



Foglio informativo e consenso all'uso terapeutico di Alemtuzumab (Lemtrada) nella Sclerosi Multipla Recidivante Remittente.

Questa scheda informativa non sostituisce il colloquio con il neurologo che la segue, ma vuole essere uno strumento aggiuntivo per avere informazioni sul farmaco che le è stato proposto, per poterne parlare con il suo medico di base e con chi riterrà opportuno, per poter porre tutte le domande che riterrà necessarie. In questo modo potrà decidere consapevolmente e nei tempi che riterrà opportuni se accettare la terapia e concordare con il neurologo il suo piano terapeutico.

Cosa è la Sclerosi Multipla?

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia autoimmune che colpisce il sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale). Nella SM, il sistema immunitario, tramite delle cellule che si chiamano linfociti, reagisce erroneamente contro la guaina protettiva (mielina) delle fibre nervose, causando infiammazione. Quando l'infiammazione provoca i sintomi, si parla di un "attacco" o di una "ricaduta". Nella SM recidivante-remittente (SM-RR), i pazienti manifestano recidive seguite da periodi di miglioramento. Il danno al sistema nervoso causato dall'infiammazione può essere reversibile, ma con la progressione di malattia il danno può accumularsi e diventare permanente.

Prognosi. La sclerosi multipla è una patologia cronica il cui decorso è estremamente eterogeneo. La malattia può determinare un progressivo accumulo di disabilità con conseguente riduzione delle qualità di vita del paziente e della sua aspettativa di vita. Tale decorso è difficile da definire al momento dell'esordio della malattia, seppure alcuni fattori possano essere considerati predittivi dell'andamento della stessa (età di esordio, sesso, caratteristiche della sintomatologia dei primi episodi clinici, localizzazione delle lesioni e caratteristiche di risonanza magnetica, disabilità residua, andamento della patologia nei primi anni). Ad oggi appare evidente come un'elevata attività di malattia in termini di episodi clinici e di accumulo di lesioni all'esame di risonanza magnetica si associ ad un maggior rischio di progressione della patologia con conseguente accumulo di disabilità. La disabilità neurologica viene misurata secondo una scala di disabilità definita Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Cosa è Alemtuzumab (Lemtrada®)?

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale prodotto con tecniche di ingegneria, utilizzato per il trattamento della SM-RR negli adulti. Il farmaco regola, in particolare, il numero e la funzione dei linfociti, al fine di limitare gli attacchi da parte del sistema immunitario al sistema nervoso centrale e quindi cercare di prevenire la disabilità.

Alemtuzumab è un farmaco di seconda linea e viene prescritto secondo indicazione dell'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) in due situazioni:

A. Pazienti con SM RR ad elevata attività di malattia nonostante la terapia con farmaci di I linea (ad es. Interferone beta o glatiramer acetato, dimetil fumarato, teriflunomide).

B. Pazienti con una SM RR grave a rapida evoluzione anche se non in precedenza trattati con farmaci di I linea.

Perché le proponiamo questo trattamento per curare la sua Sclerosi Multipla?

Le proponiamo il trattamento con Alemtuzumab perché Lei rientra nei criteri di prescrizione del farmaco previsti da AIFA (ovvero in quelle categorie di pazienti in cui è prevedibile un miglior rapporto rischi/benefici del farmaco stesso). In particolare nel caso specifico lei rientra nella seguente situazione sopra descritta:

- Classe A (pazienti con elevata attività di malattia nonostante la terapia con farmaci di I linea)
- Classe B (pazienti con una SM-RR grave a rapida evoluzione)

Alemtuzumab "non guarisce" dalla SM ma riduce il numero di recidive e può rallentare e/o arrestare la progressione della SM. Gli studi clinici hanno mostrato che i pazienti trattati con Alemtuzumab mostrano un numero nettamente inferiore di ricadute cliniche e una minore probabilità di progressione della disabilità rispetto ai pazienti trattati con interferone beta somministrato più volte la settimana. Due cicli di trattamento (uno all'anno per due anni consecutivi), in particolare, sono risultati efficaci nel ridurre l'attività della SM per almeno 2 anni nella maggior parte dei pazienti.

