

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

11 Marzo 2016

**Natalizumab (TYSABRI):
aggiornamento sulle misure di minimizzazione del rischio di PML**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

In accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco, Biogen desidera ricordarle le misure fondamentali per la minimizzazione del rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) nei pazienti sottoposti a terapia con TYSABRI e informarla di alcune nuove importanti misure che possono contribuire ad una identificazione più precoce della PML con l'obiettivo di migliorare ulteriormente gli esiti in quei pazienti che la sviluppano.

Riassunto

- **Recenti analisi indicano che:**
 - **Una identificazione precoce della PML è associata ad esiti migliori e**
 - **Una PML clinicamente asintomatica alla diagnosi può presentarsi come malattia unilobare alla risonanza magnetica, più spesso rispetto a una PML sintomatica, con tassi di sopravvivenza più elevati e migliori esiti clinici.**
- **esami di RM più frequenti (ad es. ogni 3-6 mesi) usando un protocollo abbreviato di RM (FLAIR, T2-pesata e RM di diffusione) devono essere presi in considerazione per i pazienti a maggior rischio di PML.**
- **Nei pazienti che non sono stati sottoposti a precedente terapia immunosoppressiva e che risultano positivi per gli anticorpi anti-JCV, il livello di risposta anticorpale anti-JCV (index) è associato al livello di rischio di PML.**
 - **In base a recenti evidenze, il rischio di PML è basso per valori dell'index $\leq 0,9$ e aumenta considerevolmente a valori al di sopra di 1,5 in pazienti che hanno ricevuto il trattamento con TYSABRI per oltre 2 anni.**
- **Tra i pazienti a maggior rischio di PML, sono compresi quelli che:**
 - **Risultano positivi per gli anticorpi anti-JCV, hanno ricevuto il trattamento con Tysabri per oltre 2 anni e hanno ricevuto precedentemente una terapia immunosoppressiva, oppure**

- **Presentano un livello elevato di risposta anticorpale anti-JCV (index), hanno ricevuto il trattamento con TYSABRI per oltre 2 anni e non hanno ricevuto precedentemente una terapia immunosoppressiva.**
- **I pazienti con bassi valori di risposta anticorpale anti-JCV (index) e che non hanno ricevuto precedentemente una terapia immunosoppressiva devono essere nuovamente sottoposti agli esami ogni 6 mesi una volta raggiunto il limite temporale di 2 anni di terapia.**

