

## DOMANDE E RISPOSTE

### SULLA RACCOMANDAZIONE DI SOSPENDERE L'AUTORIZZAZIONE ALLA COMMERCIALIZZAZIONE DI RAPTIVA (EFALIZUMAB)

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha completato una rivalutazione di Raptiva (efalizumab) su richiesta della Commissione Europea, a seguito di preoccupazioni inerenti la sicurezza del farmaco. Il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che i benefici di Raptiva non superino più i suoi rischi, e che l'autorizzazione alla commercializzazione debba essere sospesa in tutta l'Unione Europea (UE). La valutazione è stata effettuata con una procedura di referral (deferimento) sulla base dell'articolo 20 del Regolamento (CE) N. 726/2004.

#### **Che cos'è Raptiva?**

Raptiva si presenta sottoforma di polvere e solvente miscelate per ottenere una soluzione iniettabile. Contiene il principio attivo efalizumab. Raptiva si usa per il trattamento di adulti affetti da psoriasi a placche cronica (di lunga data) da moderata a grave (una malattia che causa la comparsa di chiazze rosse e squamose sulla pelle) che non rispondono o non possono assumere altre terapie sistemiche (che interessano tutto il corpo) per la psoriasi che includono ciclosporina, metotressato e PUVA (psoralene + raggi UVA).

Il principio attivo presente in Raptiva, efalizumab, è un anticorpo monoclonale. Efalizumab è stato concepito per bloccare una proteina chiamata LFA-1 presente sulla superficie dei linfociti, un tipo di globuli bianchi coinvolti nel processo infiammatorio. Poiché LFA-1 svolge un ruolo importante nell'aiutare i linfociti ad aderire alle cellule della pelle, efalizumab riduce l'infiammazione della pelle che causa la psoriasi, migliorando in questo modo i sintomi della malattia. Raptiva è autorizzato nell'Unione Europea dal settembre 2004 ed è commercializzato in 24 Paesi Membri<sup>1</sup>.

#### **Perché è stato riesaminato Raptiva?**

Il CHMP ha riesaminato Raptiva dopo che aveva ricevuto segnalazioni di gravi effetti collaterali associati al farmaco. Questi includevano tre casi confermati di "leucocefalopatia multifocale progressiva" (PML) segnalati tra settembre 2008 e gennaio 2009 in pazienti che avevano assunto Raptiva per più di tre anni. Due dei tre casi hanno portato alla morte del paziente. Il CHMP ha ricevuto un'ulteriore segnalazione relativa ad un caso di sospetta PML che potrebbe non essere confermato, e un altro caso sospetto che in seguito è stato giudicato non probabile.

La PML è una rara infezione del cervello causata da un virus chiamato virus JC. Il virus JC è presente comunemente nella popolazione, ma determina la PML se il sistema immunitario è depresso. La PML provoca un danno dello strato protettivo che circonda i nervi e solitamente porta a grave disabilità o morte.

A seguito di queste segnalazioni, la Commissione Europea ha richiesto formalmente al CHMP di dare un'opinione in merito alla possibilità di mantenere, variare, sospendere o revocare in UE l'autorizzazione alla commercializzazione di Raptiva.

#### **Quali dati ha esaminato il CHMP?**

Il CHMP ha esaminato le informazioni fornite dalla ditta titolare del prodotto inerenti i benefici e i rischi di Raptiva che si sono raccolti da quando il farmaco è stato autorizzato. Queste includevano

---

<sup>1</sup> Raptiva è commercializzato in: Austria, Bulgaria, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Irlanda, Italia, Lituania, Malta, Olanda, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia and Gran Bretagna.

dati sull'efficacia del farmaco provenienti da 10 studi, informazioni sulla sicurezza del farmaco provenienti da un database per gli studi clinici, e informazioni sulle reazioni avverse riferite alla ditta dagli operatori sanitari e dalle autorità sanitarie.

### **Quali sono state le conclusioni del CHMP?**

Il Comitato ha notato che esiste un rischio di PML nei pazienti in trattamento con Raptiva. Sebbene la psoriasi sia una condizione che può causare ai pazienti problemi relazionali e psicologici, essa assai raramente ne mette a rischio la vita. Il Comitato ha concluso che il rischio di PML, che solitamente è fatale, sia inaccettabile nei pazienti che assumono Raptiva. L'introduzione di restrizioni all'uso di Raptiva sono state giudicate difficilmente capaci di ridurre questo rischio, poiché non esistono sistemi certi per sapere quali pazienti potrebbero sviluppare la PML o quando la patologia possa con più probabilità manifestarsi. Il CHMP ha anche concluso che i benefici di Raptiva sono modesti e che il suo utilizzo come opzione terapeutica nel trattamento della psoriasi da moderata a grave è meno certo adesso rispetto a quando è stato autorizzato, visto che intanto altri farmaci sono stati autorizzati per essere impiegati negli stessi pazienti.

Il CHMP ha osservato che sono stati segnalati per Raptiva altri gravi effetti collaterali, quali sindrome di Guillain-Barré e sindrome di Miller Fisher (disturbi del sistema immunitario che danneggiano i nervi), encefalite (infiammazione del cervello), encefalopatia (malattia del cervello), meningite (infiammazione della membrana che avvolge il cervello), e altre infezioni come setticemia (infezione del sangue) e tubercolosi.

Inoltre, sulla base della valutazione dei dati disponibili e del dibattito scientifico interno al Comitato, il CHMP ha concluso che i benefici di Raptiva non superino più i suoi rischi e ha raccomandato che la sospensione dell'autorizzazione alla commercializzazione di Raptiva debba rimanere finché non vi sia una qualche nuova evidenza capace di individuare un gruppo di pazienti in cui i benefici di Raptiva ne superano i rischi. In particolare, il Comitato necessiterebbe di nuove informazioni sull'efficacia di Raptiva in pazienti per cui non vi sono altre opzioni terapeutiche, e sulla sua sicurezza d'uso in questi pazienti che potrebbero già avere un sistema immunitario compromesso dal precedente trattamento con bloccanti del TNF-alfa (altri farmaci usati per trattare la psoriasi). Anche i bloccanti del TNF-alfa riducono l'attività del sistema immunitario.

### **Cos'è previsto per gli studi clinici con Raptiva?**

La decisione se gli studi clinici debbano continuare o meno viene presa a livello nazionale dai singoli Paesi membri. Il CHMP ritiene sia preferibile che gli studi clinici con Raptiva più importanti non vengano interrotti dal momento che possono fornire informazioni importanti sulla sicurezza e l'efficacia del farmaco nei pazienti che non hanno altre opzioni terapeutiche.

### **Quali sono le raccomandazioni per i pazienti?**

- I pazienti che sono attualmente in trattamento con Raptiva devono fissare un incontro con il proprio medico prescrittore del farmaco.
- I pazienti non devono interrompere il trattamento con Raptiva in maniera brusca dal momento che ciò potrebbe determinare una recidiva della malattia o una sua esacerbazione. I medici discuteranno con i loro pazienti della terapia sostitutiva più appropriata.
- I pazienti attualmente arruolati in studi clinici con Raptiva devono parlare con il loro medici sperimentatori.
- I pazienti che hanno assunto Raptiva nel passato ed hanno qualche preoccupazione, devono parlarne con i loro medici e farmacisti.

### **Quali sono le raccomandazioni per i medici prescrittori?**

- I medici non devono rilasciare alcuna prescrizione per Raptiva a pazienti che non stanno già assumendo il farmaco.
- I medici prescrittori devono valutare il trattamento di tutti i pazienti che attualmente stanno assumendo il farmaco in vista di una interruzione del trattamento.
- I medici non devono interrompere il trattamento con Raptiva in maniera improvvisa per evitare che una recidiva della malattia o una sua esacerbazione, ma devono prendere in esame trattamenti alternativi e continuare a monitorare la psoriasi del paziente.
- Gli effetti di Raptiva sul sistema immune permangono per circa 8 – 12 settimane. Quindi, i medici prescrittori devono accertarsi che i pazienti siano attentamente esaminati per individuare eventuali infezioni e sintomi neurologici (inerenti il cervello) dopo che hanno interrotto il trattamento con Raptiva.

L'opinione del CHMP sarà adesso inviata alla Commissione Europea per l'adozione di una decisione formale, applicabile in tutti i Paesi dell'UE.

Il rapporto europeo di valutazione per il pubblico (EPAR), è disponibile al seguente indirizzo internet: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/raptiva/raptiva.htm>