

Reykjavík, 12. nóvember 2020

Tecfidera® (dímetýlfúmarat): Uppfærðar ráðleggingar í ljósi tilfella ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) hjá sjúklingum með væga eitilfrumnafæð

Kæri heilbrigðisstarfsmaður,

Í samráði við Lyfjastofnun Evrópu (EMA) og Lyfjastofnun vill Biogen Netherlands B.V. upplýsa um mikilvæga uppfærslu á upplýsingum með það að markmiði að lágmarka hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem fá meðferð með Tecfidera.

Samantekt

- Greint hefur verið frá tilfellum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) hjá sjúklingum með væga eitilfrumnafæð (eitilfrumnafjöldi $\geq 0,8 \times 10^9/l$ og undir neðri mörkum eðlilegs gildis) sem fengu meðferð með Tecfidera. Fram að því hafði fjölhreiðra innlyksuheilabólga aðeins verið staðfest hjá sjúklingum með miðlungsmikla til alvarlega eitilfrumnafæð.
- Ekki má nota Tecfidera hjá sjúklingum þar sem grunur leikur á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu eða hún er staðfest.
- Ekki skal hefja meðferð með Tecfidera hjá sjúklingum með alvarlega eitilfrumnafæð (eitilfrumnafjölda $< 0,5 \times 10^9/l$).
- Ef eitilfrumnafjöldi er undir eðlilegum gildum skal fara fram ítarlegt mat á hugsanlegum orsökum áður en meðferð með Tecfidera er hafin.
- Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum með alvarlega eitilfrumnafæð (eitilfrumnafjölda $< 0,5 \times 10^9/l$) sem stendur lengur en í 6 mánuði.
- Ef sjúklingur fær ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu verður að stöðva notkun Tecfidera fyrir fullt og allt.
- Ráðleggja skal sjúklingum að upplýsa maka sinn eða umönnunaraðila um meðferð sína og um einkenni sem gætu bent til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu vegna þess að þeir kunna að taka eftir einkennum sem sjúklingurinn verður ekki var við.

Bakgrunnsupplýsingar um öryggi

Tecfidera hefur fengið markaðsleyfi í löndum Evrópska efnahagssvæðisins til meðferðar við MS-sjúkdómi með endurteknum köstum hjá fullorðnum. Tecfidera getur valdið eitilfrumnafæð: í klínískum rannsóknum lækkaði fjöldi eitilfrumna um u.þ.b. 30% frá grunnildi meðan á meðferð stóð.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er alvarleg tækifærissýking sem John-Cunningham veiran (JC-veiran) veldur og getur verið banvæn eða leitt til alvarlegrar fötlunar. Áhættuþættir fyrir fjölhreiðra innlyksuheilabólgu þegar JC-veiran er til staðar eru meðal annars breytt eða veiklað ónæmiskerfi.

Hjá rúmlega 475.000 sjúklingum sem hafa fengið Tecfidera hafa 11 tilfelli ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu verið staðfest. Eini sameiginlegi þátturinn hjá öllum 11 staðfestu tilfellunum er lækkaður heildareitilfrumufjöldi (ALC), sem er líffræðilega líklegur áhættuþáttur fyrir ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Í þremur tilfellanna var væg eitilfrumnafæð til staðar en hin átta tilföllin komu fram við miðlungsmikla eða alvarlega eitilfrumnafæð.

Í samræmi við nógildandi ráðleggingar skal mæla heildareitilfrumnafjölda allra sjúklinga áður en meðferð er hafin og á þriggja mánaða fresti eftir það.

Hjá sjúklingum með eitilfrumnafjölda undir neðri mörkun eðlilegs gildis, eins og það er skilgreint með viðmiðunarfjölda rannsóknarstofu á hverjum stað, er nú mælt með aukinni árvekni og hafa skal í huga viðbótarþætti sem gætu hugsanlega átt þátt í aukinni hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum með eitilfrumnafæð. Þeir eru meðal annars:

- lengd Tecfidera meðferðar. Tilfelli ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hafa komið fram eftir u.þ.b. 1 til 5 ára meðferð, þótt nákvæmt samband við lengd meðferðar sé ekki þekkt;
- mikil fækkun CD4+ og sérstaklega í fjölda CD8+ T-frumna;
- fyrri ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi meðferð;

Hjá sjúklingum með langvarandi væga lækkun heildareitilfrumnafjölda $\geq 0,5 \times 10^9/l$ og $< 0,8 \times 10^9/l$ lengur en í sex mánuði skal endurmeta ávinning/áhættu meðferðar með Tecfidera.

Auk þess,

- lækna skulu meta sjúklinga sína til að ákvarða hvort einkenni þeirra bendi til starfstruflana í taugakerfi og ef svo er, hvort þessi einkenni séu dæmigerð fyrir MS-sjúkdóm eða bendi hugsanlega til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu;
- við fyrstu einkenni sem benda til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal gera hlé á meðferð með Tecfidera og framkvæma þarf viðeigandi greiningarrannsóknir, meðal annars þarf að greina JCV DNA í heila- og mænuvökva með kjarnsýrumögnunaraðferð (qPCR);
- mikilvægt er að lækna séu meðvitaðir um að sjúklingar sem fá ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu sem kemur fram fljótlega eftir að meðferð með natalízumabi er hætt, eru hugsanlega ekki með eitilfrumnafæð.

