



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25/04/2016
EMA/266665/2016

L'EMA conferma le raccomandazioni per ridurre al minimo il rischio di PML, un'infezione cerebrale, associato all'uso di Tysabri

Per i pazienti a più alto rischio è necessario prendere in considerazione risonanze magnetiche più frequenti

Il 25 febbraio 2016, l'EMA ha concluso l'esame sul rischio noto di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associato all'uso del farmaco Tysabri (natalizumab) per il trattamento della sclerosi multipla e ha confermato le raccomandazioni iniziali¹ volte a ridurre al minimo tale rischio.

La PML è una rara infezione cerebrale causata dal virus noto come il virus di John Cunningham (JC). Si tratta di un virus molto comune nella popolazione generale e normalmente è innocuo; tuttavia, può provocare la PML in soggetti dal sistema immunitario indebolito. I sintomi più comuni della PML sono debolezza progressiva, difficoltà del linguaggio e della comunicazione, disturbi visivi e, talvolta, cambiamenti d'umore o di comportamento. La PML è una condizione molto grave che può provocare grave disabilità o causare la morte.

Recenti studi suggeriscono che la diagnosi precoce e il trattamento della PML quando la malattia è asintomatica (ossia quando è ancora nelle fasi iniziali e non mostra sintomi) possono migliorare l'esito terapeutico dei pazienti. Casi asintomatici di PML possono essere rilevati con la risonanza magnetica; gli esperti nel campo della risonanza magnetica e della sclerosi multipla concordano sul fatto che i protocolli semplificati per la risonanza magnetica (che consentono procedure più brevi e limitano anche il carico per i pazienti sottoposti alle scansioni) consentono di individuare le lesioni da PML. Tutti i pazienti trattati con Tysabri devono sottoporsi a risonanze magnetiche complete almeno una volta all'anno, ma sulla base dei nuovi dati l'EMA ha raccomandato che per i pazienti a più alto rischio di PML devono essere considerate risonanze magnetiche più frequenti (per esempio una ogni 3 o 6 mesi) effettuate utilizzando protocolli semplificati. Se vengono scoperte lesioni indicative della presenza di PML, il protocollo per la risonanza magnetica deve essere esteso per includere "risonanza magnetica con mezzi di contrasto T1-pesato", e deve essere considerato il test del liquido spinale per la presenza del virus JC.

Nuovi dati provenienti da ampi studi clinici suggeriscono inoltre che, nei pazienti non trattati con immunosoppressori (farmaci che riducono l'attività del sistema immunitario) prima del trattamento con Tysabri, il livello di anticorpi anti-JCV nel sangue ("indice anticorpale") è correlato al livello di rischio

¹ [Le raccomandazioni del PRAC](#) pubblicate in data 11 febbraio 2016.



per la PML. Alla luce delle nuove evidenze, sono considerati a più alto rischio di sviluppare la PML se i pazienti:

- sono risultati positivi al virus JC e
- sono stati trattati con Tysabri per più di 2 anni, e
- hanno usato un immunosoppressore prima di iniziare il trattamento con Tysabri o non hanno usato immunosoppressori e hanno un alto indice anticorpale del virus JC.

In questi pazienti, il trattamento con Tysabri non deve essere sospeso solo se i benefici sono superiori ai rischi.

Se in qualsiasi momento si presume la presenza della PML, il trattamento con Tysabri deve essere sospeso fino a quando non sia stata esclusa la presenza di PML.

Le raccomandazioni dell'EMA si basano su un esame iniziale del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA. Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), che le ha confermate e ha adottato il parere definitivo dell'Agenzia. Il parere del CHMP è stato trasmesso in seguito alla Commissione europea, che ha emesso una decisione giuridicamente vincolante valida in tutta l'UE.

