

DOMANDE E RISPOSTE SULLA RIVALUTAZIONE DI TYSABRI (NATALIZUMAB)

Esito di una procedura avviata sulla base dell'articolo 20 del Regolamento (EC) N. 726/2004

L'Agenzia Europea dei medicinali ha completato il riesame di Tysabri (natalizumab) come richiesto dalla Commissione Europea, a seguito delle preoccupazioni inerenti la sicurezza del medicinale. Il Comitato dell'Agenzia per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) ha concluso che i benefici di Tysabri continuano a superare i rischi, ma ha raccomandato che siano messe in atto una serie di misure per gestire il rischio di insorgenza dell'infezione cerebrale denominata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).

Cos'è Tysabri?

Tysabri è un medicinale che contiene il principio attivo natalizumab. E' utilizzato per trattare adulti con sclerosi multipla (SM), una malattia dei nervi in cui un processo infiammatorio distrugge la guaina protettiva che circonda i nervi. E' impiegato nel tipo di SM chiamata "recidivante-remittente", quando il paziente ha episodi di SM intervallati da periodi senza sintomi. Tysabri è utilizzato quando la malattia è ad elevata attività, sia nei pazienti che non hanno risposto al trattamento con beta-interferone, sia nei pazienti in cui la malattia è grave ed ad evoluzione rapida. Essa viene somministrata per infusione endovenosa una volta al mese.

Natalizumab, il principio attivo contenuto in Tysabri, è un anticorpo monoclonale. Esso agisce legandosi e bloccando una proteina chiamata "*integrina*" che si trova sulla superficie di tutti i leucociti (cellule del sistema immunitario coinvolte nei processi infiammatori). Ciò impedisce ai leucociti di migrare dal sangue al cervello, riducendo l'infiammazione e il danno provocato dalla SM.

Tysabri è stato autorizzato nell'Unione Europea dal giugno 2006 ed è commercializzato in 24 Paesi membri¹.

Perché Tysabri è stato sottoposto ad una rivalutazione?

Il CHMP ha revisionato i dati su Tysabri dopo avere ricevuto segnalazioni di effetti collaterali in pazienti che avevano assunto il farmaco. Questi includevano 23 casi confermati di PML, verificatisi in tutto il mondo tra luglio 2008 e ottobre 2009, che in quattro casi avevano portato a decesso. Quattro di questi casi, incluso un decesso, sono stati riportati in UE. La PML è una rara infezione cerebrale causata da un virus chiamato JC. Questo virus si trova comunemente nella popolazione generale ma determina PML solamente se il sistema immunitario è indebolito. Come la SM, la PML provoca un danno della guaina protettiva che avvolge i nervi e porta di solito a grave inabilità e morte. I sintomi della PML possono essere simili a quelli di un episodio di SM.

In conseguenza di queste segnalazioni, la Commissione Europea ad ottobre 2009 ha richiesto formalmente al CHMP di esprimere un'opinione in merito all'eventualità di mantenere, variare, sospendere o ritirare l'autorizzazione alla commercializzazione di Tysabri in Europa.

¹ Tysabri è commercializzato in Austria, Belgio, Bulgaria, Cipro, repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Lussemburgo, Olanda, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia e Regno Unito.

Quali dati ha valutato il CHMP?

Il CHMP ha valutato le informazioni sui benefici e sui rischi di Tysabri disponibili da quando il medicinale è in commercio e fornite dalla ditta proprietaria del prodotto. Ha anche esaminato le informazioni sugli effetti collaterali segnalati dagli operatori sanitari e dalle autorità sanitarie, ponendo particolare attenzione su quelle che riguardavano i pazienti con PML. Il Comitato ha anche consultato un gruppo di specialisti esperti nel trattamento delle malattie del cervello e del sistema nervoso, comprendente neurologi e rappresentanti delle associazioni europee dei pazienti con SM.

Quali sono le conclusioni del CHMP?

Il CHMP ha concluso che Tysabri è un medicinale efficace per molti pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività, quando essi non hanno tratto beneficio dal trattamento con beta- interferone o quando la malattia sia grave ed a rapida evoluzione. Per questi gruppi di pazienti vi sono poche alternative terapeutiche.

Il Comitato ha anche concluso che il rischio di sviluppare PML sembra aumentare quando il paziente abbia ricevuto Tysabri per un periodo di tempo pari o superiore a due anni. Alla fine del processo di rivalutazione, avvenuto il 20 gennaio 2010, il numero complessivo di casi confermati di PML a livello globale è salito a 31, di cui 23 avevano ricevuto Tysabri per due anni o più.

Il Comitato ha fatto presente che non essendovi strategie note per prevenire o curare la PML, è importante che i sintomi della malattia vengano individuati il più presto possibile. Tysabri deve essere interrotto nei pazienti in cui si sospetti una PML, per permettere al sistema immunitario di riprendersi e essere in grado di contrastare il virus JC. Il CHMP ha osservato che questo può mettere il paziente a rischio di sindrome da immuno-ricostituzione (IRIS), in particolare se si impiegano tecniche di rimozione rapida del medicinale dal corpo (come la plasmateresi). L'IRIS è una condizione in cui il sistema immunitario ristabilitosi può scatenare i sintomi dell'infezione. Questi sintomi possono essere gravi e solitamente richiedono l'ospedalizzazione.

Sulla base della valutazione dei dati al momento disponibili e della discussione scientifica avvenuta all'interno del Comitato, il CHMP ha concluso che i benefici di Tysabri continuano a superare i suoi rischi, e inoltre ha raccomandato che la sua autorizzazione alla commercializzazione sia mantenuta. Il Comitato ha evidenziato come le strategie per la minimizzazione del rischio, in atto da quando Tysabri è stato autorizzato in UE, siano state costantemente aggiornate e rafforzate in maniera da aumentare la consapevolezza del rischio di PML. In ogni caso, adesso ha raccomandato che anche le seguenti misure siano introdotte in maniera da assicurare che pazienti e medici siano pienamente informati sul rischio di PML:

- gli stampati del prodotto (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglietto Illustrativo) di Tysabri devono essere aggiornati in maniera da riportare che il rischio di PML aumenta dopo due o più anni di trattamento;
- i pazienti devono essere completamente informati sul rischio di PML dai loro medici e attraverso una "carta d'allerta per il paziente" aggiornata;
- i pazienti devono discutere con i propri medici dei rischi di Tysabri, sia quando inizia la terapia sia, nuovamente, dopo due anni. In entrambe le occasioni, devono essere forniti ai pazienti dei moduli per essere sottoscritti e mostrare che essi sono stati informati dei rischi associati al medicinale. I moduli firmati saranno conservati in cartella clinica.
- i pazienti che sviluppano segni di PML devono sospendere il trattamento immediatamente. Questi pazienti devono essere monitorati attentamente per eventuali segni di IRIS, specialmente se sottoposti a plasma exchange o immunoassorbimento.

Il Comitato ha anche confermato le raccomandazioni attualmente esistenti che prevedono che i pazienti, i loro familiari e gli operatori sanitari debbano essere a conoscenza dei sintomi di PML.

Quali sono le raccomandazioni per i pazienti ed i medici prescrittori?

I pazienti ed i medici devono essere a conoscenza del rischio di PML con Tysabri, e che questo rischio aumenta dopo due anni di trattamento.

- I pazienti, i loro familiari e gli assistenti sanitari devono essere in grado di riconoscere sintomi di PML e riferirli tempestivamente ai medici.
- I medici prescrittori devono seguire le raccomandazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto aggiornato. Queste comprendono l'attento e costante monitoraggio dei pazienti prima, durante e dopo il trattamento con Tysabri, anche mediante risonanza magnetica; la discussione dei rischi di PML con i loro pazienti prima del trattamento; e la valutazione se il medicinale debba o meno essere continuato per oltre due anni.
- I pazienti che hanno qualche domanda in merito devono rivolgerla al loro medico.

Una decisione della Commissione Europea su questa opinione emessa a tempo debito.

Il Rapporto Pubblico di Valutazione Europeo (EPAR) per Tysabri è disponibile in inglese in: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tysabri/tysabri.htm>.