

**Novembre 2015**

**TECFIDERA® (DIMETILFUMARATO): NUOVE MISURE PER MINIMIZZARE IL RISCHIO DI PML –POTENZIAMENTO DELLE NORME PER IL MONITORAGGIO E L'INTERRUZIONE**

Gentile Operatore Sanitario,

In accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Biogen Idec desidera fornire le nuove importanti misure atte a minimizzare il rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) con Tecfidera.

**Riassunto**

Si raccomanda di intraprendere le seguenti azioni al fine di ridurre il rischio di PML:

- Prima di iniziare il trattamento con Tecfidera:
  - assicurarsi che venga eseguito un emocromo completo (linfociti compresi)
  - deve essere disponibile un esame di risonanza magnetica (MRI) basale (di norma entro 3 mesi dall'inizio del trattamento) da usare come riferimento
  - consigliare i pazienti riguardo al rischio di PML, ai possibili sintomi clinici da riconoscere e alle azioni da intraprendere qualora insorga uno qualsiasi di questi sintomi.
  
- Dopo l'inizio del trattamento con Tecfidera:
  - monitorare ogni 3 mesi l'emocromo completo, linfociti compresi
  - a causa di un possibile aumento del rischio di PML, considerare l'interruzione di Tecfidera in pazienti con conte linfocitarie al di sotto di  $0,5 \times 10^9/L$  che persistano per più di 6 mesi (ovvero linfopenia severa e prolungata)
  - qualora il trattamento venga interrotto a causa di una linfopenia, proseguire il monitoraggio dei pazienti fino a che i valori linfocitari rientrano nella normalità.
  
- Altre considerazioni:

Si tenga presente che la PML può verificarsi soltanto in presenza di un'infezione da virus di John-Cunningham (JCV). Qualora vengano effettuati test sul JCV, si deve tenere in considerazione che l'influenza della linfopenia sull'accuratezza del test per gli anticorpi anti-JCV non è stata studiata nei pazienti trattati con Tecfidera. È inoltre necessario tenere presente che un test negativo per la presenza di anticorpi anti-JCV (in presenza di conte linfocitarie normali) non preclude la possibilità di infezione da JCV in futuro.
  
- Qualora il trattamento venga proseguito in pazienti con linfopenia severa e prolungata, si raccomanda un potenziamento del livello di vigilanza per l'eventuale insorgenza di PML:

- consigliare nuovamente i pazienti e coloro che si occupano dei pazienti riguardo al rischio di PML in presenza di fattori di rischio e ricordare loro i primi sintomi clinici da riconoscere
  - sottoporre i pazienti a monitoraggio per verificare la presenza di segni e sintomi o l'insorgenza di nuove disfunzioni neurologiche (ad es. disfunzione motoria, sintomi cognitivi o psichiatrici). Bisogna tener presente che la PML si può manifestare con caratteristiche simili a quelle della sclerosi multipla, poiché si tratta in entrambi i casi di patologie demielinizzanti
  - valutare la necessità di ulteriori esami di risonanza magnetica (MRI) nell'ambito di un aumento del livello di vigilanza relativa alla PML, in accordo con le raccomandazioni nazionali e locali.
- In qualsiasi paziente, qualora si sospetti l'insorgenza di PML interrompere immediatamente il trattamento con Tecfidera ed eseguire gli esami del caso.

### **Ulteriori informazioni in tema di sicurezza**

Tecfidera è autorizzato per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente. Tecfidera può provocare linfopenia: negli studi clinici, si è osservato un calo delle conte linfocitarie di circa il 30% rispetto ai valori basali durante il trattamento.

La PML è un'infezione opportunistica rara ma grave, causata dal virus di John-Cunningham (JCV), che può rivelarsi fatale o comportare una grave disabilità. La PML è probabilmente causata da una combinazione di fattori. I fattori di rischio per lo sviluppo di PML in presenza di JCV comprendono un'alterazione o indebolimento del sistema immunitario e possono includere fattori di rischio genetici o ambientali.

Nell'ottobre 2014, è stato descritto un caso fatale di PML in un paziente incluso in uno studio di estensione a lungo termine trattato con dimetilfumarato per 4,5 anni. Il paziente aveva manifestato linfopenia severa e prolungata (>3,5 anni) durante il trattamento con Tecfidera. Questo è stato il primo caso confermato di PML segnalato per Tecfidera. Ad oggi, nel 2015, due ulteriori casi confermati in fase post-marketing sono stati segnalati negli USA e in Germania\*; entrambi in pazienti di sesso maschile (di 64 e 59 anni di età, rispettivamente) in terapia con Tecfidera per 2 anni e per circa 1,5 anni in totale, rispettivamente. Le diagnosi di PML sono state effettuate dopo meno di 1,5 anni e circa 1 anno dopo l'insorgenza di linfopenia severa e prolungata (conte linfocitarie  $\leq 0,5 \times 10^9/L$  con nadir di  $0,3 \times 10^9/L$  e prevalentemente  $< 0,5 \times 10^9/L$ , rispettivamente). Nessuno dei tre pazienti era stato trattato precedentemente con farmaci noti per essere associati al rischio di PML. Tutti e tre i pazienti erano sieropositivi agli anticorpi anti-JCV al momento della diagnosi di PML.