Informazioni per i pazienti

- La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, una grave infezione cerebrale) è nota per essere un rischio raro con il medicinale Tysabri usato per il trattamento della sclerosi multipla. Le nuove raccomandazioni che sono state formulate possono favorire la diagnosi precoce della PML e migliorare gli esiti terapeutici dei pazienti.
- Il rischio di PML dipende da diversi fattori, come per esempio l'eventuale presenza di anticorpi anti-JCV nel sangue (un segnale di esposizione al virus che causa la PML) e il loro livello, la durata del trattamento con Tysabri, e l'eventuale trattamento con farmaci che riducono l'attività del sistema immunitario cui il paziente è stato sottoposto prima di iniziare il trattamento con Tysabri. Alla luce di questi fattori, il vostro medico vi informerà riguardo al rischio di sviluppare la PML.
- Prima di iniziare il trattamento con Tysabri e periodicamente durante il trattamento, il vostro medico effettuerà esami del sangue per misurare il livello di anticorpi anti-JCV e la risonanza magnetica per monitorare la vostra condizione. Il vostro medico verificherà inoltre la presenza di segni e sintomi indicativi della presenza di PML. Questi esami possono essere effettuati con maggiore frequenza se siete considerati a più alto rischio di PML.
- Nel caso in cui si sospetti la PML, il vostro medico interromperà il trattamento con Tysabri fino a quando non sia stata esclusa la presenza di PML.
- 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 visivi, e talvolta cambiamenti di umore e 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 i 6 mesi successivi all'interruzione del trattamento con Tysabri, rivolgetevi al vostro medico il più presto possibile.
- Maggiori informazioni sul rischio di PML associato all'assunzione di Tysabri sono incluse nella scheda di allerta per il paziente che vi è stata data dal vostro medico. È importante leggere attentamente questa scheda. Tenete questa scheda a portata di mano e assicuratevi che il vostro partner o assistente sia a conoscenza del suo contenuto.

- Se avete dubbi o domande, rivolgetevi al vostro medico, infermiere o farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

I fattori di rischio noti per lo sviluppo della PML in pazienti trattati con Tysabri sono la presenza di anticorpi anti-JCV, 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-JCV (indice) si riferisce al livello di rischio per la PML. Sulla base di questi dati, sono disponibili le stime di rischio di PML² aggiornate per i pazienti positivi agli anticorpi anti-JCV trattati con Tysabri, come indicato nella Tabella 1 di seguito:

Tabella 1: stime di rischio per la PML per 1 000 pazienti in pazienti positivi agli anticorpi anti-JCV*

Durata dell'uso di Tysabri	Nessun precedente uso di immunosoppressori				Precedente uso di immunosoppressori
	Nessun valore dell'indice	Indice pari o inferiore a 0,9	Indice compreso tra 0,9 e 1,5	Indice superiore a 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

*Dati tratti da Informazioni per il medico e linee guida per il trattamento con Tysabri.

Le stime del rischio aggiornate sopra riportate mostrano che il rischio di sviluppare la PML è esiguo e inferiore a quello precedentemente stimato, a valori di indice di anticorpi pari o inferiori a 0,9, e aumentano sostanzialmente nei pazienti con valori di indice pari o superiori a 1,5 che sono stati trattati con Tysabri per oltre 2 anni. Nei pazienti che sono risultati negativi agli anticorpi anti-JCV, 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 nelle Informazioni per il medico e linee guida per il trattamento con Tysabri.

Gli operatori sanitari devono seguire queste raccomandazioni:

- prima di iniziare il trattamento con Tysabri, i pazienti e gli assistenti devono essere informati sul rischio di PML. Ai pazienti deve essere suggerito di consultare il medico se ritengono che la loro malattia stia peggiorando o se notano sintomi nuovi o inusuali;

² Le stime di rischio per la PML sono state ottenute usando il metodo della tavola di sopravvivenza basato sulla coorte raggruppata di 21 696 pazienti che hanno partecipato agli studi clinici STRATIFY-2, TOP, TYGRIS e STRATA. Un'ulteriore stratificazione del rischio di PML mediante l'indice degli anticorpi anti-JCV per i pazienti che non avevano usato precedentemente immunosoppressori è stata ottenuta combinando il rischio totale per un anno con la distribuzione dell'indice anticorpale.

