

**23.11.2015****Tecfidera® (Dimethylfumarat): Neue Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer PML – vermehrte Überwachung und Absetzen der Therapie**

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Absprache mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Biogen Idec Sie über wichtige neue Maßnahmen zur Risikominimierung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei der Behandlung mit Tecfidera® informieren.

Zusammenfassung

Wir empfehlen folgende zu ergreifende Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer PML:

- Vor Therapiebeginn mit Tecfidera®:
 - Stellen Sie sicher, dass ein großes Blutbild (einschließlich Lymphozyten) bestimmt wurde.
 - Eine Ausgangs-MRT-Untersuchung sollte als Referenz vorliegen (in der Regel innerhalb von 3 Monaten).
 - Beraten Sie Patienten hinsichtlich des Risikos einer PML, über die möglichen klinischen Symptome, auf die geachtet werden sollte, und über die zu ergreifenden Maßnahmen, falls eines dieser Symptome auftreten sollte.
- Nach Therapiebeginn mit Tecfidera®:
 - Kontrollieren Sie alle 3 Monate das große Blutbild (einschließlich Lymphozyten).
 - Aufgrund eines erhöhten Risikos einer PML bei Patienten mit einer Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$ über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten (d.h., mit schwerer und lang anhaltender Lymphopenie) sollten Sie eine Unterbrechung der Tecfidera®-Behandlung in Erwägung ziehen.
 - Wird aufgrund einer Lymphopenie die Therapie abgesetzt, sollte der Patient bis zur Normalisierung der Lymphozytenwerte überwacht werden.
- Weitere Hinweise:

Bitte beachten Sie, dass eine PML nur bei Vorliegen einer John-Cunningham-Virus(JCV)-Infektion auftreten kann. Werden JCV-Tests durchgeführt, ist zu berücksichtigen, dass der Einfluss der Lymphopenie auf die Aussagekraft des anti-JCV-Antikörpertests bei Patienten, die mit Tecfidera® behandelt wurden, nicht untersucht wurde. Es sollte auch beachtet werden, dass ein negativer anti-JCV-Antikörpertest (bei Lymphozyten im Normbereich) die Möglichkeit einer anschließenden JCV-Infektion nicht ausschließt.
- Wird die Behandlung bei Patienten mit schwerer und lang anhaltender Lymphopenie fortgesetzt, wird eine erhöhte Wachsamkeit bzgl. PML empfohlen:
 - Patienten und Pfleger sollten bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine PML noch einmal auf die frühen klinischen Symptome, die es zu berücksichtigen gilt, hingewiesen werden.
 - Überwachen Sie die Patienten auf Symptome oder das Auftreten von neuen neurologischen Dysfunktionen (z. B. motorische Störungen, kognitive oder psychiatrische Symptome). Die PML ist wie die Multiple Sklerose eine demyelinisierende Erkrankung

- und kann sich mit ähnlichen Symptomen präsentieren.
- Im Rahmen der erhöhten Wachsamkeit auf PML, beachten Sie die Notwendigkeit weiterer MRT-Untersuchungen gemäß nationaler und lokaler Empfehlungen.
- Bei allen Patienten, bei denen ein Verdacht auf PML besteht, ist Tecfidera® unverzüglich abzusetzen und sie sind angemessen zu untersuchen.

Weitere Informationen zum Risiko

Tecfidera® ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose zugelassen. Tecfidera® kann eine Lymphopenie hervorrufen: Im Rahmen von klinischen Studien nahmen die Lymphozytenzahlen im Behandlungsverlauf um ca. 30 % gegenüber dem Ausgangswert ab.

Die PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus hervorgerufene seltene, aber schwere opportunistische Infektion, die tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen kann. Die PML wird vermutlich durch eine Kombination von Faktoren ausgelöst. Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML sind in Gegenwart von JCV, ein verändertes oder geschwächtes Immunsystem und können genetische oder umweltbedingte Risikofaktoren umfassen.

Im Oktober 2014 wurde über einen tödlich verlaufenden Fall einer PML bei einer Patientin berichtet, die im Rahmen einer Langzeit-Erweiterungsstudie 4,5 Jahre lang Dimethylfumarat erhalten hatte. Die Patientin entwickelte während der Behandlung mit Tecfidera® eine schwere und lang anhaltende Lymphopenie (Dauer über 3,5 Jahre). Dieser bestätigte PML-Fall war der erste gemeldete Fall unter Tecfidera®. Bisher wurden zwei weitere bestätigte Fälle nach Markteinführung in 2015 aus den USA und Deutschland gemeldet.* In beiden Fällen handelte es sich um männliche Patienten im Alter von 64 bzw. 59 Jahren, die Tecfidera® insgesamt 2 bzw. ca. 1,5 Jahre einnahmen. Die PML-Diagnose wurde jeweils nach weniger als 1,5 Jahren bzw. nach ca. 1 Jahr nach Vorliegen einer schweren und lang anhaltenden Lymphopenie gestellt (Lymphozytenzahlen $\leq 0,5 \times 10^9/l$ mit einem niedrigsten Wert von $0,3 \times 10^9/l$ bzw. überwiegend von $< 0,5 \times 10^9/l$). Keiner der drei Patienten wurde zuvor mit Arzneimitteln behandelt, die bekanntermaßen mit einem PML-Risiko in Verbindung gebracht werden. Alle Patienten wiesen zum Zeitpunkt der PML-Diagnose einen sero-positiven Nachweis auf anti-JCV-Antikörper auf.

