

Komunikat do fachowego personelu medycznego

Data: 16 listopada 2015 r.

Temat: Tecfidera® (fumaran dimetylu): nowe środki zaradcze mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia PML - zwiększone monitorowanie i zasady odstawiania leku.

Szanowni Państwo,

W uzgodnieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) i Urzędem Rejestracji Produktów leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, firma Biogen Idec chciałaby poinformować Państwa o nowych, istotnych środkach zaradczych mających na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) podczas leczenia produktem Tecfidera.

Streszczenie

Zalecamy podjęcie następujących działań w celu zmniejszenia ryzyka PML:

- Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tecfidera:
 - Należy upewnić się czy wykonano pełną morfologię krwi (z badaniem liczby limfocytów).
 - Dla celów porównawczych powinien być dostępny wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj badanie wykonane w ciągu ostatnich 3 miesięcy).
 - Pacjentów należy poinformować o ryzyku PML, możliwych objawach klinicznych, które należy mieć na uwadze i o działaniach, które należy podjąć w przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów.

- Po rozpoczęciu leczenia produktem Tecfidera:
 - Co 3 miesiące należy wykonywać pełną morfologię krwi włącznie z badaniem liczby limfocytów.
 - Z uwagi na możliwość zwiększenia ryzyka PML, u pacjentów, u których liczba limfocytów utrzymuje się na poziomie mniejszym niż $0,5 \times 10^9/l$ przez ponad 6 miesięcy (tj. w przypadku ciężkiej i długotrwałej limfopenii), należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Tecfidera.
 - W przypadku przerwania leczenia ze względu na limfopenię pacjentów należy monitorować do czasu powrotu liczby limfocytów do prawidłowych wartości.

- **Inne względy:**

Należy zauważyć, że PML może występować tylko w obecności zakażenia wirusem Johna-Cunninghama (JCV). Jeśli wykonywane jest badanie w kierunku zakażenia JCV, należy wziąć pod uwagę, że u pacjentów leczonych produktem Tecfidera nie badano wpływu limfopenii na dokładność testu na przeciwciała przeciwko JCV. Należy również mieć na uwadze, że ujemny wynik testu na przeciwciała przeciwko JCV (w obecności normalnej liczby limfocytów) nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia wirusem JCV.
- Jeżeli leczenie jest kontynuowane pomimo wystąpienia ciężkiej i długotrwałej limfopenii, zaleca się szczególną ostrożność i monitorowanie w kierunku wystąpienia PML:
 - Pacjentów i ich opiekunów należy ponownie ostrzec o zagrożeniu, jakim może być wystąpienie PML w obecności czynników ryzyka oraz przypomnieć im o wczesnych objawach klinicznych, na jakie powinni zwracać uwagę.
 - Pacjentów należy monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów lub pojawienia się nowego zaburzenia neurologicznego (np. zaburzenia funkcji motorycznych lub poznawczych albo objawów psychiatrycznych). Należy mieć na uwadze, że PML może objawiać się podobnie do stwardnienia rozsianego, ponieważ obie są chorobami demielinizacyjnymi.
 - Należy uwzględnić potrzebę kolejnych badań MRI w ramach zwiększonego monitorowania w kierunku PML, zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju lub rejonie.
- W przypadku podejrzenia PML u każdego pacjenta należy natychmiast przerwać leczenie produktem Tecfidera i wykonać odpowiednie badania diagnostyczne.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania

Produkt leczniczy Tecfidera jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Tecfidera może powodować limfopenię: w trakcie leczenia w ramach badań klinicznych liczba limfocytów zmniejszała się o około 30% w porównaniu do wartości początkowych.

PML jest rzadkim, ale groźnym oportunistycznym zakażeniem wywołanym przez wirus Johna-Cunninghama (JCV), które może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. PML najprawdopodobniej wywołuje połączenie kilku czynników. Do czynników ryzyka wystąpienia PML w obecności JVC należy nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna lub osłabiony układ odpornościowy oraz potencjalnie genetyczne lub środowiskowe czynniki ryzyka.

W październiku 2014 r. zgłoszono zakończony zgonem przypadek PML u pacjenta uczestniczącego w długoterminowym, rozszerzonym badaniu, leczonego fumaranem dimetylu przez 4,5 roku. W trakcie leczenia produktem Tecfidera u pacjenta wystąpiła ciężka, długotrwała limfopenia (>3,5 roku). Był to pierwszy potwierdzony przypadek PML zgłoszony w związku z produktem Tecfidera.

Dwa pozostałe potwierdzone przypadki, które wystąpiły po wprowadzeniu produktu do obrotu, pochodziły z USA i Niemiec w 2015 r.* i dotyczyły mężczyzn (w wieku 64 i 59 lat, odpowiednio), którzy przyjmowali produkt Tecfidera odpowiednio przez 2 lata i około 1,5 roku.