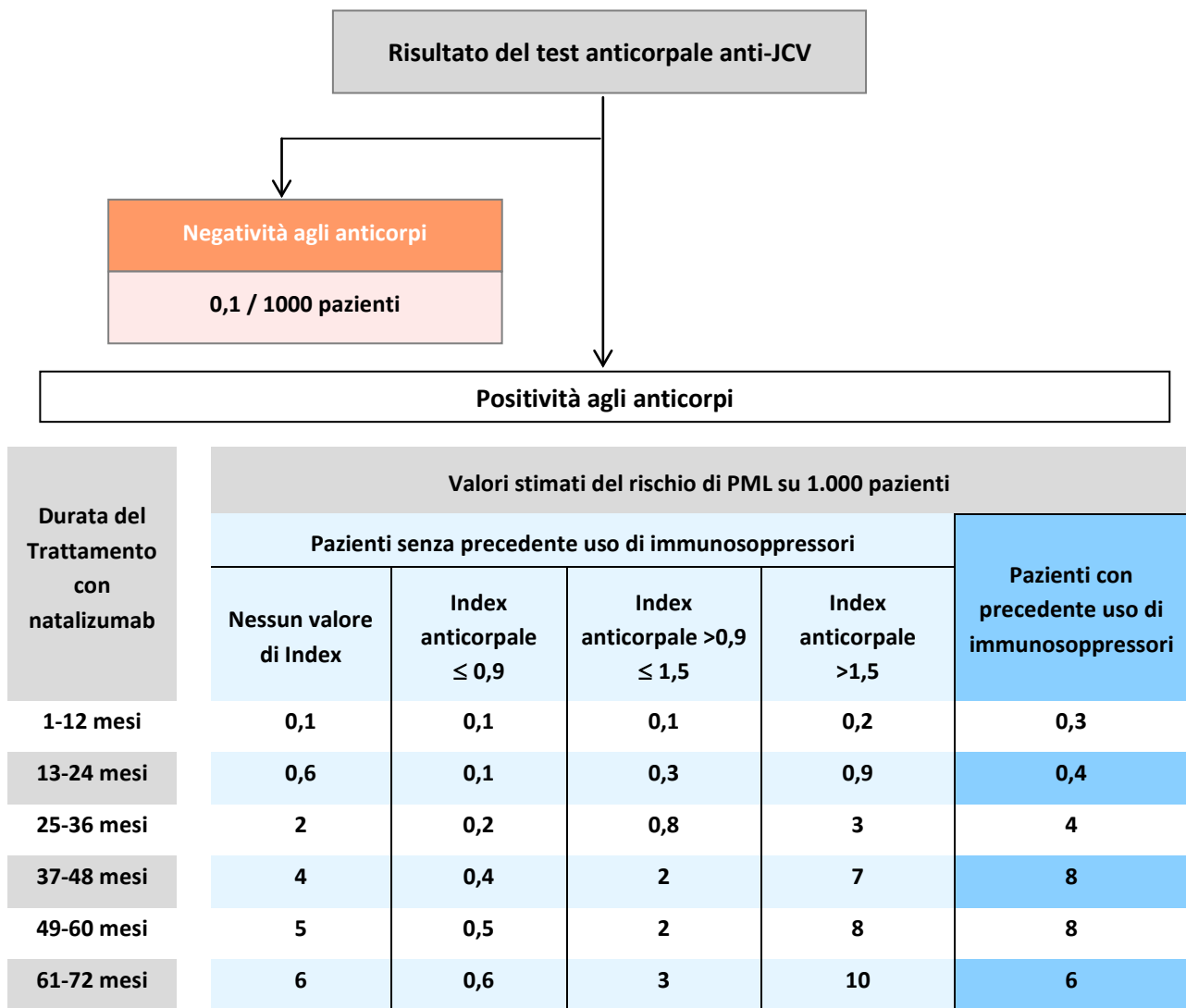
Ulteriori raccomandazioni dettagliate saranno fornite nel materiale educativo, attualmente in fase di preparazione, che verrà distribuito separatamente. Per una sintesi, vedere l'Allegato 1.

Informazioni di base sulla sicurezza

È già noto che il rischio di PML nei pazienti in terapia con TYSABRI è maggiore nei pazienti sieropositivi agli anticorpi anti-JCV precedentemente esposti a terapia immunosoppressiva e con prolungata esposizione a TYSABRI (specialmente dopo 2 anni).

Sono disponibili stime aggiornate del rischio di PML nei pazienti in terapia con TYSABRI in base a numerosi e ampi studi clinici (vedere sotto). Per quanto riguarda i pazienti in cui non è stato precedentemente usato alcun immunosoppressore, la tabella ora comprende le informazioni relative all'associazione tra la risposta anticorpale anti-JCV (index) e il rischio di sviluppare la PML.

Figura 1: Stime aggiornate del rischio di PML nei pazienti in terapia con Tysabri



Le stime del rischio di PML nei pazienti positivi per gli anticorpi anti-JCV sono state ricavate con il metodo delle tavole di sopravvivenza sulla base di una 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 per intervallo dell'index anticorpale anti-JCV per i pazienti non precedentemente sottoposti a immunosoppressori è stata ricavata combinando il rischio annuale complessivo con la distribuzione dell'index anticorpale. Il rischio di PML nei pazienti negativi per gli anticorpi anti-JCV è stato stimato in base a dati post-marketing provenienti da 125.000 pazienti esposti al trattamento con TYSABRI.

Le Informazioni e Linee Guida destinate ai medici comprendono informazioni esaurienti sulla diagnosi, sulla stratificazione del rischio e sul trattamento della PML. Tali informazioni sono in corso di aggiornamento con la stima del rischio di PML nei diversi sottogruppi di pazienti. Sono inoltre in via di aggiornamento i moduli di inizio e prosecuzione del trattamento nonché la Carta di Allerta del paziente, mentre verrà introdotto un modulo di interruzione del trattamento.

[Verranno aggiornati anche il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e il Foglio illustrativo (FI).]

Invito alla segnalazione

Gli operatori sanitari devono riferire qualsiasi reazione avversa sospetta correlata all'utilizzo di TYSABRI, in conformità ai requisiti nazionali, tramite il sistema di segnalazione spontanea, a:

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici e farmacisti l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio-rischio favorevole nelle 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.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Punto di contatto dell'Azienda

I contatti per ulteriori informazioni sono forniti nelle informazioni sul prodotto dei medicinali (RCP e Foglio illustrativo) nel sito: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Allegato 1

Si raccomandano le seguenti azioni al fine di minimizzare il rischio di PML:

- **Prima di iniziare il trattamento con TYSABRI :**

- Avvertire i pazienti e coloro che li assistono del rischio di PML, mediante l'uso del Modulo di inizio trattamento.
- Informare i pazienti e coloro che li assistono sui possibili sintomi clinici precoci a cui devono prestare attenzione e sulla necessità di riferirli urgentemente, qualora si manifestino.
- Eseguire un esame basale degli anticorpi anti-JCV a supporto della stratificazione del rischio di PML. Prima dell'inizio del trattamento, deve essere disponibile una RM basale (generalmente entro 3 mesi) a titolo di riferimento.

- **Durante il trattamento con TYSABRI :**

- Sottoporre i pazienti a monitoraggio clinico a intervalli regolari per rilevare eventualmente segni e sintomi di nuova disfunzione neurologica (es. sintomi motori, cognitivi o psichiatrici).
- Eseguire un esame di RM cerebrale completo almeno annualmente per tutta la durata della terapia.
- Considerare la PML nella diagnosi differenziale di qualsiasi paziente che manifesti sintomi neurologici e/o nuove lesioni cerebrali alla RM. Notare che sono stati riportati casi di PML asintomatica sulla base della RM e della presenza nel liquido cerebrospinale di DNA JCV.
- Eseguire il test anticorpale anti-JCV ogni 6 mesi nei pazienti negativi per gli anticorpi. Anche i pazienti con bassi valori di index anticorpale anti-JCV che non hanno ricevuto precedentemente una terapia immunosoppressiva devono essere nuovamente sottoposti agli esami ogni 6 mesi una volta raggiunto il limite temporale di 2 anni di terapia.
- Dopo 2 anni di terapia, informare nuovamente i pazienti riguardo al rischio di PML associato a TYSABRI.

Per i pazienti a maggior rischio di PML:

Si deve considerare uno screening più frequente con RM cerebrale per la PML (es., ogni 3-6 mesi), utilizzando un protocollo abbreviato (che includa sequenze FLAIR, T2-pesate e di diffusione): l'identificazione più precoce della PML in pazienti asintomatici è associata a migliore esito.

- In caso di sospetto di PML, il protocollo di RM deve essere esteso ed includere immagini T1-pesate con mezzo di contrasto e deve essere presa in considerazione una valutazione del liquido cerebrospinale per la presenza di DNA JCV mediante esame PCR ultrasensibile.
- Occasionalmente, in particolari pazienti con piccole lesioni, è stato osservato alla RM un interessamento limitato alla sostanza grigia.

In qualsiasi momento viene sospettata una PML :

- Interrompere il trattamento con TYSABRI e investigare adeguatamente fino a esclusione della presenza di PML.

Dopo l'interruzione della terapia con TYSABRI :

- Avvertire i pazienti e coloro che li assistono di continuare a tenere presente il rischio di PML fino ai 6 mesi successivi all'interruzione, utilizzando il Modulo di interruzione della terapia.

- Il protocollo di monitoraggio tramite RM già in atto deve continuare per un periodo ulteriore di 6 mesi, poiché alcuni pazienti hanno manifestato la PML in questo periodo successivo all'interruzione della terapia.