Ci sono delle controindicazioni e/o precauzioni all'uso di Alemtuzumab?

Alemtuzumab non deve essere somministrato in caso di:

- SM inattiva o stabile nella terapia corrente di prima linea
- Gravidanza in corso o sospetta
- Allergia all'alemtuzumab o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti:
 - disodio fosfato diidrato (E339)
 - disodio edetato diidrato
 - potassio cloruro (E508)
 - diidrogeno fosfato di potassio (E340) ○ polisorbato 80 (E433)
 - sodio cloruro
 - acqua per preparazioni iniettabili

- Positività al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o altre condizioni di immunodeficienza ereditaria o acquisita

Il farmaco inibisce la risposta immunitaria, pertanto nelle 6 settimane precedenti l'infusione di Alemtuzumab durante la terapia non dovrebbe essere somministrato nessun vaccino. Non si dovranno, inoltre ricevere vaccini virali vivi se è stato recentemente somministrato Alemtuzumab.

È necessario usare cautela nei pazienti con precedenti patologie autoimmuni diverse dalla SM, sebbene i dati ad oggi disponibili non suggeriscano alcun peggioramento delle patologie autoimmuni preesistenti dopo il trattamento con Alemtuzumab. Come con altre terapie immunomodulanti, è necessario prestare cautela quando si inizia la terapia con Alemtuzumab in pazienti con tumori maligni preesistenti e/o in corso.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 4 mesi dopo un ciclo.

Quali sono i potenziali rischi del trattamento?

Come tutti i medicinali, Alemtuzumab può causare effetti indesiderati.

Gli effetti indesiderati, riscontrati durante gli studi clinici, possono manifestarsi nei giorni della somministrazione oppure a distanza anche di anni da essa.

Le più rilevanti reazioni avverse riportate in corso di trattamento sono rappresentate da

patologie autoimmunitarie (porpora trombocitopenia idiopatica, patologie della tiroide, nefropatie, citopenie),

reazioni associate alla infusione

infezioni.

La prognosi di tali eventi avversi, specie se non precocemente diagnosticati, può anche essere severa.

Le reazioni avverse più comuni osservate con Alemtuzumab (incidenza uguale o superiore al 20% dei pazienti) sono eruzione cutanea, cefalea, piressia e infezioni delle vie aeree.

In base ai dati di sicurezza raccolti dagli studi registrativi su pazienti con SM-RR trattati ed osservati fino a 24 mesi dall'inizio del trattamento sono state definite le seguenti categorie di frequenza degli eventi avversi: molto comune (maggiore o uguale a 1/10 pazienti); comune (maggiore o uguale a 1/100, minore di 1/10); non-comune (maggiore o uguale a 1/1.000, minore di 1/100). All'interno di ogni raggruppamento, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Infezioni

○ Molto comune: infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie urinarie;

○ Comune: infezioni delle basse vie aeree, herpes zoster, gastroenterite, herpes

orale, candidiasi orale, candidosi vulvovaginale, influenza, infezione auricolare; ○ Non-comune: infezione dentaria, herpes genitale, onicomicosi;

Patologie del sistema emolinfopoietico.

○ Molto comune: linfocitopenia, leucopenia; ○ Comune: linfadenopatia;

○ Non-comuni: porpora trombocitopenia immune, trombocitopenia, emoglobina ridotta, ematocrito ridotto;

- **Disturbi del sistema immunitario**

- Comune: sindrome da rilascio di citochine;

- **Patologie endocrine**

- Comune: malattia di Basedow, ipertiroidismo, tiroidite autoimmune, ipotiroidismo, gozzo, anticorpo anti-tiroide positivo;

- **Disturbi psichiatrici**

- Comune: insonnia (reazione da infusione), ansia; ○ Non-comune: depressione;

- **Patologie del sistema nervoso**

- Molto comune: cefalea (reazione da infusione);

