch über das Internet ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken) oder schriftlich an die Postadresse:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Fax: 0228-207 5207

### **Ansprechpartner des Unternehmens**

Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an:

Biogen GmbH, Tel.: 089-99 617 0

Mit freundlichen Grüßen



i. V. Ricarda Tiemeyer  
Head of Pharmacovigilance Germany & Austria  
Stufenplanbeauftragte



i. V. Dr. Jenny Lauterbach  
Head of Regulatory Affairs, German Affiliate