



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 Dicembre 2015  
EMA/688187/2015

## Nuove raccomandazioni per minimizzare i rischi di una rara infezione cerebrale PML e un tipo di tumore della pelle con Gilenya

Casi di PML riportati in pazienti che non sono stati trattati precedentemente con farmaci immunosoppressivi

L'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha emanato nuove raccomandazioni per medici e pazienti sui potenziali rischi correlati all'effetto immunosoppressivo della sclerosi multipla del medicinale Gilenya (fingolimod). In particolare, vengono fornite nuove raccomandazioni per minimizzare il rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e di carcinoma basocellulare in pazienti trattati con Gilenya.

La PML è una rara infezione cerebrale causata dal John Cunningham (JC) virus, che provoca sintomi che possono essere simili a quelli di un attacco di sclerosi multipla e può esitare in una grave disabilità o morte. Il carcinoma basocellulare è un tipo di tumore della pelle a lenta crescita che quasi mai metastatizza in altre parti del corpo o diviene pericoloso per la vita, ma può essere deturpante se non trattato prontamente.

La sostanza attiva presente in Gilenya, il fingolimod, riduce l'attività del sistema immunitario, in particolare di un tipo di cellule denominate cellule T. Poiché le cellule T sono coinvolte nella lotta alle malattie e alle infezioni, i pazienti trattati con Gilenya possono avere un alto rischio di sviluppare infezioni e malattie, incluse la PML e alcuni tipi di tumore. Per ora 3 casi confermati di PML sono stati riportati in pazienti trattati con Gilenya che non hanno ricevuto precedenti trattamenti immunosoppressivi con natalizumab (un altro farmaco immunosoppressore per la sclerosi multipla)<sup>1</sup>. Inoltre sono stati riportati 151 casi di carcinoma basocellulare<sup>2</sup>.

L'EMA ora ha raccomandato che i pazienti devono essere valutati prima e durante il trattamento con Gilenya per permettere una precoce identificazione dei segni e dei sintomi che potrebbero essere collegati alla PML o al carcinoma basocellulare e trattare i pazienti di conseguenza. Prima di iniziare il trattamento con Gilenya, deve essere effettuata una Risonanza Magnetica (RMN) basale di riferimento (di solito entro 3 mesi precedenti). Se è sospettata una PML, la RMN deve essere effettuata immediatamente e il trattamento con Gilenya deve essere sospeso fino a che la PML non sia esclusa.

---

<sup>1</sup> Finora sono stati riportati 3 casi confermati di PML in pazienti trattati con Gilenya che non hanno ricevuto un precedente trattamento con natalizumab; 17 casi sospetti di PML sono stati riportati in pazienti trattati con Gilenya precedentemente trattati con natalizumab.

<sup>2</sup> Sono stati riportati 151 casi di carcinoma basocellulare in tutto il mondo dal 28 febbraio 2015; a partire da questa data, l'esposizione di Gilenya è stata stimata approssimativamente in 219,000 pazienti-anno. Un paziente-anno è equivalente a 1 paziente che prende il medicinale per 1 anno.

Riguardo al rischio di carcinoma basocellulare, è raccomandata una valutazione clinica della pelle prima di iniziare il trattamento, dopo almeno un anno e poi almeno annualmente durante il trattamento con Gilenya. Gilenya non deve essere usato in pazienti con carcinoma basocellulare o con qualsiasi altro tipo di cancro.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) per Gilenya sarà aggiornato con le informazioni sulla PML, carcinoma basocellulare e altri rischi associati all'indebolimento del sistema immune in linea con le nuove raccomandazioni.

### **Informazioni per i pazienti**

- Il medicinale Gilenya per la sclerosi multipla riduce l'attività del sistema immunitario (la naturale difesa del corpo). A causa di questo, i pazienti trattati con Gilenya possono essere ad alto rischio per lo Sviluppo di infezioni, inclusi una seria infezione cerebrale conosciuta come leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e alcuni tipi di tumore tipo il carcinoma basocellulare (un tipo di tumore della pelle a lenta crescita).
- La PML, sebbene rara, si manifesta più probabilmente durante il trattamento con Gilenya se i pazienti sono stati trattati precedentemente con un altro medicinale per la sclerosi multipla che sopprime il sistema immunitario tipo il natalizumab. Comunque, recentemente, ci sono stati 3 casi di PML in pazienti trattati con Gilenya che non hanno ricevuto precedentemente trattamenti con natalizumab. La PML è una condizione seria che può esitare in una grave disabilità o morte.
- Durante il trattamento con Gilenya il suo medico le può far effettuare un test così come una Risonanza Magnetica (RMN) per valutare le sue condizioni; se c'è il sospetto di una PML il suo medico le interromperà il trattamento con Gilenya finché la PML non possa essere esclusa.
- I sintomi di PML possono essere simili a quelli di un attacco di sclerosi multipla. I sintomi possono includere mutamenti nell'umore o nel comportamento, vuoti di memoria, difficoltà nel parlare e comunicare. Se crede che la sua malattia stia peggiorando o se nota un qualsiasi sintomo nuovo o inusuale, ne parli al suo medico il più presto possibile.
- Prima di iniziare il trattamento con Gilenya e poi una volta l'anno durante il trattamento, il suo medico controllerà anche la sua pelle per qualsiasi ferita, nodulo, o area danneggiata (lesione) che può manifestarsi e può essere un segno di cancro; se vengono evidenziate delle lesioni, possono essere necessari test ulteriori. Dica al suo medico se nota una qualsiasi lesione della pelle che non guarisce nell'arco di qualche settimana.
- Se ha qualsiasi domanda o preoccupazione, parli al suo medico o farmacista.