- Comune: capogiro (reazione da infusione), ipoestesia, parestesia, tremore,

disgeusia (reazione da infusione);

- Non-comune: disturbi sensoriali, iperestesia;

- **Patologie dell'occhio**

- Comune: visione offuscata; ○ Non-comune: congiuntivite;

- **Patologie dell'orecchio e del labirinto** ○ Comune: vertigini;

- **Patologie cardiache**

- Comune: tachicardia (reazione da infusione), bradicardia, palpitazioni;

- **Patologie vascolari**

- Molto comune: rossore (reazione da infusione);

- Comune: ipotensione (reazione da infusione), ipertensione;

- **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

- Comune: dispnea (reazione da infusione), tosse, epistassi, dolore orofaringeo; ○ Non-comune: tensione della gola, singhiozzi, irritazione della gola;

- **Patologie gastrointestinali**

- Molto comune: nausea;

- Comune: dolore addominale, vomito, diarrea, dispepsia (reazione da infusione), stomatite;

- Non-comune: costipazione, malattia da reflusso gastroesofageo, sanguinamento gengivale, disfagia;

- **Patologie epatobiliari**

- Non-comune: aumento dei livelli di Aspartato Aminotransferasi;

- **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

- Molto comune: orticaria (reazione da infusione), eruzione cutanea (reazione da

infusione), prurito (reazione da infusione);

○ Comune: eruzione cutanea generalizzata (reazione da infusione), eritema,

ecchimosi, alopecia, iperidrosi, acne;

○ Non-comune: vescicola, sudorazione notturna;

- **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

○ Comune: mialgia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore agli arti, spasmi muscolari, dolore al collo;

- **Patologie renali e urinarie**

○ Comune: proteinuria, ematuria;

- **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

○ Comune: menorragia, mestruazioni irregolari;

○ Non-comune: displasia della cervice, amenorrea;

- **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

○ Molto comune: ipertensione (reazione da infusione), affaticamento (reazione da

infusione);

○ Comune: fastidio al torace (reazione da infusione), brividi (reazione da

infusione), dolore (reazione da infusione), edema periferico, astenia, malattia simil-influenzale, malessere, dolore in sede di infusione;

Le reazioni avverse da infusione comprendono anche la fibrillazione atriale e l'anafilassi, che si verificano al di sotto dello 0.5% del valore di cut-off per gli eventi correlati.

Sovradosaggio

Negli studi clinici controllati due pazienti con SM hanno ricevuto accidentalmente fino a 60 mg di Alemtuzumab in una singola infusione e hanno avuto reazioni gravi (cefalea, eruzione cutanea e ipotensione o tachicardia sinusale). Le dosi di Alemtuzumab maggiori rispetto a quelle testate negli studi clinici possono aumentare l'intensità e/o la durata delle reazioni avverse associate all'infusione o ai suoi effetti immunitari. Non esiste alcun antidoto per Alemtuzumab in caso di sovradosaggio. Il trattamento consiste nella sospensione del medicinale e nella terapia di supporto.

Alemtuzumab e fertilità, gravidanza e allattamento:

Fertilità

Non esistono dati adeguati sulla sicurezza dell'effetto di Alemtuzumab sulla fertilità. Durante il ciclo di trattamento e per i 4 mesi successivi, Alemtuzumab potrebbe rimanere in circolo nel suo organismo

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se essa è sospetta o si è in procinto di pianificarla, è necessario parlare con il medico prima che sia somministrato Alemtuzumab.

Le donne fertili devono utilizzare un metodo anticoncezionale efficace durante tutti i cicli di trattamento con Alemtuzumab e per i 4 mesi successivi ad ogni ciclo di trattamento.

Se inizia una gravidanza dopo il trattamento con Alemtuzumab e si manifestano patologie della

tiroide (evenienza possibile anche dopo il termine dei 4 mesi dall'ultima dose di farmaco ricevuta) è necessario prestare particolare attenzione perché le patologie della tiroide potrebbero creare dei danni al bambino.