\* (confermati al 30 ottobre 2015)

### **Invito alla segnalazione**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta correlata all'utilizzo di Tecfidera, in conformità ai requisiti nazionali, tramite il sistema di segnalazione spontanea, all'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

**Punto di contatto dell'Azienda**

I dati di contatto ai fini di ulteriori informazioni sono forniti nelle informazioni sul prodotto medicinale (RCP e Foglio illustrativo) presso <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

## **ALLEGATO I**

Aggiornamento degli stampati (le variazioni sono evidenziate in grassetto)

Tratto dal RCP

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Negli studi clinici sono state osservate alterazioni delle analisi di laboratorio per la funzionalità renale ed epatica in soggetti trattati con Tecfidera (vedere paragrafo 4.8). Le implicazioni cliniche di queste alterazioni non sono note. Valutazioni della funzionalità renale (ad es. creatinina, valori ematici di azoto ureico e analisi delle urine) e della funzionalità epatica (ad es. alanina-aminotransferasi, ALT e aspartato-aminotransferasi, AST) sono raccomandate prima dell'inizio della terapia, dopo 3 e 6 mesi di terapia e successivamente ogni 6-12 mesi, come clinicamente indicato.

**I pazienti trattati con Tecfidera possono sviluppare una linfopenia severa e prolungata (vedere paragrafo 4.8).** Tecfidera non è stato studiato nei pazienti con pre-esistente conta linfocitaria bassa ed è necessario usare cautela quando questi pazienti vengono trattati. Prima di iniziare il trattamento con Tecfidera, **deve essere eseguito un emocromo completo aggiornato, linfociti compresi. Qualora si riscontri una conta linfocitaria al di sotto del range normale, deve essere condotta un'attenta valutazione delle possibili cause prima dell'inizio della terapia con Tecfidera.**

**Dopo l'inizio della terapia, è necessario effettuare una valutazione dell' emocromo completo, linfociti compresi, ogni 3 mesi. Nei pazienti con conte linfocitarie  $<0,5 \times 10^9/L$  che persistono per oltre 6 mesi deve essere presa in considerazione l'interruzione di Tecfidera. Il rapporto beneficio/rischio della terapia deve essere riconsiderato in fase di discussione con il paziente nel contesto delle altre opzioni terapeutiche disponibili. Nell'ambito di tale rivalutazione, possono essere inclusi fattori clinici, nonché la valutazione di qualsiasi esame di laboratorio e di imaging. Qualora la terapia venga continuata nonostante la persistenza di una conta linfocitaria  $< 0,5 \times 10^9/L$ , si consiglia di aumentare il livello di vigilanza (vedere inoltre la sottosezione sulla PML).**

**È necessario controllare le conte linfocitarie fino al loro recupero. A seguito del recupero e in assenza di opzioni terapeutiche alternative, le decisioni riguardo all'eventualità di ricominciare o meno la terapia con Tecfidera dopo l'interruzione del trattamento si devono fondare sul giudizio clinico.**

#### **Risonanza magnetica per immagini (MRI)**

**Prima di iniziare il trattamento con Tecfidera, deve essere disponibile una MRI basale (solitamente entro 3 mesi) da usare come riferimento. La necessità di ulteriori esami di risonanza magnetica (MRI) deve essere valutata in accordo alle raccomandazioni nazionali e locali. La risonanza magnetica per immagini (MRI imaging) può essere presa in considerazione nell'ambito dell'aumento del livello di vigilanza nei pazienti considerati a maggior rischio di PML. In caso di sospetto clinico di PML, è necessario eseguire immediatamente un MRI a fini diagnostici.**

#### **Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)**

**Con Tecfidera e altri prodotti contenenti fumarati, si sono verificati casi di PML nell'ambito di una linfopenia severa e prolungata. La PML è un'infezione opportunistica**