### **Informazioni per operatori sanitari**

A causa dei suoi effetti immunosoppressivi, Gilenya (fingolimod) può predisporre a serie reazioni avverse. Sono stati riportati casi di leucoencefalopatia multifocale progressive (PML), infezioni opportunistiche incluse infezioni del sistema nervoso centrale e tumori incluso il carcinoma basocellulare. Dall'autorizzazione di immissione in commercio del Gilenya sono stati riportati casi di PML in pazienti che sono stati precedentemente trattati con terapie immunosoppressive. Più recentemente, 3 casi confermati di PML si sono verificati con Gilenya in pazienti che non avevano ricevuto precedentemente un trattamento con natalizumab<sup>1</sup>.

Alla luce dei dati disponibili, l'EMA dispone le seguenti raccomandazioni:

- I medici devono essere allertati circa il rischio di PML con Gilenya e devono informare i pazienti e accompagnatori dei precoci segni e sintomi suggestivi di PML. I pazienti devono essere incoraggiati a richiedere consigli medici se pensano che la loro patologia stia peggiorando o se notano nuovi o inusuali sintomi.
- Prima di iniziare il trattamento con Gilenya, deve essere effettuata una Risonanza Magnetica (RMN) basale di riferimento (di norma entro 3 mesi precedenti). Durante le RMN di routine (in accordo con le raccomandazioni nazionali e locali), i medici devono prestare attenzione a lesioni suggestive di PML. La RMN può essere considerata come parte di ampliata vigilanza in pazienti considerati ad aumentato rischio di PML.
- Se c'è un sospetto di PML, la RMN deve essere effettuata immediatamente e il trattamento con fingolimod deve essere sospeso fino a che la PML non sia stata esclusa.
- La PML si può solo manifestare in presenza del JC virus. Se viene effettuato il test per gli anticorpi anti-JC virus, si deve tener conto che l'influenza di linfopenia nell'accuratezza di tale test non è stata studiata in pazienti trattati con fingolimod. I medici devono anche notare che un test degli anticorpi negativo non preclude la possibilità di un'infezione successiva di JC virus.
- Casi di carcinoma basocellulare (BCC) sono stati riportati in pazienti che ricevono fingolimod nei programmi di sperimentazione clinica e nei periodi post-marketing<sup>2</sup>. Gilenya è ora controindicato in pazienti con BCC.
- I medici devono essere vigili sulle lesioni della pelle e una valutazione clinica della pelle è raccomandata prima dell'inizio del trattamento, dopo almeno un anno e poi almeno annualmente durante il trattamento con Gilenya. I pazienti devono essere informati circa i potenziali segni comuni di BCC (noduli della pelle, macchie o ferite aperte che non guariscono nell'arco di qualche settimana) e, la necessità di chiedere un consiglio medico se si verificano. I pazienti devono essere inviati a un dermatologo se hanno lesioni suggestive di BCC.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) sarà aggiornato in linea alle raccomandazioni sopramenzionate.

---

### **Maggiori informazioni sul medicinale**

Gilenya è un medicinale usato per trattare adulti con sclerosi multipla, una patologia nella quale l'infiammazione distrugge la guaina protettiva che circonda i nervi. E' usato specificatamente in adulti affetti da sclerosi multipla remittente-ricidivante, dove i pazienti hanno un riacutizzarsi dei sintomi (ricidiva) seguito da periodi di recupero (remissione). Gilenya è usato quando la malattia non ha risposto ad almeno un altro trattamento noto come 'terapia modificante la malattia' o quando è grave e sta peggiorando rapidamente. Gilenya contiene la sostanza attiva fingolimod.

Ulteriori informazioni su Gilenya possono essere trovate sul sito ufficiale EMA ([EMA's website](#)).

### **Maggiori informazioni sulla procedura**

La revisione di Gilenya è stata condotta dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano dell'EMA (CHMP) all'interno di una procedura conosciuta come "variazione di tipo II". Durante questa valutazione, il CHMP si è avvalso della consulenza di un gruppo di esperti in neurologia.

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

---