- prima di iniziare il trattamento, deve essere disponibile una risonanza magnetica 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;
- durante il trattamento con Tysabri, i pazienti devono essere monitorati a intervalli regolari per rilevare eventuali segni e sintomi di una nuova disfunzione neurologica, e una risonanza magnetica cerebrale completa deve essere eseguita almeno una volta all'anno per la durata del trattamento;
- per i pazienti a più alto rischio di PML, devono essere considerate risonanze magnetiche più frequenti (ad esempio una ogni 3-6 mesi) usando un protocollo abbreviato (ad esempio FLAIR, sequenza T2-pesata e imaging di diffusione), poiché la diagnosi precoce di PML nei pazienti asintomatici è associata a migliori esiti terapeutici di PML;
- la PML deve essere considerata nella diagnosi differenziale di ogni paziente che presenta sintomi neurologici e/o nuove lesioni cerebrali con la risonanza magnetica. Sono stati riportati casi di PML asintomatica basati sulla risonanza magnetica e sulla positività per DNA del virus JC nel liquido cerebrospinale (LCS);
- nel caso in cui si sospetti la PML, il protocollo per la risonanza magnetica deve essere esteso per includere sequenze T1-pesate mediante risonanza magnetica e potenziate con mezzo di contrasto, e deve essere considerato il test dell'LCS per la presenza di DNA del virus JC utilizzando la PCR ultrasensibile;
- se in qualsiasi momento si presume la presenza della PML, il trattamento con Tysabri deve essere sospeso fino a quando non sia stata esclusa la presenza di PML;
- il test degli anticorpi anti-JCV deve essere effettuato ogni 6 mesi nei pazienti con anticorpi negativi; anche i pazienti che presentano bassi valori di indice e non sono stati sottoposti in precedenza a un trattamento con immunosoppressori devono effettuare un test ogni 6 mesi una volta raggiunti i 2 anni di trattamento;
- dopo 2 anni di trattamento, i pazienti devono essere nuovamente informati sul rischio di PML associato a Tysabri;
- i pazienti e il personale assistenziale devono essere invitati a rimanere vigili circa il rischio di PML per i 6 mesi successivi all'interruzione di Tysabri.

Ulteriori informazioni sul medicinale

Tysabri è un farmaco indicato per il trattamento di adulti affetti da sclerosi multipla (SM) altamente attiva, una malattia che colpisce i nervi in cui un'inflammatione distrugge la guaina protettiva che riveste le cellule nervose. Tysabri è utilizzato nella forma di SM denominata "recidivante-remittente", quando il paziente ha attacchi (recidive) tra periodi senza sintomi (remissioni). Viene impiegato quando la malattia non ha risposto al trattamento con un interferone beta o un glatiramer acetato (altri tipi di medicinali usati nella SM), oppure quando è grave e peggiora rapidamente.

Il principio attivo di 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 $\alpha\beta 1$ ". Questa proteina è reperibile sulla superficie della maggior parte dei leucociti (i globuli bianchi presenti nel sangue che sono coinvolti nel processo infiammatorio). Legandosi all'integrina, natalizumab blocca

il passaggio dei leucociti dal sangue al cervello, riducendo pertanto l'infiammazione e i danni neurologici causati dalla SM.

Tysabri è stato autorizzato nell'Unione europea nel giugno 2006.

Informazioni aggiuntive sulla procedura

L'esame di Tysabri è stato avviato il 7 maggio 2015 su richiesta della Commissione europea, ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.

L'esame è stato condotto inizialmente dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione degli aspetti concernenti la sicurezza dei medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile di tutte le questioni legate ai medicinali per uso umano, il quale ha adottato il parere definitivo dell'Agenzia.

Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che ha pubblicato una decisione finale giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE il 25/04/2016.

Per contattare il nostro addetto stampa

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu