

Data: 12 listopada 2020 r.

## Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

**Tecfidera<sup>®</sup> (fumaran dimetylu): Nowe zalecenia wynikające z wystąpienia przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) w przebiegu łagodnej limfopenii.**

Szanowni Państwo,

Firma Biogen Netherlands B.V., w porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, pragnie poinformować o nowych, istotnych informacjach, mających na celu ograniczenie ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecfidera.

### Podsumowanie

- **Wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecfidera zgłoszono przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w przebiegu łagodnej limfopenii (liczba limfocytów  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  oraz poniżej dolnej granicy normy). Wcześniej potwierdzone przypadki PML rozpoznano wyłącznie w przebiegu umiarkowanej do ciężkiej limfopenii.**
- **Stosowanie produktu leczniczego Tecfidera jest przeciwwskazane u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem PML.**
- **Leczenia produktem leczniczym Tecfidera nie należy rozpoczynać u pacjentów z ciężką limfopenią (liczba limfocytów  $< 0,5 \times 10^9/l$ ).**
- **Jeśli liczba limfocytów znajduje się poniżej normy, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tecfidera należy przeprowadzić gruntowną ocenę możliwych przyczyn takiego stanu.**
- **Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Tecfidera u pacjentów z ciężką limfopenią (liczba limfocytów  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) utrzymującą się przez okres dłuższy niż 6 miesięcy.**
- **Jeśli u pacjenta wystąpi PML, należy całkowicie odstąpić od stosowania produktu leczniczego Tecfidera.**
- **Pacjentom należy doradzić, aby poinformowali bliskich lub opiekunów o swoim leczeniu oraz objawach, które mogą wskazywać na PML, ponieważ mogą oni zauważyć objawy, których pacjent nie jest świadomy.**

### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Tecfidera został zarejestrowany w Unii Europejskiej w leczeniu dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Tecfidera może powodować limfopenię: w trakcie leczenia w ramach badań klinicznych liczba limfocytów zmniejszyła się o około 30 % w porównaniu do wartości początkowych.

PML jest ciężkim oportunistycznym zakażeniem wywołanym przez wirus Johna-Cunninghama (JCV), które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. Do czynników ryzyka rozwoju PML w obecności JCV należy nieprawidłowe działanie lub osłabienie układu immunologicznego.

Wśród ponad 475 tysięcy pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecfidera potwierdzono 11 przypadków PML. Wspólną cechą wszystkich 11 potwierdzonych przypadków jest obniżenie bezwzględnej liczby limfocytów (ang. *absolute lymphocyte count*, ALC), które jest biologicznie wiarygodnym czynnikiem ryzyka wystąpienia PML. Trzy z tych przypadków wystąpiły w przebiegu łagodnej limfopenii, podczas gdy pozostałych osiem przypadków wystąpiło w przebiegu umiarkowanej do ciężkiej limfopenii.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia oraz co 3 miesiące po jego rozpoczęciu należy oznaczać bezwzględną liczbę limfocytów (ALC).

W przypadku pacjentów z wykrytą bezwzględną liczbą limfocytów poniżej dolnej granicy normy, zgodnie z zakresem referencyjnym ustalonym przez laboratorium lokalne, aktualnie zaleca się wzmożoną ostrożność podczas monitorowania oraz rozważenie innych czynników, które potencjalnie mogą zwiększać ryzyko wystąpienia PML u pacjentów z limfopenią. Do tych czynników zalicza się:

- czas trwania terapii produktem leczniczym Tecfidera; przypadki PML wystąpiły po około 1 roku do 5 lat od rozpoczęcia leczenia, choć dokładna zależność pomiędzy wystąpieniem PML a czasem trwania leczenia nie jest znana;
- istotny spadek liczby limfocytów CD4+, a w szczególności limfocytów T CD8+;
- wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne.

U pacjentów, u których umiarkowany spadek bezwzględnej liczby limfocytów utrzymuje się pomiędzy  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  a  $< 0,8 \times 10^9/l$  przez ponad sześć miesięcy, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka leczenia produktem leczniczym Tecfidera.

Ponadto

- lekarze powinni ocenić stan pacjentów w celu określenia czy objawy podmiotowe wskazują na zaburzenia neurologiczne, a w razie potwierdzenia — czy objawy są swoiste dla stwardnienia rozsianego czy też mogą wskazywać na PML;
- w przypadku wykrycia pierwszego objawu przedmiotowego lub podmiotowego wskazującego na PML, należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym Tecfidera, aby wykonać odpowiednie badania diagnostyczne, w tym oznaczyć DNA wirusa JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR);
- ważne jest, aby zauważyć, że u pacjentów, u których rozwinęła się PML wskutek niedawnego odstawienia natalizumabu, może nie występować limfopenia.

W drukach informacyjnych produktu leczniczego Tecfidera wprowadza się zmiany mające na celu uwzględnienie powyższych informacji.

## Zgłaszanie działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Tecfidera zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem:

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301,

fax: + 48 22 49 21 309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

lub do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Biogen Poland Sp. z o.o.

[safetypl@biogen.com](mailto:safetypl@biogen.com)

tel. 22 351 51 31

## Dane kontaktowe podmiotu odpowiedzialnego

Dane kontaktowe w celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji:

Biogen Poland Sp. z o.o.

u. Salsy 2

02-823 WARSZAWA

tel. 22 351 51 00

Z poważaniem,



lek. med. Iwona Adamek  
*Dyrektor ds. medycznych*