



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 Ottobre 2015  
EMA/627077/2015

## Tecfidera: raccomandazioni aggiornate per minimizzare il rischio di rara infezione cerebrale PML

Analoghe raccomandazioni si applicano anche agli altri medicinali a base di fumarato.

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha emanato una nuova raccomandazione per medici e pazienti al fine di minimizzare i rischi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) nei pazienti con sclerosi multipla trattati con Tecfidera (dimetilfumarato). La PML è un'infezione rara cerebrale causata dal virus John Cunningham (JC). Questo virus è molto comune nella popolazione generale ed è normalmente innocuo. Tuttavia, nei soggetti immunocompromessi può portare alla PML, con sintomi che possono essere simili a quelli di una riacutizzazione della sclerosi multipla, e può provocare grave disabilità o morte.

Ad oggi si sono verificati 3 casi di PML in pazienti trattati con Tecfidera che in precedenza non avevano assunto altri farmaci noti per essere associati al rischio di PML. Questi casi si sono verificati dopo un lungo periodo di trattamento in soggetti che avevano livelli molto bassi di linfociti, un tipo di globuli bianchi. È noto che una piccola percentuale di pazienti trattati con Tecfidera sviluppa severa riduzione dei linfociti. Nel novembre 2014, dopo aver ricevuto la segnalazione del primo caso di PML, l'EMA ha iniziato una valutazione di questo rischio.

L'EMA raccomanda attualmente che venga eseguito un esame emocromocitometrico completo prima di iniziare il trattamento con Tecfidera, e ogni 3 mesi durante il trattamento. Inoltre, deve essere eseguita una RMN basale come riferimento (di norma entro 3 mesi). Se durante il trattamento i linfociti scendono a livelli molto bassi per più di 6 mesi, il medico dovrebbe considerare l'interruzione del trattamento con Tecfidera. Se il trattamento viene continuato, i pazienti devono essere attentamente monitorati (vedere di seguito 'Informazioni per gli operatori sanitari').

L'EMA ha anche valutato i casi di PML verificatisi con altri due medicinali a base di fumarato, Fumaderm e Psorinovo, utilizzati per il trattamento della psoriasi. A tal riguardo sono state formulate analoghe raccomandazioni.

### Informazioni per i pazienti

#### Tecfidera

- Il medicinale utilizzato per il trattamento della sclerosi multipla Tecfidera può determinare bassi livelli di linfociti, un tipo di globuli bianchi che combatte le infezioni. Se questo accade in pazienti

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom  
Telephone +44 (0)20 3660 6000 Facsimile +44 (0)20 3660 5555  
Send a question via our website [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)

An agency of the European Union



che hanno contratto il virus di JC, essi potrebbero non essere in grado di combattere il virus e quindi potrebbero sviluppare una grave infezione cerebrale nota come leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Un numero molto limitato di casi di PML è stato riportato in pazienti che assumevano Tecfidera e che avevano bassi livelli di linfociti per un periodo superiore a 6 mesi.

- Durante il trattamento con Tecfidera, il medico prescriverà regolarmente esami del sangue al fine di controllare i livelli di globuli bianchi. Se durante la terapia i livelli di linfociti rimangono a livelli molto bassi per più di 6 mesi, il medico discuterà con Lei se Tecfidera è ancora l'opzione migliore di trattamento, e ne valuterà l'eventuale interruzione.

#### Fumaderm

- Alcuni pazienti che sono in trattamento con Fumaderm, medicinale indicato per la psoriasi, i cui principi attivi comprendono dimetil-fumarato, lo stesso principio attivo di Tecfidera, possono anche presentare prolungati bassi livelli di linfociti, e di conseguenza questi pazienti sono soggetti a più alto rischio di PML se hanno contratto il virus di JC. Pertanto sulla base dei dati disponibili provenienti dalle segnalazioni di PML ricevute per Fumaderm, le raccomandazioni relative al monitoraggio dei livelli di globuli bianchi sono applicabili anche per questi medicinali. Fumaderm è commercializzato solo in Germania.
- Se ha domande o dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **Informazioni per gli operatori sanitari**

##### Tecfidera

La linfopenia è un effetto indesiderato noto e comune per Tecfidera. Si sono verificati tre casi senza confondimenti di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) con Tecfidera, in pazienti che avevano sviluppato una grave linfopenia prolungata (oltre 6 mesi). La PML è un'infezione opportunistica sostenuta dal virus John-Cunningham (JC), che può portare a grave disabilità o addirittura essere fatale.

