

Zug, im Dezember 2014

*TECFIDERA® (Dimethylfumarat, 120 mg und 240 mg magensaftresistente Kapseln)*

**Ein Fall von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) trat im Rahmen einer schweren prolongierten Lymphopenie auf.**

**Wichtigkeit des Lymphozyten-Monitorings während einer Therapie mit Tecfidera**

Sehr geehrte Damen und Herren

In Absprache mit Swissmedic möchte Biogen Idec Switzerland AG Sie über einen Fall von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) und die Wichtigkeit des Lymphozyten Monitorings während einer Therapie mit Tecfidera informieren.

### Zusammenfassung

- **Im Oktober 2014 erhielt Biogen Idec einen Bericht über eine Patientin, die über 4,5 Jahre mit Tecfidera behandelt worden war und im Rahmen einer schweren und lang anhaltenden Lymphopenie eine progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML) mit tödlichem Ausgang erlitt. Dies ist der erste bestätigte Fall einer PML, der eindeutig der Behandlung mit Tecfidera zuzuordnen ist.**
- **Eine schwere, langanhaltende Lymphopenie ( $<0.5 \times 10^9 / l$ ) ist ein bekannter Risikofaktor für opportunistische Infektionen, wie z.B. PML.**
- **Eine Lymphopenie ist eine bekannte unerwünschte Wirkung von Tecfidera. Daher ist vor Therapiebeginn, sowie engmaschig und regelmässig nach Therapiebeginn und je nach klinischer Situation ein Differentialblutbild erforderlich. (siehe Fachinformation).**
- **Tecfidera ist bei Lymphozytenzahlen unter  $0.5 \times 10^9 / l$  oder einer Gesamtleukozytenzahl unter  $3.0 \times 10^9 / l$  kontraindiziert. Werden diese Werte unterschritten, muss Tecfidera gestoppt werden.  
Die Therapie mit Tecfidera darf erst wieder aufgenommen werden, wenn Lymphozyten- und Gesamtleukozytenzahl wieder im Normbereich sind. Falls es im weiteren Verlauf erneut zu einer starken Abnahme der Leuko- oder Lymphozytenzahl kommt, ist ein Therapiewechsel angezeigt.**
- **Patienten sollten darüber informiert werden, dass ein Risiko schwerer, langanhaltender Blutbildveränderungen und demzufolge schwerer opportunistischen Infektionen wie PML besteht.**

## Hintergrund

Tecfidera ist für die Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) zur Reduzierung der Schubhäufigkeit zugelassen. Tecfidera kann eine Lymphopenie verursachen. In klinischen Studien verminderte sich die Lymphozytenzahl während der Behandlung im Durchschnitt um ungefähr 30%.

Ein Fall von PML wurde im Oktober 2014 gemeldet. Die Patientin nahm an der Open-Label ENDORSE-Studie teil und hatte 4,5 Jahre lang eine Tecfidera-Therapie erhalten. Während der Behandlung mit Tecfidera litt die Patientin an einer schweren, mehr als 3,5 Jahre anhaltenden Lymphopenie. Die Lymphozytenzahl schwankte zwischen  $0.2$  und  $0.58 \times 10^9/l$ .

Die PML ist eine seltene und schwere Hirninfektion, die durch das JC-Virus verursacht wird. Dieses Virus ist in der Normalbevölkerung weit verbreitet, kann aber nur zur Ausbildung einer PML führen, wenn das Immunsystem längerfristig geschwächt ist. Eine PML kann sich mit ähnlichen Symptomen wie ein Schub von Multipler Sklerose manifestieren. Lassen die Symptome auf eine PML schliessen, oder bestehen Zweifel, ist die Behandlung mit Tecfidera abzusetzen und eine entsprechende Abklärung durchzuführen.

Ärzte sollten ihre Patienten adäquat über das PML-Risiko informieren.

Dies ist der erste bestätigte Fall von PML, welcher eindeutig einer Behandlung mit Tecfidera zuzuordnen ist. Vereinzelt weitere Berichte von PML oder PML-Verdacht unter Tecfidera werden primär in Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren gebracht, insbesondere einer vorangegangenen längeren Behandlung mit Tysabri (Natalizumab). Bis August 2014 bestand Postmarketing-Erfahrung mit etwa 110'000 Patienten, die wegen Multipler Sklerose mit Tecfidera behandelt wurden (entsprechend einer Exposition von mehr als 70'000 Patientenjahren).

Unter dem in der Schweiz nicht zugelassenen Präparat Fumaderm (Dimethylfumarat in Kombination mit 3-Ethylhydrogenfumarat Salzen zur Behandlung der Psoriasis) liegen bisher (Dezember 2014) insgesamt 6 Berichte über bestätigte PML vor. Bei der Mehrzahl ist eine schwere, langdauernde Lymphopenie dokumentiert. Die PML manifestierte sich durchwegs nach mehrjähriger Therapie (um 3 Jahre). Neben den Fumaraten spielten ursächlich oft andere wichtige Faktoren eine Rolle. Im August 2014 entsprach die Markterfahrung mit Fumaderm über 218'000 Patientenjahren.

## Risikofaktor Lymphopenie

Lymphopenie ist eine bekannte unerwünschte pharmakodynamische Wirkung einer Tecfidera Therapie, die ein regelmässiges und engmaschiges Monitoring der Patienten notwendig macht.

Eine prolongierte schwere Lymphopenie ist ein bekannter Risikofaktor für opportunistische Infektionen (u.a. PML). Das Monitoring, wie es in der Fachinformation beschrieben ist, ist daher unbedingt zu beachten.

## Gemäss Fachinformation ist Tecfidera bei Patienten mit folgenden Blutwerten kontraindiziert:

- Leukopenie  $< 3.0 \times 10^9/l$
- Lymphopenie  $< 0.5 \times 10^9/l$

**Die Fach- und Patienteninformationen von Tecfidera werden zurzeit entsprechend ergänzt (Rubrik Vorsichtsmassnahmen/ Warnhinweise sowie unerwünschte Wirkungen). Die aufdatierten Texte werden anschliessend auf [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch) publiziert werden. Biogen Idec wird in einem weiteren Schreiben über die Neuerungen informieren.**

## **Kontakt**

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Biogen Idec Switzerland AG, Dr. Andreas Beeler, Medical Affairs Manager (Tel. 041 728 6421; andreas.beeler@biogenidec.com).

## **Meldung unerwünschter Wirkungen**

Für Meldungen vermuteter unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden. Mit dem sogenannten Electronic Vigilance System (EIViS) können UAW direkt erfasst und an das regionale Pharmacovigilance-Zentrum gerichtet werden. Es ist aber nach wie vor auch möglich, das entsprechende Meldeformular ans Pharmacovigilance-Zentrum zu schicken. Dieses Formular ist auf der Website von Swissmedic zu finden oder kann direkt bei Swissmedic bestellt werden (Tel. 058 462 02 23). (Alle erforderliche Informationen sind zu finden unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) -> Marktüberwachung -> Pharmacovigilance).

Freundliche Grüsse

**Biogen Idec Switzerland AG**

**Dr. Alessandro Marcuzzi**

Managing Director

**Dr. Lea La Bella**

Associate Director Regulatory Affairs