

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Novembre 2020

Tecfidera® (dimetilfumarato): Raccomandazioni aggiornate sulla base dei casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) nell'ambito della linfopenia lieve

Gentile Dott.ssa, Egregio Dottore,

In accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco, Biogen desidera informarLa di importanti aggiornamenti per contribuire a ridurre al minimo il rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) in pazienti trattati con Tecfidera.

Riepilogo

- **Sono stati riportati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) nell'ambito di linfopenia lieve (conta linfocitaria $\geq 0,8 \times 10^9/L$ e al di sotto del limite inferiore di normalità) in pazienti trattati con Tecfidera; in precedenza, la PML era stata confermata solo nell'ambito di una linfopenia da moderata a severa.**
- **Tecfidera è controindicato nei pazienti con PML sospetta o confermata.**
- **La terapia con Tecfidera non deve essere iniziata in pazienti con linfopenia grave (conte linfocitarie $< 0,5 \times 10^9/L$).**
- **Se la conta linfocitaria è inferiore all'intervallo di normalità, prima di iniziare il trattamento con Tecfidera deve essere condotta un'approfondita valutazione delle possibili cause.**
- **Il trattamento con Tecfidera deve essere interrotto in pazienti con linfopenia grave (conte linfocitarie $< 0,5 \times 10^9/L$) che persiste da più di 6 mesi.**
- **Se un paziente sviluppa la PML, la terapia con Tecfidera deve essere interrotta definitivamente.**
- **È necessario raccomandare ai pazienti di informare chi vive con lui o chi lo assiste riguardo al loro trattamento e ai sintomi indicativi di PML, poiché potrebbero notare dei sintomi di cui il paziente non è consapevole.**

Ulteriori informazioni in tema di sicurezza

Tecfidera è autorizzato nell'Unione Europea per il trattamento di adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente. Tecfidera può causare linfopenia: in studi clinici la conta linfocitaria è diminuita circa del 30% rispetto al valore basale durante il trattamento.

La PML è una grave infezione opportunistica causata dal virus di John Cunningham (JCV), che può essere fatale o provocare disabilità grave. I fattori di rischio per lo sviluppo di PML in presenza di JCV includono un sistema immunitario alterato o indebolito.

Su oltre 475.000 pazienti esposti a Tecfidera, sono stati confermati 11 casi di PML. L'unica caratteristica comune a tutti gli 11 casi confermati è una riduzione della conta assoluta linfocitaria (ALC), che è un fattore di rischio biologicamente plausibile di PML. Tre di questi casi si sono verificati nell'ambito di una linfopenia lieve, mentre gli otto casi rimanenti si sono sviluppati durante linfopenia da moderata a grave.

Come attualmente raccomandato, tutti i pazienti devono essere sottoposti alla misurazione della conta assoluta linfocitaria (ALC) prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 3 mesi.

In pazienti con conte linfocitarie al di sotto del limite inferiore di normalità, definito dall'intervallo di riferimento del laboratorio locale, si raccomanda ora un maggior monitoraggio e la valutazione di altri fattori che potrebbero potenzialmente contribuire a un maggior rischio di PML in pazienti con linfopenia. Questi fattori includono:

- durata della terapia con Tecfidera. Casi di PML si sono verificati dopo circa 1-5 anni di trattamento, anche se non si conosce l'esatta relazione con la durata del trattamento;
- rilevante riduzione della conta dei linfociti T CD4+ e specialmente dei CD8+;
- precedente terapia immunosoppressiva o immunomodulante.

In pazienti con riduzioni moderate e prolungate di conte assolute linfocitarie $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e $< 0,8 \times 10^9/L$ per oltre sei mesi, si deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio della terapia con Tecfidera.

Inoltre,

- i medici devono valutare i loro pazienti per stabilire se i sintomi siano indicativi di disfunzione neurologica e, in tal caso, se questi sintomi siano tipici della SM o se possano indicare la PML;
- al primo segno o sintomo indicativo di PML, Tecfidera deve essere sospeso e devono essere eseguite appropriate valutazioni diagnostiche, inclusa la determinazione del DNA di JCV nel liquido cerebrospinale (CSF) mediante la metodologia quantitativa della reazione a catena della polimerasi (PCR);
- è importante notare che i pazienti che sviluppano PML dopo recente interruzione del trattamento con natalizumab possono non presentare linfopenia.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo di Tecfidera sono stati rivisti per includere le informazioni suddette.

Invito alla segnalazione

Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta associata all'uso di Tecfidera in conformità ai requisiti nazionali richiesti per la segnalazione spontanea, riportando la reazione avversa direttamente al link

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.aifa.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.