Dopo aver esaminato le informazioni disponibili sul rischio di PML, EMA ha formulato le seguenti raccomandazioni per minimizzare questo rischio con l'uso di Tecfidera:

- Prima di iniziare il trattamento con Tecfidera, deve essere eseguito un esame emocromocitometrico completo che comprenda una conta linfocitaria, e come riferimento deve essere eseguita una RMN basale (di norma entro 3 mesi). Dopo l'inizio della terapia, deve essere eseguito ogni 3 mesi un emocromo completo comprensivo della conta linfocitaria.
- Qualora durante il trattamento con Tecfidera la conta dei linfociti scenda al di sotto  $0.5 \times 10^9 / l$  per più di 6 mesi, il rischio-beneficio del trattamento con Tecfidera dovrebbe essere riconsiderato nel contesto di altre opzioni terapeutiche disponibili. Questa riconsiderazione dovrebbe tener conto di valutazione clinica, delle indagini di laboratorio e delle neuroimmagini. Se Tecfidera viene interrotto, la conta dei linfociti deve essere attentamente monitorata fino al recupero.
- La PML può svilupparsi solo in presenza dell'infezione da virus di JC. Se un test degli anticorpi anti-virus JC viene effettuato, si deve prendere in considerazione che in pazienti trattati con Tecfidera l'influenza della linfopenia sull'accuratezza di tali test non è stata studiata. I medici dovrebbero anche notare che un test anticorpale negativo (in presenza di conta linfocitaria normale) non esclude la possibilità di successiva infezione da virus di JC.

- Durante il trattamento con Tecfidera, la necessità di ulteriori scansioni MRI dovrebbe essere considerata in accordo con le raccomandazioni nazionali. Nei pazienti considerati ad aumentato rischio di PML, la RMN può essere considerata come parte del piano di vigilanza addizionale. In caso di sospetto clinico di PML, la RM dovrebbe essere eseguita immediatamente per scopi diagnostici.
- Se la terapia viene continuata nei pazienti con grave e prolungata linfopenia, questi devono essere considerati ad aumentato rischio di PML e devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di nuova disfunzione neurologica (ad esempio alterazione motoria, cognitiva o sintomi psichiatrici).
- Nel caso si sospetti PML, il trattamento con Tecfidera deve essere sospeso immediatamente e devono essere eseguite ulteriori valutazioni.
- Non sono stati condotti studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di Tecfidera nei pazienti che lo hanno assunto dopo altre terapie "disease-modifying" per la sclerosi multipla. In pazienti trattati con Tecfidera il contributo di una precedente terapia immunosoppressiva allo sviluppo di PML è sconosciuto. Quando i pazienti da altra terapia per sclerosi multipla passano al trattamento con Tecfidera, l'emivita e le modalità di azione delle precedenti terapie devono essere prese in considerazione per evitare effetti cumulativi sul sistema immunitario, e allo stesso tempo ridurre il rischio di riacutizzazione della malattia.

Il materiale informativo di Tecfidera sarà aggiornato in linea con le raccomandazioni sopra descritte.

#### Fumaderm

L'EMA ha anche rivalutato i casi di PML verificatisi con altri due farmaci a base di fumarato, Fumaderm e Psorinovo, entrambi utilizzati per il trattamento della psoriasi. Anche nei pazienti con linfopenia prolungata e trattati con questi farmaci, sono stati registrati casi di PML, e per Fumaderm sono state emesse le seguenti raccomandazioni:

- Prima di iniziare il trattamento, deve essere eseguito un esame emocromocitometrico completo; in presenza di valori al di fuori del range di normalità, il trattamento non deve essere iniziato.
- Durante il trattamento, il conteggio delle cellule del sangue deve essere monitorato ogni 4 settimane; se la conta dei linfociti scende al di sotto di  $0.7 \times 10^9 / l$ , la dose deve essere dimezzata. Se al controllo effettuato dopo 4 settimane il conteggio dei linfociti rimane al di sotto di questo valore, il trattamento deve essere interrotto. Se la terapia viene continuata in presenza di una conta linfocitaria inferiore a  $0.7 \times 10^9 / l$ , il rischio di PML non può essere escluso.
- Se la conta dei linfociti scende al di sotto di  $0.5 \times 10^9 / l$ , il trattamento deve essere interrotto.

#### **Maggiori informazioni sul medicinale**

Tecfidera è un medicinale utilizzato nel trattamento di adulti affetti da sclerosi multipla, una malattia in cui l'infiammazione distrugge la guaina protettiva che circonda i nervi. Tecfidera è utilizzato in particolare negli adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente, in cui il paziente presenta una riacutizzazione dei sintomi (ricadute) seguiti da periodi di recupero (remissioni). Tecfidera contiene il principio attivo dimetilfumarato.

Maggiori informazioni su Tecfidera si possono trovare sul sito web di EMA.

Fumaderm è un medicinale autorizzato con procedura nazionale indicato per il trattamento della psoriasi; contiene come principi attivi dimetil-fumarato ed etil-idrogeno-fumarato. E' commercializzato

solo in Germania. In Germania per il trattamento della psoriasi è disponibile un altro medicinale a base di fumarato, chiamato Psorinovo.

### **Maggiori informazioni sulla procedura**

Questa rivalutazione è stata condotta dal comitato dell'EMA per i medicinali ad uso umano (CHMP), nel contesto di una procedura nota come 'variazione di tipo II'. Nel corso della sua valutazione, il CHMP ha chiesto il parere di un gruppo di esperti in neurologia, virologia e immunologia, e ai rappresentanti dei pazienti.

L'opinione del CHMP sarà ora inviata alla Commissione europea per una decisione giuridicamente vincolante valida in tutta l'Unione Europea.

### **Contatto dell'addetto stampa dell'EMA**

---

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)