**causata dal virus di John Cunningham (JCV), che può essere fatale o comportare una grave disabilità. La PML può verificarsi soltanto in presenza di un'infezione da JCV. Qualora vengano effettuati test sul JCV, si deve tenere in considerazione che l'influenza della linfopenia sull'accuratezza del test per gli anticorpi anti-JCV non è stata studiata nei pazienti trattati con Tecfidera. È inoltre necessario tenere presente che un test per la presenza di anticorpi anti-JCV negativo (in presenza di conte linfocitarie normali) non preclude la possibilità di infezione da JCV in futuro.**

#### **Precedente trattamento con terapie immunosoppressive o immunomodulanti**

**Non sono stati effettuati studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di Tecfidera in pazienti che passano da altre terapie che modificano il decorso della malattia a Tecfidera. Il contributo di precedenti terapie immunosoppressive nello sviluppo della PML nei pazienti trattati con Tecfidera non è noto. Quando i pazienti passano da un'altra terapia che modifica il decorso della malattia a Tecfidera, è necessario tenere in considerazione l'emivita e la modalità di azione dell'altra terapia per evitare un effetto additivo sul sistema immunitario e, al contempo, ridurre il rischio di riattivazione della SM.**

**Si consiglia un emocromo completo prima di iniziare il trattamento con Tecfidera e a intervalli regolari durante il trattamento (vedere Esami del sangue/analisi di laboratorio sopra).**

**Generalmente, la terapia con Tecfidera può essere iniziata immediatamente dopo l'interruzione dell'interferone o del glatiramer acetato.**

#### **Infezioni**

Negli studi di fase III controllati verso placebo, l'incidenza di infezioni (60% rispetto a 58%) e di infezioni gravi (2% rispetto a 2%) è risultata simile nei pazienti trattati rispettivamente con Tecfidera o placebo. Non è stato osservato un incremento dell'incidenza di infezioni gravi in pazienti con conta linfocitaria  $<0,8 \times 10^9/L$  o  $<0,5 \times 10^9/L$ . Durante il trattamento con Tecfidera negli studi sulla sclerosi multipla controllati verso placebo, la conta linfocitaria media è diminuita del 30% circa rispetto al valore basale a un anno, con una successiva fase di stabilizzazione (vedere paragrafo 4.8). La conta linfocitaria media è rimasta entro i limiti normali. **Conte linfocitarie  $<0,5 \times 10^9/L$  sono state osservate in  $<1\%$  dei pazienti trattati con placebo e nel  $6\%$  dei pazienti trattati con Tecfidera. Negli studi clinici (sia quelli controllati che quelli non controllati), il  $2\%$  dei pazienti ha manifestato conte linfocitarie  $<0,5 \times 10^9/L$  per almeno sei mesi. In questi pazienti, la maggior parte delle conte linfocitarie è rimasta  $<0,5 \times 10^9/L$  con il proseguimento della terapia.**

**Qualora si prosegua la terapia in presenza di linfopenia severa e prolungata, non si può escludere il rischio di infezioni opportunistiche, compresa la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) (per ulteriori dettagli, vedere la sottosezione riguardante la PML sopra).**

Se un paziente sviluppa un'infezione grave, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con Tecfidera e si devono rivalutare i benefici ed i rischi prima di iniziare nuovamente la terapia. I pazienti in trattamento con Tecfidera devono essere avvisati di segnalare i sintomi di infezioni al medico. I pazienti con infezioni gravi non devono iniziare il trattamento con Tecfidera fino alla risoluzione della(e) infezione(i).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

## Ematologici

Negli studi clinici controllati verso placebo, nella maggior parte dei pazienti (>98%) i valori dei linfociti erano normali prima di iniziare la terapia. Una volta iniziato il trattamento con Tecfidera, le conte linfocitarie medie sono diminuite nel corso del primo anno e successivamente si sono stabilizzate. In media, le conte linfocitarie sono diminuite del 30% circa rispetto al valore basale. Le conte linfocitarie media e mediana sono rimaste entro i limiti normali. Conte linfocitarie  $<0,5 \times 10^9/l$  sono state osservate in <1% dei pazienti trattati con il placebo e nel 6% dei pazienti trattati con Tecfidera. Una conta linfocitaria  $<0,2 \times 10^9/l$  è stata osservata in un (1) paziente trattato con Tecfidera e in nessun paziente trattato con placebo.

L'incidenza di infezioni (58% rispetto a 60%) e di infezioni gravi (2% rispetto a 2%) è risultata simile nei pazienti trattati con placebo o con Tecfidera. Non è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni e di infezioni gravi nei pazienti con conte linfocitarie  $<0,8 \times 10^9/l$  o  $<0,5 \times 10^9/l$ . **Si sono verificati casi di PML nell'ambito di una linfopenia severa e prolungata (vedere paragrafo 4.4).** Un aumento transitorio delle conte medie degli eosinofili è stato osservato durante i primi 2 mesi di terapia.