* (bestätigt bis 30. Oktober 2015)

Aufforderung zur Meldung

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in Verbindung mit der Anwendung von Tecfidera® gemäß den nationalen Anforderungen über das nationale Spontanmeldesystem anzuzeigen an:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): elektronisch über das Internet www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, oder per Fax 0228 207 5207

Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten auch an den pharmazeutischen Unternehmer Biogen GmbH, Abteilung Arzneimittelsicherheit per Fax (089/99 617-198) oder per E-Mail (drugsafety-germany@biogen.com) gemeldet werden.

Ansprechpartner des Unternehmens

Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von Tecfidera® benötigen, wenden Sie sich bitte an:

Dr. med. Christine Wettmarshausen, Biogen GmbH, Carl-Zeiss-Ring 6, 85737 Ismaning, Telefon 089-99 617-0, Fax 089-99 617-198, E-Mail: drugsafety-germany@biogen.com.

Mit freundlichen Grüßen



i. V. Dr. med. Christine Wettmarshausen
Associate Director
Head of Drug Safety



i. V. Elke Piller
Director
Head of Regulatory Affairs

ANHANG I

Überarbeitete Produktinformation (Änderungen hervorgehoben in Fettschrift)

Auszug aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In klinischen Studien wurden bei Patienten, die mit Tecfidera behandelt wurden, Veränderungen der Laborwerte der Niere und Leber beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die klinische Bedeutung dieser Veränderungen ist nicht bekannt. Es wird empfohlen, die Nierenfunktion (z. B. Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urintest) und die Leberfunktion (z. B. ALT und AST) vor Behandlungsbeginn, sowie nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten, danach alle 6 bis 12 Monate und wenn klinisch indiziert, zu überprüfen.

Patienten, die mit Tecfidera behandelt werden, können eine schwere, anhaltende Lymphopenie entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Tecfidera wurde bei Patienten mit vorbestehender niedriger Lymphozytenzahl nicht untersucht und bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten. Vor der Einleitung einer Behandlung mit Tecfidera muss ein aktuelles großes Blutbild, **einschließlich Lymphozyten, bestimmt werden. Falls die Lymphozytenzahl unterhalb der Norm liegt, sollte vor Einleitung einer Therapie mit Tecfidera eine umfassende Abklärung möglicher Ursachen durchgeführt werden.**

Nach Beginn der Therapie muss alle 3 Monate ein großes Blutbild, einschließlich Lymphozyten, bestimmt werden. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Tecfidera sollte erwogen werden bei Patienten mit einer Lymphozytenzahl $<0,5 \times 10^9/l$ über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten. Die Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung sollte zusammen mit dem Patienten im Kontext anderer verfügbarer Therapieoptionen überdacht werden. Klinische Faktoren, die Bewertung der Laboruntersuchungen und der bildgebenden Untersuchungen können im Rahmen dieser Betrachtung einbezogen werden. Wird die Behandlung trotz einer anhaltenden Lymphozytenzahl $<0,5 \times 10^9/l$ fortgesetzt, wird eine erhöhte Wachsamkeit empfohlen (siehe auch Unterabschnitt PML).

Die Lymphozytenwerte sollten bis zur Normalisierung beobachtet werden. Nach Normalisierung und falls alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen, sollten Entscheidungen bzgl. eines möglichen erneuten Behandlungsbeginns mit Tecfidera nach Absetzen der Therapie anhand klinischer Beurteilung getroffen werden.

MRT-Bildgebung

Vor Einleitung der Therapie mit Tecfidera sollte eine Ausgangs-MRT-Untersuchung (i. d. R. innerhalb von 3 Monaten) als Referenz vorliegen. Die Notwendigkeit weiterer MRT-Untersuchungen sollte gemäß nationaler und lokaler Empfehlungen in Betracht gezogen werden. Im Rahmen einer erhöhten Wachsamkeit kann die MRT-Bildgebung bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko in Bezug auf eine PML vermutet wird, in Betracht gezogen werden. Liegt ein klinischer Verdacht auf PML vor, so sollte unverzüglich eine MRT-Untersuchung zu diagnostischen Zwecken durchgeführt werden.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Unter Tecfidera und anderen Fumarat-haltigen Präparaten sind bei Patienten mit schwerer und anhaltender Lymphopenie Fälle von PML aufgetreten. PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische Infektion, die tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen kann. PML kann nur bei Vorliegen einer JCV-Infektion auftreten. Im Falle von Testung auf JCV, ist zu berücksichtigen, dass der Einfluss einer Lymphopenie auf die Aussagekraft des anti-JCV-Antikörpertests nicht bei Patienten, die mit Tecfidera behandelt wurden, untersucht wurde. Es sollte auch beachtet werden, dass ein negativer anti-JCV-Antikörpertest (bei normalem Lymphozytenwert) die Möglichkeit einer anschließenden JCV-Infektion nicht ausschließt.

