

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE
AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA
DEL FARMACO (AIFA)**

**Aggiornamento sull'associazione fra natalizumab (TYSABRI) e
leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)**

Febbraio 2010

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

In breve

Al 20 gennaio 2010, fra i pazienti con sclerosi multipla (SM) in trattamento con natalizumab (TYSABRI) sono stati segnalati 31 casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) su circa 66.000 soggetti esposti.

Il rischio di sviluppare PML sembra aumentare proporzionalmente alla durata del trattamento. Ventitré dei 31 casi confermati segnalati fino a questa data si sono verificati in pazienti esposti a TYSABRI per due anni o più. Non è attualmente noto quale sia il rischio di sviluppare PML una volta superati i tre anni di trattamento.

I casi osservati mettono in evidenza l'importanza di:

- informare i pazienti circa il rischio di PML tramite un modulo informativo di avvio/prosecuzione del trattamento
- rivalutare attentamente dopo due anni i benefici ed i rischi del trattamento insieme al paziente
- eseguire una risonanza magnetica (RM) nei tre mesi precedenti l'inizio del trattamento con TYSABRI e ripeterla ogni anno per tenere aggiornato il riferimento
- esercitare una continua vigilanza clinica
- interrompere tempestivamente la somministrazione di TYSABRI in caso di sospetta PML effettuando una valutazione appropriata, comprendente una risonanza magnetica (RM) standardizzata ed una puntura lombare
- trattare i pazienti preferibilmente nell'ambito di registri nazionali o studi post-marketing

Ulteriori informazioni sugli aspetti di sicurezza

La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) è una rara malattia demielinizzante a decorso progressivo, che colpisce il sistema nervoso centrale e porta solitamente alla morte o a grave disabilità. La PML è causata dall'attivazione del virus JC, un poliomavirus che è presente in forma latente nella maggioranza degli adulti sani. Il virus JC rimane solitamente latente provocando l'insorgenza di PML solo nei pazienti immunocompromessi. I fattori che contribuiscono all'attivazione dell'infezione latente non sono ancora interamente compresi.

L'incidenza di PML sembra aumentare in relazione alla durata del trattamento con TYSABRI ed in particolare dopo due anni. Nei casi di PML osservati finora, l'esposizione è stata pari

all'incirca a 12-44 dosi e la maggioranza dei casi si è verificata in pazienti trattati per più di due anni.

Ulteriori informazioni sulle raccomandazioni per i Medici

Se un paziente sviluppa PML, il trattamento con TYSABRI va interrotto definitivamente.

TYSABRI deve essere prescritto in stretta conformità con quanto riportato nell'RCP e seguendo le Informazioni e le linee guida destinate ai medici.

I pazienti devono essere esaminati ad intervalli regolari per poter identificare segni o sintomi neurologici nuovi o peggiorativi che possano suggerire una PML (come compromissione delle funzioni cognitive, disturbi della vista, emiparesi, alterazioni dello stato mentale o del comportamento). In caso si sospetti una PML, la somministrazione va sospesa finché non sia stata esclusa la presenza di PML.

Il medico dovrà esaminare il paziente per determinare se i sintomi possano essere indicativi di alterazioni neurologiche e, in caso affermativo, se tali sintomi rappresentano un possibile segno di PML. Se sussiste qualsiasi dubbio, vanno presi in considerazione altri esami, fra cui la risonanza magnetica (RM), preferibilmente con mezzo di contrasto, l'analisi del liquido cerebrospinale (LCS) per la ricerca del DNA del virus JC e la ripetizione dell'esame neurologico.

Dopo che è stata effettuata la diagnosi di PML, per ridurre più velocemente i livelli di TYSABRI sono stati spesso usati plasmaferesi/immunoassorbimento (PLEX/IA). Non è noto quale sia l'impatto della plasmaferesi sul ripristino della capacità di migrazione dei linfociti, né quale sia la sua reale utilità clinica.

L'uso di PLEX/IA accelera l'insorgenza della sindrome IRIS (sindrome infiammatoria da immunoricostituzione) nei giorni o settimane successivi. La sindrome IRIS rappresenta probabilmente un'aumentata clearance virale da parte del sistema immunitario e può portare ad una grave patologia. Deve perciò essere condotto un attento monitoraggio per individuare l'insorgenza di IRIS, nonché un adeguato trattamento dell'infiammazione associata mentre il paziente si riprende dalla PML.

Ai primi segni di IRIS si può iniziare il trattamento con una dose elevata di steroidi sistemici. I pazienti che presentano segni e sintomi che possono suggerire una IRIS dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio in terapia intensiva. Per il momento non si raccomanda il trattamento profilattico a base di steroidi, non essendo noto se l'uso profilattico degli steroidi possa interferire con l'eliminazione del virus JC dalle lesioni della PML e avere perciò un effetto negativo sulla guarigione dalla PML. Saranno disponibili maggiori informazioni nelle Informazioni e linee guida aggiornate, destinate ai medici.

I pazienti devono anche essere avvisati di informare il loro coniuge o coloro che li assistono circa il trattamento a cui sono sottoposti, poiché questi potrebbero notare dei sintomi di cui il paziente non si rende conto.

Il contenuto di questa lettera è stato concordato con le Autorità Regolatorie Europee.

Richiesta di segnalazioni

Si ricorda che qualsiasi sospetta reazione avversa che si manifesti in seguito all'uso di TYSABRI deve essere segnalata; TYSABRI, infatti, fa parte dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo per cui è richiesta la segnalazione non solo delle reazioni avverse gravi e/o inattese, ma anche di quelle non gravi attese. Inoltre, essendo TYSABRI inserito anche nel Registro AIFA dei farmaci neurologici sottoposti a monitoraggio, si ricorda che è necessario che l'operatore sanitario, una volta compilato il questionario sulle reazioni avverse

contenuto in tale Registro, consegni anche la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa al responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza, affinché questi possa provvedere al suo inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle sospette 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.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.