Verið er að endurskoða samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tecfidera til að í henni komi fram ofangreindar upplýsingar.

Tilkynningar

Heilbrigðisstarfsmenn skulu tilkynna allan grun um aukaverkanir sem tengjast notkun Tecfidera í samræmi við kröfur í hverju landi og samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig til:

[Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)

Viðtakendur bréfsins eru hvattir til að láta aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um efni bréfsins eftir því sem við á.

Bréfið er sent öllum taugalæknum og hjúkrunarfræðingum sem vinna með MS-sjúklingum.

Tengiliður fyrirtækis

Vinsamlega hafið samband við umboðsaðila Biogen, Icepharma hf, Lynghálasi 13, 110 Reykjavík, sími 540 8000, ef spurningar vakna eða ef óskað er eftir meiri upplýsingum.



Svana Steinsdóttir
Lyfjafræðingur/MSc Pharm
Lyfjaskráningar/Manager Regulatory Affairs

Persónuverndarfyrrvari – Öryggisupplýsingar

Um vinnslu persónuupplýsinga í tengslum við dreifingu upplýsinga er varða öryggi lyfja:

Í samræmi við lög nr. 90/2010 um persónuvernd og vinnslu persónuupplýsinga og reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2016/679 um vernd einstaklinga í tengslum við vinnslu persónuupplýsinga o.fl., vill Icepharma, sem umboðsaðili markaðsleyfishafa, upplýsa um eftirfarandi varðandi vinnslu persónuupplýsinga:

Samkvæmt tilskipun Evrópusambandsins 2001/83/EC um lyf fyrir menn (grein 21a) kann markaðsleyfishafa að vera skylt að láta heilbrigðisstarfsmönnum í té upplýsingar er varðar öryggi lyfja (hér eftir nefnt „öryggisupplýsingar“) í samræmi við áætlun um áhættustjórnun fyrir lyfið sem samþykkt er af Lyfjastofnun Evrópu/Íslands. Áður en tilteknu fræðsluefni er dreift ber markaðsleyfishafa að leggja fram dreifingaráætlun fyrir lyfjafirvöld til skoðunar og samþykktar. Markaðsleyfishafa ber að halda skrá til staðfestingar því að samþykkt dreifing hafi átt sér stað og þarf slík skrá að vera tiltæk hjá markaðsleyfishafa sé eftir því óskað við úttekt eða eftirlit.

- Þannig að markaðsleyfishafi lyfja geti uppfyllt ofangreinda skyldur safnar Icepharma, sem umboðsaðili markaðsleyfishafa, persónuupplýsingum um viðtakendur fræðsluefnis og heldur skrá yfir viðtakendur. Dæmi um upplýsingar sem slík skrá inniheldur:
 - *Auðkennisupplýsingar tilkynnanda, s.s. nafn viðtakanda.*
 - *Samskiptaupplýsingar tilkynnanda, s.s. netfang viðtakanda.*
 - *Starfstengdar upplýsingar ef tilkynnandi er heilbrigðisstarfsmaður, s.s. upplýsingar um vinnustað og sérgrein.*
- Útsending og dreifing upplýsinga er varða öryggi lyfja grundvallast á lagaskyldu og hefur þann tilgang að tryggja að mikilvægar öryggisupplýsingar skili sér til heilbrigðisstarfsfólks og sjúklinga. Söfnun og vinnsla persónuupplýsinga um viðtakendur telst því nauðsynleg til að fullnægja ofangreindri lagaskyldu.
- Persónuupplýsingarnar sem safnast í tilgreindum tilgangi eru geymdar og varðveittar hjá Icepharma fyrir hönd markaðsleyfishafa sem telst ábyrgðaraðili persónuupplýsinganna.
- Persónuupplýsingarnar eru varðveittar á meðan það lyf sem öryggisupplýsingarnar varða er á markaði og svo lengi eftir það sem lög og reglur kveða á um. Upplýsingarnar eru hvergi gerðar opinberar.
- Persónuupplýsingunum kann að verða miðlað eða þær fluttar úr landi, þ.e. til viðtökulands sem veitir persónuupplýsingunum fullnægjandi vernd, sbr. öll lönd innan EES-svæðisins auk þeirra landa sem Persónuvernd hefur auglýst sem örugg þriðju lönd. Einnig er þó hugsanlegt að persónugreinanleg gögn verði flutt til landa utan EES-svæðisins, en það á eingöngu þegar vernd grundvallarréttinda skráðra einstaklinga eru tryggð og í samræmi við þau skilyrði og ráðstafanir sem mælt er fyrir um í 46. gr. almennu persónuverndarreglugerðarinnar. Í slíkum tilfellum mun Icepharma og markaðsleyfishafinn tryggja að viðeigandi öryggisráðstafanir verði viðhafðar og að aldrei séu fluttar meiri upplýsingar en nauðsynlegt er.

Vinnsla og meðferð persónuupplýsinga fer ætíð fram í samræmi við lög um persónuvernd. Frekari fyrirspurnum, er varða meðferð persónuupplýsinga í tengslum við dreifingu fræðsluefnis, er unnt að beina á netfangið personuvernd@icepharma.is. Nánari upplýsingar um vinnslu og meðferð persónuupplýsinga og réttindi einstaklinga samkvæmt persónuverndarlöggjöfinni má finna á vefsíðu Icepharma: www.icepharma.is/personuverndarstefna.