Vorherige Behandlung mit immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien

Es wurden keine Studien mit Tecfidera durchgeführt, die die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Umstellung von Patienten von einer anderen immunmodulierenden Therapie auf Tecfidera untersucht haben. Es ist nicht bekannt, inwiefern sich eine vorherige immunsuppressive Therapie auf die Entwicklung einer PML bei mit Tecfidera-behandelten Patienten auswirkt. Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen immunmodulierenden Therapie auf Tecfidera sollte die entsprechende Halbwertszeit und der Wirkmechanismus der vorherigen Therapie berücksichtigt werden, um eine additive immunologische Wirkung bei gleichzeitiger Verminderung des Risikos einer MS-Reaktivierung zu vermeiden.

Ein großes Blutbild wird vor Einleitung der Tecfidera-Therapie und regelmäßig im weiteren Behandlungsverlauf empfohlen (siehe Blut-/Laboruntersuchungen weiter oben).

Generell kann die Behandlung mit Tecfidera unmittelbar nach Absetzen von Interferon oder Glatirameracetat begonnen werden.

Infektionen

In placebokontrollierten Studien der Phase III war die Häufigkeit von Infektionen (60% versus 58%) und schwerwiegenden Infektionen (2% versus 2%) bei Patienten unter Tecfidera bzw. Placebo vergleichbar. Es wurde bei Patienten mit Lymphozytenzahlen $<0,8 \times 10^9/l$ bzw. $<0,5 \times 10^9/l$ keine erhöhte Inzidenz schwerwiegender Infektionen beobachtet. Während der Behandlung mit Tecfidera verminderten sich in den placebokontrollierten MS-Studien die mittleren Lymphozytenzahlen um ungefähr 30% ab Ausgangswert in Jahr 1 und erreichten dann ein Plateau (siehe Abschnitt 4.8). Die mittleren Lymphozytenzahlen blieben im Normalbereich. **Lymphozytenwerte $<0,5 \times 10^9/l$ wurden bei $<1\%$ der mit Placebo und bei 6% der mit Tecfidera-behandelten Patienten beobachtet. In klinischen Studien (sowohl kontrolliert als auch unkontrolliert) wiesen 2% der Patienten über mindestens sechs Monate Lymphozytenwerte $<0,5 \times 10^9/l$ auf. Bei diesen Patienten blieben die Lymphozytenwerte bei fortdauernder Therapie größtenteils $<0,5 \times 10^9/l$.**

Falls die Therapie trotz Bestehen einer schweren, anhaltenden Lymphopenie fortgesetzt wird, kann das Risiko einer opportunistischen Infektion, einschließlich einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), nicht ausgeschlossen werden (für weiterführende Informationen, siehe Unterabschnitt PML).

Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende Infektion ist ein Aussetzen der Tecfidera-Behandlung in Erwägung zu ziehen und Nutzen und Risiken sind vor Wiederaufnahme der Therapie zu überprüfen. Patienten, die Tecfidera erhalten, sind anzuweisen, Symptome einer Infektion einem Arzt mitzuteilen. Patienten mit schwerwiegenden Infektionen dürfen die Behandlung mit Tecfidera erst nach Abklingen der Infektion(en) aufnehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Hämatologisch

In den placebokontrollierten Studien wiesen die meisten Patienten ($>98\%$) normale Lymphozytenwerte vor Beginn der Behandlung auf. Bei Behandlung mit Tecfidera verringerte sich die durchschnittliche Lymphozytenzahl im Verlauf des ersten Jahres mit einem nachfolgenden Plateau. Im Durchschnitt verminderte sich die Lymphozytenzahl um ungefähr 30% des Ausgangswerts. Die durchschnittlichen und mittleren Lymphozytenzahlen blieben innerhalb normaler Grenzen. Lymphozytenzahlen $<0,5 \times 10^9/l$ wurden bei $<1\%$ der mit Placebo behandelten Patienten und 6% der Patienten unter Tecfidera beobachtet. Lymphozytenzahlen $<0,2 \times 10^9/l$ wurden bei einem Patienten unter Tecfidera und bei keinem Patienten unter Placebo beobachtet.

Die Häufigkeit von Infektionen (58% versus 60%) und schwerwiegenden Infektionen (2% versus 2%) war bei Placebo- und Tecfidera-Patienten vergleichbar. Eine erhöhte Inzidenz von Infektionen und schwerwiegenden Infektionen wurde bei Patienten mit Lymphozytenzahlen von $<0,8 \times 10^9/l$ bzw. $<0,5 \times 10^9/l$ nicht beobachtet. **PML ist im Rahmen von schweren und anhaltenden Lymphopenien aufgetreten (siehe Abschnitt 4.4).** Eine vorübergehende Erhöhung der mittleren Eosinophilenzahlen wurde in den ersten 2 Behandlungsmonaten beobachtet.