



Landeshauptleute; Landessanitätsdirektionen;
Österreichische Apothekerkammer; Österreichische
Ärzttekammer; Landesärztekammern;
Anstaltsapotheken der Universitätskliniken

Datum: 09.11.2020
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Tel: +43 505 55-36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über aktualisierte Empfehlungen im Zusammenhang mit Fällen von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bei leichter Lymphopenie bei der Anwendung von Tecfidera (Dimethylfumarat)

Tecfidera 120 mg magensaftresistente Hartkapseln
Zulassungsnummer: EU/1/13/837/001

Tecfidera 240 mg magensaftresistente Hartkapseln
Zulassungsnummer: EU/1/13/837/002-003

Zulassungsinhaber: Biogen

Wirksamer Bestandteil: Dimethylfumarat

Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet.

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 mit schwerer Lymphopenie (Lymphozytenwerte $< 0,5 \times 10^9/l$), 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 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 einzige 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⁺ und insbesondere der CD8⁺ 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 beurteilen, um festzustellen, ob die 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 entsprechende diagnostische Untersuchungen sind 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 entwickelt haben, eventuell keine Lymphopenie zeigen.

Die Tecfidera-Produktinformation (Fach- und Gebrauchsinformation) wird überarbeitet und enthält dann die oben genannten Informationen.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Tecfidera dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 9.11.2020

	Dieses Dokument wurde amtssigniert. Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter http://www.basg.gv.at/amtssignatur .	
	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien	
Signaturwert	SupBpkzmakt5Bc5z1SpAu/20 ozaSohfs5SsWk1uv1gmAAe2 2pGoBfuoolfnP50oansv/cvwAmSk rr1s51Ts2fviflnSusvIGa lrmSBf0/2m5dutd1rb1zp52ipD Gs2GblW5dngAoluzDw1uPmdSIw u2ISffdB2zPtsTtgB0tr1t/ITA1onWw	