PML rozpoznano u tych pacjentów po upływie <1,5 roku i około 1 roku od wystąpienia ciężkiej długotrwałej limfopenii (liczba limfocytów odpowiednio: $\leq 0,5 \times 10^9/l$ z najniższą wartością na poziomie $0,3 \times 10^9/l$ oraz głównie $< 0,5 \times 10^9/l$).

Żaden z tych trzech pacjentów nie otrzymywał uprzednio leków, o których wiadomo, że wiążą się z ryzykiem PML. U wszystkich pacjentów w czasie rozpoznania PML wynik badania na przeciwciała przeciwko JCV był dodatni.

*** (dane na dzień 30 października 2015)**

Obowiązek zgłaszania działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Tecfidera zgodnie z krajowymi wymogami za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania do:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

lub

do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

Biogen Poland Sp. z o.o.

Tel. +48 22 351 51 00

Kontakt z firmą

Dane kontaktowe do celów uzyskania dalszych informacji podane są w drukach informacyjnych produktu (ChPL i Ulotka dla pacjenta) na stronie

<http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Z poważaniem



Dr n. med. Piotr Paczwa

Head of Medical Department

ANEKS I

Projekt wprowadzanych modyfikacji (zmiany w tekście podkreślono i wytłuszczone)

ChPL

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecfidera obserwowano zmiany w wynikach badań laboratoryjnych czynności nerek i wątroby (patrz punkt 4.8). Kliniczne znaczenie takich zmian nie jest znane. Zaleca się przeprowadzać ocenę czynności nerek (np. oznaczanie kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi oraz ogólne badanie moczu) oraz czynności wątroby (np. oznaczanie ALT i AST) przed rozpoczęciem leczenia, po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz według wskazań klinicznych.

U pacjentów leczonych produktem Tecfidera może wystąpić ciężka i długotrwała limfopenia (patrz punkt 4.8). Produktu leczniczego Tecfidera nie badano u pacjentów, u których już wcześniej występowała mała liczba limfocytów, a zatem u takich pacjentów lek należy stosować ostrożnie. Bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tecfidera należy wykonać pełną morfologię krwi, łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów. Jeżeli liczba limfocytów spadnie poniżej prawidłowego zakresu, należy przed wdrożeniem leczenia produktem Tecfidera dokładnie zbadać potencjalne przyczyny takiego stanu.

Po rozpoczęciu leczenia należy wykonywać co 3 miesiące pełną morfologię krwi łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów. U pacjentów, u których liczba limfocytów będzie utrzymywała się na poziomie poniżej $0,5 \times 10^9/l$ przez ponad 6 miesięcy, należy wziąć pod uwagę przerwanie leczenia produktem Tecfidera. Bilans korzyści i ryzyka leczenia należy ponownie rozważyć w dyskusji z pacjentem w kontekście innych dostępnych opcji terapeutycznych. W ramach ponownego rozpatrzenia można uwzględnić czynniki kliniczne oraz ocenę wszelkich badań laboratoryjnych i obrazowych. W przypadku kontynuowania leczenia pomimo utrzymywania się liczby limfocytów na poziomie poniżej $0,5 \times 10^9/l$, zaleca się szczególną czujność (patrz także podpunkt dotyczący postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii - PML).

Liczbę limfocytów należy monitorować do czasu powrotu ich właściwych wartości. Po powrocie do właściwych wartości liczby limfocytów i w przypadku braku innych metod leczenia, decyzje dotycząca ewentualnego ponownego wdrożenia leczenia produktem Tecfidera, które wcześniej przerwano, należy podjąć na podstawie oceny klinicznej.

Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego (MRI)

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tecfidera powinien być dostępny wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj z badania wykonanego w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia) do celów porównawczych.

Potrzeba wykonania kolejnych badań MRI powinna być wzięta pod uwagę, zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju lub rejonie, w ramach ściślejszego monitorowania pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia PML.

W przypadku klinicznego podejrzenia PML, badanie MRI należy wykonać natychmiast w celach diagnostycznych.

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Ze stosowaniem produktu Tecfidera i innych produktów zawierających fumarany wiązało się występowanie przypadków postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) w przebiegu ciężkiej i długotrwałej limfopenii. PML jest oportunistycznym zakażeniem wywołanym wirusem Johna-Cunninghama (JCV), które może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. PML może występować tylko w obecności zakażenia wirusem Johna-Cunninghama (JCV). Jeśli wykonywane jest badanie w kierunku zakażenia JCV, należy wziąć pod uwagę, że u pacjentów leczonych produktem Tecfidera nie badano wpływu limfopenii na dokładność testu na przeciwciała przeciwko JCV. Należy również mieć na uwadze, że ujemny wynik testu na przeciwciała przeciwko JCV (w obecności normalnej liczby limfocytów) nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia JCV.

