

**TYSABRI (natalizumab) e leucoencefalopatia multifocale progressiva
(PML)**

Agosto 2008

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

- A fine luglio 2008 sono stati segnalati in Europa due casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) in pazienti con sclerosi multipla (SM) in trattamento con natalizumab (TYSABRI), nella fase post-marketing.
- In entrambi i casi TYSABRI era stato somministrato in monoterapia rispettivamente per circa 17 e 14 mesi.
- L'attento monitoraggio clinico da parte dei medici prescrittori rivolto alla possibilità di insorgenza di PML con TYSABRI ha avuto un ruolo fondamentale nell'identificazione dei due casi.
- Questi casi sottolineano ai medici quanto sia importante:
 - monitorare costantemente i pazienti nel corso di tutto il trattamento con TYSABRI;
 - sospendere immediatamente la somministrazione di TYSABRI in caso di sospetta PML, ed eseguire una valutazione diagnostica appropriata, comprendente la Risonanza Magnetica (RM) e l'esame del liquor.
- Il contenuto di questa lettera è stato concordato con le Autorità Regolatorie Europee e con l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Ulteriori informazioni sugli aspetti di sicurezza

La PML è una malattia progressiva subacuta del sistema nervoso centrale, causata dalla riattivazione del virus JC prevalentemente in pazienti immunocompromessi. La PML di solito esita in grave invalidità o morte.

Vi sono stati complessivamente quattro casi di PML in pazienti con sclerosi multipla in terapia con TYSABRI.

Due casi sono stati osservati in pazienti in trattamento con TYSABRI in associazione con interferone beta nell'ambito degli studi clinici pre-registrativi. Uno di questi due casi ha avuto esito fatale. Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) la terapia in associazione è controindicata.

I due casi segnalati a fine luglio 2008 sono stati osservati nella fase post-marketing; TYSABRI era stato somministrato in monoterapia per circa 17 e 14 mesi. In entrambi i casi la diagnosi è stata confermata sulla base di segni e sintomi clinici, della RM e della rilevazione del DNA del virus JC nel liquido cerebrospinale (LCS). Entrambi i pazienti sono stati sottoposti a plasmaferesi per eliminare TYSABRI dal circolo ematico e sono attentamente seguiti.

Questi casi sottolineano la necessità di esercitare attenzione clinica nella gestione dei pazienti trattati con TYSABRI.

Alla data di luglio 2008, in tutto il mondo sono in trattamento con TYSABRI circa 31.800 pazienti affetti da SM. Considerando tutti i pazienti in trattamento con TYSABRI, ovvero quelli trattati sia nell'ambito di studi clinici sia nella fase post-marketing, circa 13.900 pazienti hanno ricevuto almeno un anno di terapia con TYSABRI e circa 6.600 hanno effettuato la terapia per 18 mesi o più. Il rischio assoluto di sviluppare una PML nei pazienti trattati con TYSABRI non può essere stimato con precisione.

Raccomandazioni per i Medici

Se un paziente sviluppa PML, il trattamento con TYSABRI deve essere sospeso definitivamente.

- TYSABRI deve essere prescritto in stretta conformità con quanto riportato dall'RCP e seguendo le “Informazioni per il medico e linee guida per il trattamento della sclerosi multipla nei pazienti sottoposti a terapia con TYSABRI”.
- Prima di iniziare la terapia con TYSABRI, deve essere disponibile una RM recente. I pazienti devono essere controllati ad intervalli regolari per poter identificare segni o sintomi neurologici, nuovi o peggiorativi, che possano indicare l'insorgenza di PML. Se compaiono nuovi sintomi neurologici, è necessario sospendere il trattamento fino a quando non sia stata esclusa la presenza di PML.
- Il medico deve valutare il paziente per determinare se i sintomi siano indicativi di una disfunzione neurologica ed eventualmente se questi siano tipici della SM oppure se facciano sospettare la presenza di PML. Nel caso di sospetta PML, o in caso di dubbio, si deve sospendere il trattamento con TYSABRI e considerare un'ulteriore valutazione, che può comprendere una RM, un esame del liquor per la ricerca del DNA del virus JC e la ripetizione della valutazione neurologica. Solo dopo che il medico abbia escluso la presenza di PML la somministrazione di TYSABRI potrà essere ripresa.
- Tysabri è controindicato nei pazienti che presentano un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, fra cui i pazienti immunocompromessi (inclusi quelli in trattamento con immunosoppressori o immunocompromessi da terapie precedenti, ad esempio con mitoxantrone o ciclofosfamide).

Ulteriori informazioni riguardanti la gestione dei pazienti in trattamento con TYSABRI sono disponibili nell'opuscolo “Informazioni per il medico e linee guida per il trattamento della sclerosi multipla nei pazienti sottoposti a terapia con TYSABRI”.

**L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle loro reali condizioni di impiego.
Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.**