

SCLE
ROSi
MULT
iPLA
associazione
italiana

un mondo
libero dalla SM

Speciale Tecfidera

Dossier scientifico

*Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 30 ottobre 2015*

INTRODUZIONE

Tecfidera (dimetil-fumarato) è un farmaco orale per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente in persone adulte. Precedentemente inserito in Classe C - dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità - dal gennaio 2015 (Gazzetta Ufficiale n.19) è stato invece incluso da AIFA nella classe denominata A, dedicata ai farmaci rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale. La terapia deve svolgersi sotto la sorveglianza di un medico esperto della malattia.

In questo dossier si trovano le risposte ad alcune domande frequenti riguardanti le terapie utilizzate per il trattamento della sclerosi multipla, dettagli sull'iter scientifico della terapia in questione, informazioni di efficacia, effetti collaterali, interazioni con altri farmaci e molto altro.

Per ogni ulteriore informazione raccomandiamo di consultare il proprio medico neurologo.

DOMANDE E RISPOSTE

Che cosa è Tecfidera?

Tecfidera, principio attivo dimetilfumarato, è una terapia orale per il trattamento della SM recidivante remittente.

Per quale tipo di SM è stato approvato Tecfidera?

Tecfidera è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente e la sua autorizzazione è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 23 aprile 2014.

Come va assunto il farmaco?

Le capsule vanno prese per via orale due volte al giorno. La dose iniziale è di 120 mg due volte al giorno. Dopo 7 giorni, la dose viene aumentata alla dose raccomandata di 240 mg due volte al giorno.

Quanto è efficace Tecfidera?

Negli studi di fase III DEFINE e CONFIRM il farmaco ha ridotto significativamente la percentuale di persone che hanno avuto ricadute di malattia a 2 anni, rispetto a coloro che erano trattati con placebo. Inoltre, Tecfidera ha ridotto il numero medio annuale di recidive (tasso di recidive annualizzato) del 53% nello studio DEFINE e del 44% nello studio CONFIRM rispetto al placebo. La terapia ha avuto anche un impatto significativo sulle attività di malattia rilevata con la risonanza magnetica. In uno dei due studi di fase III, Tecfidera anche ridotto il rischio di progressione confermata della disabilità (rilevata dal EDSS, una scala standard che misura la disabilità). La percentuale di coloro che hanno progredito più di due anni è stata del 16% per Tecfidera due volte al giorno rispetto al 27% per il placebo - una riduzione del 38% del rischio di disabilità.

Quali sono i più frequenti effetti collaterali di Tecfidera?

Tecfidera può provocare rossore e vampate di calore e disturbi gastrointestinali (come diarrea, nausea e dolore addominale superiore). L'incidenza di questi eventi negli studi clinici è stata più elevata nel primo mese di trattamento, per poi successivamente cominciare a diminuire. Assumere Tecfidera con il cibo può contribuire a ridurre la comparsa delle vampate di calore.

*Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 30 ottobre 2015*

Tecfidera può ridurre il numero dei globuli bianchi nel sangue (linfociti). Una volta iniziato il trattamento con Tecfidera, le conte linfocitarie medie sono diminuite nel corso del primo anno e successivamente si sono stabilizzate. 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. Negli studi clinici sono state osservate alterazioni delle analisi di laboratorio relative alla funzionalità renale ed epatica in soggetti trattati con Tecfidera. Le interruzioni della terapia dovute a transaminasi epatiche elevate sono state <1% e simili nei pazienti trattati con Tecfidera o placebo.

Sono stati segnalati casi di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (LMP) in corso di trattamento con dimetilfumarato?

Sì, in particolare ad oggi si sono verificati 3 casi di LMP in persone trattate con il farmaco, questi casi si sono verificati dopo un lungo periodo di trattamento in persone che avevano livelli molto bassi di linfociti. L'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) dopo la prima segnalazione di LMP, avvenuta a novembre 2014, ha provveduto ad una valutazione del rischio specifico.

Nel comunicato del 23 ottobre 2015 l'EMA ha aggiornato le raccomandazioni allo scopo di minimizzare il rischio di sviluppare questa rara infezione cerebrale. Si raccomanda che vengano eseguiti un esame emocromocitometrico completo prima di iniziare il trattamento e che venga ripetuto ogni 3 mesi durante il trattamento. Inoltre, se durante il trattamento i linfociti dovessero risultare molto bassi (minore di $0.5 \times 10^9/l$) per un periodo superiore ai 6 mesi, il medico dovrebbe considerare l'interruzione del trattamento.

Posso cambiare trattamento e iniziare ad assumere Tecfidera?

La decisione sull'opportunità di cambiare trattamento ed iniziare l'assunzione del Tecfidera deve essere fatta in accordo con il proprio medico curante tenendo conto diversi fattori, come per esempio l'efficacia dell'altra terapia in uso, i potenziali rischi e benefici.

L'efficacia di Tecfidera è stata confrontata con altre terapie disponibili?

No, cioè l'efficacia di Tecfidera non è stata confrontata in studi testa a testa con altre terapie al momento disponibili. Anche se durante la sperimentazione CONFIRM un gruppo di persone partecipanti riceveva glatiramer acetato, invece del nuovo trattamento ma lo studio non aveva come obiettivo quello di confrontare l'efficacia di Tecfidera contro glatiramer acetato.

Per quanto tempo una persona deve assumere il farmaco?

Non vi è alcun limite di tempo specificato nell'assunzione del Tecfidera.

Ci sono fattori di rischio o condizioni mediche che renderebbero sconsigliato l'utilizzo del Tecfidera?

Le informazioni di prescrizione non elencano controindicazioni particolari, eccetto l'ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti.

Sono state segnalate possibili interazioni con altri farmaci?

Tecfidera non è stato studiato in associazione con terapie antineoplastiche o immunosoppressive ed è perciò necessario usare cautela durante la somministrazione concomitante. Negli studi clinici sulla sclerosi multipla, il trattamento concomitante delle recidive con un breve ciclo di corticosteroidi somministrati per via endovenosa non è stato associato ad un aumento clinicamente rilevante dell'infezione.

È possibile eseguire la vaccinazione antiinfluenzale durante la terapia con Tecfidera?

La vaccinazione durante il trattamento con Tecfidera non è stata valutata. Non è noto se il trattamento con Tecfidera possa ridurre l'efficacia di alcuni vaccini. I vaccini vivi potrebbero comportare un rischio aumentato di infezione clinica e non devono essere somministrati a pazienti trattati con Tecfidera a meno che, in casi eccezionali, questo rischio potenziale sia considerato meno importante del rischio della mancata vaccinazione per l'individuo.

Il Tecfidera è pericoloso in gravidanza?

Tecfidera è stato valutato nella categoria C, nell'ambito della classificazione della Food and Drug Administration relativa alla sicurezza dei farmaci in gravidanza. Al momento non ci sono stati studi adeguati in donne in gravidanza, ma sulla base degli studi condotti su animali, Tecfidera può causare danni al feto. Tecfidera deve essere utilizzato durante la gravidanza soltanto se è chiaramente necessario e se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto.

Il Tecfidera può determinare problematiche di fertilità?

Non sono disponibili dati sugli effetti di Tecfidera sulla fertilità umana. I dati forniti dagli studi preclinici non suggeriscono che il dimetilfumarato sarebbe associato ad un aumento del rischio di riduzione della fertilità.

Una persona che prende Tecfidera deve eseguire periodicamente esami o visite mediche particolari per il monitoraggio dei possibili effetti collaterali?

Prima di cominciare l'assunzione con Tecfidera le persone devono eseguire una conta ematica completa (entro 6 mesi), da ripetere dopo 6 mesi e successivamente ogni 6-12 mesi. Inoltre, valutazioni della funzionalità renale (ad es. creatinina, urea nel sangue e analisi delle urine) e della funzionalità epatica (ad es. alanina-aminotransferasi, ALT e aspartato-aminotransferasi, AST) sono raccomandati prima dell'inizio della terapia, dopo 3 e 6 mesi di terapia e successivamente ogni 6-12 mesi e come clinicamente indicato.

Esiste un farmaco generico di Tecfidera?

No.

Quale è il meccanismo di azione del farmaco?

Il meccanismo con cui il dimetilfumarato esercita gli effetti terapeutici nella sclerosi multipla non è pienamente compreso. Gli studi preclinici indicano che le risposte farmacodinamiche del dimetilfumarato risultano principalmente mediate attraverso l'attivazione della via di trascrizione del fattore nucleare Nrf2 (fattore nucleare 2 eritroide 2-correlato). È stato dimostrato che nei pazienti il dimetilfumarato provoca la sovraregolazione (*upregulation*) dei geni antiossidanti Nrf2-dipendenti (ad es. NAD(P)H deidrogenasi, chinone 1; [NQO1]).

Ci sono altre terapie orali modificanti la malattia disponibili o in fase di sviluppo per la SM?

Sì, attualmente risulta già disponibile il trattamento orale con fingolimod e teriflunomide.

Al momento il Tecfidera è in sperimentazione per la SM progressiva?

Sono tutt'ora in corso numerosi studi, nel contesto di un solido programma di sviluppo clinico del farmaco, con l'obiettivo di valutare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di Tecfidera, anche nella popolazione di pazienti con SM secondariamente progressiva.

Perché è così difficile sviluppare trattamenti per la sclerosi multipla progressiva?

Quasi ogni terapia approvata per la SM recidivante remittente è stata sperimentata, o è attualmente in fase di sperimentazione, in persone con forme progressive di malattia. Fino ad oggi, gli studi clinici che coinvolgono le persone con SM recidivante spesso si basano sul numero di ricadute o sulle immagini di risonanza magnetica per rilevare l'attività di malattia. Il fatto che non vi è alcun modo immediato (semplice) per rilevare la progressione della SM è uno dei motivi per cui lo sviluppo di sperimentazioni di terapie per la SM progressiva è indietro.

Il farmaco Tecfidera è tossico?

No, in particolare in un excursus storico sui fumarati, pubblicato sulla rivista *New England Journal of medicine* (2012 Sep 20;367(12):1149-50) nell'editoriale di Allan H. Ropper, si sottolinea che a dosaggi decisamente inferiori, rispetto a quelli che venivano impiegati nel settore industriale come essiccanti e antimuffe, hanno trovato applicazione anche in medicina, in ambito dermatologico, sin dagli anni '50. Inoltre, dal 1994 in Germania viene utilizzato un farmaco - Fumaderm - approvato per il trattamento della psoriasi volgare moderata o severa, con un ottimo profilo di sicurezza.

Inoltre riguardo al fatto che il prodotto sia stato bandito dalla Comunità Europea, va precisato che secondo la decisione 2009/251/CE del 17 marzo 2009, i prodotti di consumo introdotti in Europa non devono contenere concentrazioni di DMF superiori al limite di 0.1 mg per KG di prodotto o parte del medesimo, questo in seguito al verificarsi di reazioni allergiche e dermatiti pruriginose.

Bibliografia

Gold R, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2012;367:1098-107.

Fox RJ, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2012;367:1087-97.

Scannevin RH, et al. Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 pathway. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2012;341:274-84.

Mult Scler. 2014 Feb;20(2):243-52. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study.

Kappos L1, Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Sarda SP, Agarwal S, Zhang A, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT.

Mult Scler. 2014 Feb;20(2):253-7. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study.

Kita M1, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, Agarwal S, Kong J, Zhang A, Viglietta V, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT.