



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26 febbraio 2016
EMA/137488/2016

EMA conferma le raccomandazioni per minimizzare il rischio di PML, un'infezione del cervello, in seguito a utilizzo di Tysabri

Più frequenti scansioni di Risonanza Magnetica (RM), devono essere considerate per i pazienti a più alto rischio.

EMA ha completato la sua revisione sul rischio conosciuto di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) con l'uso del medicinale per la sclerosi multipla Tysabri (natalizumab) e ha confermato le iniziali raccomandazioni¹ allo scopo di minimizzare il rischio.

La PML è una rara infezione del cervello causata dal virus John Cunningham (JC). Questo virus è molto comune nella popolazione generale ed è normalmente innocuo; tuttavia, può portare a PML in persone il cui sistema immunitario è indebolito. I sintomi più comuni di PML sono debolezza progressiva, difficoltà del linguaggio e della comunicazione, disturbi visivi, e, talvolta, cambiamenti di umore o di comportamento. La PML è una condizione molto grave che può esitare in grave disabilità o morte.

Studi recenti suggeriscono che la diagnosi precoce e il trattamento della PML quando la malattia è asintomatica (essa è ancora nelle fasi iniziali e non mostra sintomi) possono migliorare la prognosi dei pazienti. Casi asintomatici di PML possono essere rilevati con la Risonanza Magnetica (RM) e gli esperti del settore della risonanza magnetica e sclerosi multipla concordano sul fatto che i protocolli di RM semplificati (atti a consentire procedure più brevi, e anche limitare il carico per i pazienti sottoposti a scansioni) consentono l'identificazione delle lesioni PML. Tutti i pazienti che assumono Tysabri devono essere sottoposti a scansioni complete di RM, almeno una volta all'anno, ma sulla base dei nuovi dati, EMA ora raccomanda che per i pazienti a più alto rischio di PML, devono essere considerate scansioni più frequenti di RM (ad esempio ogni 3 o 6 mesi) eseguite utilizzando protocolli semplificati. Se si scoprono lesioni suggestive di PML, il protocollo RM deve essere esteso per includere 'sequenze T1 pesate mediante RM e potenziate con mezzo di contrasto', e deve essere considerato il test del liquido spinale per la presenza del virus JC.

Nuovi dati provenienti da ampi studi clinici suggeriscono anche che, nei pazienti che non sono stati trattati con immunosoppressori (farmaci che riducono l'attività del Sistema Immunitario) prima di iniziare Tysabri, il livello nel sangue di anticorpi contro il virus JC ('indice anticorpale') è correlato con il livello di rischio per la PML. Alla luce delle nuove evidenze, i pazienti sono considerati a più alto rischio di sviluppare PML se:

- sono risultati positivi per il virus JC, e

¹ Raccomandazioni PRAC emesse in data 11 febbraio 2016

- sono stati trattati con Tysabri per più di 2 anni, e
- o hanno utilizzato un immunosoppressore prima di iniziare Tysabri, o non hanno utilizzato immunosoppressori e hanno un alto indice anticorpale di JC virus.

In questi pazienti, il trattamento con Tysabri deve essere continuato solo se i benefici superano i rischi.

Se si sospetta una PML in qualsiasi momento, il trattamento con Tysabri deve essere sospeso fino a quando la PML sia stata esclusa.

Le raccomandazioni di EMA si basano su un primo esame del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC). Le raccomandazioni del PRAC sono state inviate al Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP), che ora li ha confermati e ha emesso il suo parere definitivo. Il parere del CHMP sarà ora inviato alla Commissione Europea per una decisione giuridicamente vincolante valida in tutta l'UE.

Informazioni per i pazienti

- La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, una grave infezione del cervello) è conosciuta per essere un rischio raro per i pazienti affetti da sclerosi multipla in trattamento con Tysabri. Le nuove raccomandazioni che sono state emesse, possono facilitare la diagnosi precoce di PML e migliorare i risultati dei pazienti.
- Il rischio di PML dipende da diversi fattori, ad esempio se avete anticorpi contro il virus JC nel sangue (un segno che siete stati esposti al virus che causa la PML) e quale sia il loro livello, per quanto tempo siete stati in trattamento con Tysabri, e se siete stati trattati o meno con farmaci che deprimono il sistema immunitario prima di iniziare Tysabri. Considerando questi fattori, il vostro medico sarà in grado di consigliarvi riguardo il rischio di sviluppare PML.
- Prima di iniziare il trattamento con Tysabri, e poi regolarmente durante il trattamento, il vostro medico vi farà fare gli esami del sangue per misurare il livello di anticorpi per il virus JC e la risonanza magnetica per monitorare la vostra condizione. Il medico verificherà anche la presenza di segni e sintomi indicativi di PML. Questi test possono essere fatti più spesso se siete considerati ad alto rischio di PML.
- Se si sospetta una PML, il medico interromperà il trattamento con Tysabri fino a che la PML possa essere esclusa.
- I sintomi della PML possono essere simili a quelli di un attacco di sclerosi multipla, e includono debolezza progressiva, difficoltà del linguaggio e della comunicazione, problemi di visione, e, talvolta, cambiamenti di umore o di comportamento. Se ritenete che la vostra malattia stia peggiorando, o se notate qualsiasi sintomo nuovo o inusuale durante l'utilizzo di Tysabri e per 6 mesi dopo l'interruzione del Tysabri, rivolgetevi al vostro medico il più presto possibile.
- Maggiori informazioni sul rischio di PML con Tysabri sono incluse nella Scheda di Allerta per il paziente che vi è stato dato dal vostro medico. È importante leggere questa scheda con attenzione. Tenete questa scheda con voi e assicuratevi che il vostro partner o assistente sia a conoscenza del suo contenuto.
- Se avete domande o dubbi, rivolgetevi al vostro medico, infermiere o farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

I fattori di rischio noti per lo sviluppo di PML in pazienti trattati con Tysabri sono la presenza di anticorpi contro il virus JC, il trattamento con Tysabri per più di due anni, e l'uso precedente di immunosoppressori. I dati raccolti da ampi studi clinici suggeriscono che, nei pazienti senza precedente uso di immunosoppressori, il livello di risposta anticorpale anti-JC virus (indice) sia correlato con il livello di rischio per la PML. Sulla base di questi dati, sono disponibili le stime di rischio per PML² aggiornate per i pazienti positivi agli anticorpi anti-JC virus trattati con Tysabri, come indicato nella tabella 1 qui di seguito:

Tabella 1: stime di rischio per la PML per 1.000 pazienti, in pazienti positivi agli anticorpi anti-JC virus*

Durata del trattamento con Tysabri	Nessun precedente uso di immunosoppressori				Precedente uso di immunosoppressori
	Nessun indice	Indice ≤ 0.9	Indice tra 0.9 e 1.5	Indice ≥ 1.5	
1-12 mesi	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3
13-24 mesi	0.6	0.1	0.3	0.9	0.4
25-36 mesi	2	0.2	0.8	3	4
37-48 mesi	4	0.4	2	7	8
49-60 mesi	5	0.5	2	8	8
61-72 mesi	6	0.6	3	10	6

* da Linea guida per la gestione del Tysabri e informazioni per i medici

Le stime del rischio aggiornate sopra riportate dimostrano che il rischio di sviluppare la PML è piccolo, e inferiore a quello precedentemente stimato, a valori di indice di anticorpi uguale 0,9 o meno, e aumentano sostanzialmente nei pazienti con valori di indice uguale o superiore a 1,5 che sono stati trattati con Tysabri per più di 2 anni. Nei pazienti che sono risultati negativi per gli anticorpi anti-JC virus, la stima del rischio di PML rimane invariata a 0,1 per 1.000 pazienti.

Informazioni più dettagliate sulla stratificazione del rischio, la diagnosi e il trattamento della PML saranno incluse nella Linea guida per la gestione del Tysabri e informazioni per i medici.

Gli operatori sanitari devono seguire queste raccomandazioni:

- Prima di iniziare il trattamento con Tysabri, i pazienti e i loro assistenti devono essere informati circa il rischio di PML. I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi al medico se pensano che la loro malattia stia peggiorando, o se notano sintomi nuovi o inusuali.
- Prima di iniziare il trattamento, deve essere disponibile una RM basale (di solito entro 3 mesi) come riferimento, e un test basale degli anticorpi anti-JCV deve essere effettuato per sostenere la stratificazione del rischio di PML

² Le stime di rischio per la PML sono state ottenute usando il metodo delle tavole di sopravvivenza sulla base dei dati ottenuti nella coorte riunita di 21.696 pazienti che hanno partecipato agli studi clinici denominati rispettivamente: STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, and STRATA. Un'ulteriore stratificazione del rischio di PML rispetto all'indice degli anticorpi contro il virus JC per i pazienti che non avevano usato precedentemente immunosoppressori è stata ottenuta combinando il rischio totale per anno con la distribuzione dell'indice anticorpale.

- Durante il trattamento con Tysabri, i pazienti devono essere monitorati ad intervalli regolari per segni e sintomi di una nuova disfunzione neurologica, e almeno una volta all'anno deve essere eseguita una risonanza magnetica cerebrale completa per tutta la durata del trattamento.
- Per i pazienti ad alto rischio di PML, devono essere considerate risonanze magnetiche più frequenti (ad esempio ogni 3-6 mesi) con un protocollo abbreviato (ad esempio FLAIR, T2-pesato e DW imaging). Una diagnosi precoce di PML in pazienti asintomatici è associata a prognosi migliori di PML.
- La PML deve essere considerata nella diagnosi differenziale di ogni paziente con sintomi neurologici e/o nuove lesioni cerebrali alla risonanza magnetica. Sono stati riportati casi asintomatici di PML la cui diagnosi si è basata sulla risonanza magnetica e la positività per DNA del virus JC nel liquido cerebrospinale.
- Se si sospetta una PML, il protocollo di RM deve essere esteso per includere sequenze T1 pesate mediante RM potenziate con mezzo di contrasto e deve essere considerato il test del liquido cerebrospinale per la presenza di DNA del virus JC utilizzando PCR ultrasensibile.
- Se si sospetta una PML in qualsiasi momento, il trattamento con Tysabri deve essere sospeso fino a quando la PML non sia stata esclusa.
- Il test degli anticorpi Anti-JC virus deve essere effettuato ogni 6 mesi nei pazienti anticorpo-negativi. I pazienti che hanno bassi valori di indice e senza storia di precedente uso di immunosoppressori devono essere testati ogni 6 mesi una volta che raggiungono i 2 anni di trattamento.
- Dopo 2 anni di trattamento, i pazienti devono essere informati di nuovo sul rischio di PML con Tysabri
- I pazienti e i loro assistenti devono essere avvisati di continuare ad essere vigili circa il rischio di PML fino a 6 mesi dopo l'interruzione del Tysabri

Maggiori informazioni sul medicinale

Tysabri è un medicinale utilizzato per trattare pazienti adulti con sclerosi multipla (SM) altamente attiva, una patologia del sistema nervoso centrale in cui l'infiammazione distrugge la guaina protettiva delle cellule nervose. Tysabri è utilizzato nella forma di SM nota come "remittente-ricidivante" in cui il paziente presenta ricadute (recidive) intervallate da periodi di assenza dei sintomi (remissioni). E' impiegato quando la patologia non ha risposto al trattamento con interferon beta o con glatiramer acetato (altri tipi di medicinali utilizzati nella SM) o quando è grave e peggiora rapidamente.

La sostanza attiva contenuta nel Tysabri, natalizumab, è un anticorpo monoclonale (un tipo di proteina) che è stato formulato per riconoscere e attaccare una parte specifica di una proteina denominata "integrina $\alpha 4\beta 1$ ". Questa proteina si trova sulla superficie di molti leucociti (i globuli bianchi del sangue che sono coinvolti nel processo infiammatorio). Attraverso il blocco dell'integrina, natalizumab blocca il passaggio dei leucociti dal sangue al tessuto nervoso, riducendo l'infiammazione e il danno nervoso alla base della SM.

Tysabri è stato autorizzato nell'Unione Europea a Giugno del 2006.

Maggiori informazioni sulla procedura.

La revisione del Tysabri è iniziata il 7 maggio 2015 su richiesta della Commissione Europea sulla base dell'Articolo 20 del Regolamento Comunitario N. 726/2004.

La revisione è stata effettuata prima dal Comitato di valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC), responsabile della valutazione delle questioni di sicurezza relative ai medicinali per uso umano, il quale ha emesso una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state poi inviate al Comitato per i Prodotti Medicinali per uso umano (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP), responsabile delle problematiche relative ai medicinali per uso umano che ha adottato l'opinione finale dell'Agenzia.

L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea che emetterà una decisione finale giuridicamente vincolante da applicare a tempo debito a tutti gli Stati Membri dell'EU.