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo produktu Tecfidera w przypadku zmiany leczenia z innych leków modyfikujących na leczenie produktem Tecfidera. Nie jest wiadomo, czy wcześniejsze leczenie immunosupresyjne może przyczynić się do wystąpienia PML u pacjentów leczonych produktem Tecfidera. Zmieniając leczenie pacjenta z innego leku modyfikującego przebieg choroby na produkt Tecfidera, należy wziąć pod uwagę okres półtrwania i mechanizm działania odstawianego leku, aby uniknąć addytywnego wpływu na układ odpornościowy, przy jednoczesnym zredukowaniu ryzyka reaktywacji stwardnienia rozsianego.

Zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi przed wdrożeniem leczenia produktem Tecfidera oraz regularne wykonywanie tego badania w trakcie leczenia (patrz powyżej: Badania laboratoryjne/badania krwi).

Leczenie produktem Tecfidera można na ogół wdrożyć natychmiast po odstawieniu interferonu lub octanu glatirameru.

Zakażenia

W badaniach fazy III prowadzonych z kontrolą placebo u pacjentów leczonych produktem Tecfidera i u pacjentów otrzymujących placebo częstość występowania zakażeń (60% w porównaniu do 58%) oraz ciężkich zakażeń (2% w porównaniu do 2%) była podobna. Nie obserwowano większej częstości ciężkich zakażeń u pacjentów z liczbą limfocytów $<0,8 \times 10^9/l$ lub $<0,5 \times 10^9/l$.

Podczas leczenia produktem Tecfidera w badaniach klinicznych nad stwardnieniem rozsianym, prowadzonych z kontrolą placebo, średnia liczba limfocytów po upływie roku zmniejszała się o około 30% w porównaniu do wartości wyjściowej, a następnie utrzymywała się na stałym poziomie (patrz punkt 4.8). Średnia liczba limfocytów pozostawała w granicach normy. **Liczbę limfocytów poniżej $0,5 \times 10^9/l$ obserwowano u poniżej 1% pacjentów otrzymujących placebo i u 6% pacjentów leczonych produktem Tecfidera.**

W badaniach klinicznych (zarówno z grupą kontrolną, jak i bez kontroli) u 2% pacjentów liczba limfocytów utrzymywała się poniżej $0,5 \times 10^9/l$ przez co najmniej sześć miesięcy. U tych pacjentów liczba limfocytów w większości pozostawała na poziomie poniżej $0,5 \times 10^9/l$ podczas kontynuowania leczenia.

Jeżeli leczenie jest kontynuowane pomimo wystąpienia ciężkiej i długotrwałej limfopenii, nie można wykluczyć ryzyka oportunistycznych zakażeń, w tym postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Więcej informacji podanych jest powyżej w podpunkcie dotyczącym PML.

Jeśli u pacjenta dojdzie do ciężkiego zakażenia, należy rozważyć czasowe wstrzymanie leczenia produktem Tecfidera, a przed wznowieniem leczenia należy przeprowadzić ponowną ocenę korzyści i ryzyka. Pacjentom przyjmującym produkt leczniczy Tecfidera należy zalecić, aby zgłaszali lekarzowi wystąpienie objawów zakażenia. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Tecfidera u pacjentów z ciężkimi zakażeniami, dopóki zakażenie nie ustąpi.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia hematologiczne

W badaniach kontrolowanych placebo większość pacjentów (>98%) miała prawidłową liczbę limfocytów przed rozpoczęciem leczenia. Po rozpoczęciu leczenia produktem Tecfidera średnia liczba limfocytów zmniejszała się w ciągu pierwszego roku, osiągając następnie plateau. Ogólnie, liczba limfocytów zmniejszała się o około 30% w porównaniu do wartości wyjściowej. Średnia i mediana liczby limfocytów pozostawały w zakresie wartości prawidłowych. Liczbę limfocytów $<0,5 \times 10^9/l$ stwierdzano u <1% pacjentów przyjmujących placebo i u 6% pacjentów leczonych produktem Tecfidera. Liczbę limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$ wykryto u 1 pacjenta leczonego produktem Tecfidera. Takiej wartości nie zaobserwowano u ani jednego pacjenta z grupy przyjmującej placebo.

Częstość zakażeń (58% w porównaniu do 60%) oraz ciężkich zakażeń (2% w porównaniu do 2%) była podobna u pacjentów przyjmujących placebo i u pacjentów leczonych produktem Tecfidera. Zwiększonej częstości zakażeń i ciężkich zakażeń nie zanotowano u pacjentów z liczbą limfocytów $<0,8 \times 10^9/l$ ani $<0,5 \times 10^9/l$. **Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) wystąpiła w przebiegu ciężkiej i długotrwałej limfopenii (patrz punkt 4.4).** W ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia obserwowano przemijający wzrost średniej liczby granulocytów kwasochłonnych.