Allattamento

Non è noto se Alemtuzumab possa essere trasferito al neonato attraverso il latte materno, ma esiste la possibilità che lo sia. Alemtuzumab è stato individuato nel latte materno e nella prole di topi femmina in fase di allattamento. Per tali motivi è sconsigliato l'allattamento al seno durante tutti i cicli di trattamento con Alemtuzumab e per i 4 mesi successivi ad ogni ciclo di trattamento. Dal momento che il latte materno può avere importanti vantaggi per il nascituro si rivolga al medico curante ed al pediatra di riferimento se sta pianificando di allattare il bambino.

Esistono alternative terapeutiche?

Nelle forme di SM-RR che mostrino una significativa attività di malattia o che non abbiano risposto ai trattamenti di prima linea (interferoni, glatiramer acetato, dimetilfumarato o teriflunomide) è indicato, oltre all'Alemtuzumab, l'uso dei farmaci di seconda linea come il Natalizumab o il Fingolimod.

Altri approcci terapeutici utilizzati, seppure meno frequentemente, anche perché non provvisti di specifica indicazione nella SM-RR da parte dell'AIFA, comprendono il mitoxantrone (forme ad elevata attività di malattia e forme progressive), la Ciclofosfamide ed il trapianto di cellule ematopoietiche.

In pazienti che non hanno risposto ad altre terapie di II linea già approvate con l'indicazione SM-RR (Natalizumab e Fingolimod) Lemtrada potrebbe essere teoricamente efficace agendo con differente meccanismo di azione. Non ci sono tuttavia, ad oggi, dati sufficienti a sostegno di questa ipotesi.

Nella Sua specifica situazione il trattamento con Alemtuzumab è stato proposto per l'impossibilità all'utilizzo, il rifiuto e/o l'inefficacia delle terapie già approvate per il trattamento di questa patologia come discusso nella visita del

Rischi in caso di rifiuto o ritardo della terapia

In caso di rifiuto o ritardo nell'inizio della terapia Lei si esporrà a un maggior rischio di nuove ricadute cliniche e/o ad un maggior rischio di comparsa di nuove lesioni demielinizzanti evidenziabili alla risonanza magnetica. La letteratura scientifica è attualmente concorde nella dimostrazione che il mancato controllo della malattia (in termini di ricadute e nuove lesioni) è correlato a sua volta ad un maggior rischio di progressione della disabilità.

In cosa consiste il trattamento?

Modalità di somministrazione:

Alemtuzumab viene somministrato attraverso un'infusione endovenosa, della durata di circa 4 ore, presso il centro SM di riferimento.

Durante il primo ciclo di trattamento è prevista un'infusione al giorno per 5 giorni consecutivi (ciclo 1). A distanza di un anno sarà effettuata un'infusione al giorno per 3 giorni consecutivi (ciclo 2). Non è previsto alcun trattamento con Alemtuzumab tra i due cicli. La dose massima giornaliera è di un'infusione.

La somministrazione di Alemtuzumab viene generalmente effettuata dopo una premedicazione con farmaci antiinfiammatori, antistaminici ed antipiretici. In particolare viene somministrato del

cortisone (metilprednisolone 1 grammo al giorno) per i primi tre giorni del ciclo 1 e per tutti e tre i giorni del ciclo 2.

E' previsto un monitoraggio durante il tempo dell'infusione e per le 2 ore successive al termine dell'infusione stessa. In caso di reazioni gravi, l'infusione potrebbe essere rallentata o anche interrotta.

Durante il ciclo di Alemtuzumabe per i trenta giorni successivi è necessario assumere una terapia antivirale (Aciclovir 200mg per due volte al giorno) al fine di prevenire infezioni da virus herpetico.

Esami da effettuare prima di iniziare la terapia.

Prima di iniziare il trattamento con Alemtuzumab, il neurologo le chiederà di effettuare degli esami del sangue e delle urine ed un RX del torace per escludere condizioni che possano controindicare l'uso del farmaco. A tutte le pazienti di sesso femminile è, inoltre, richiesto di sottoporsi a un controllo ginecologico con lo striscio cervicale (PAP test/screening HPV).

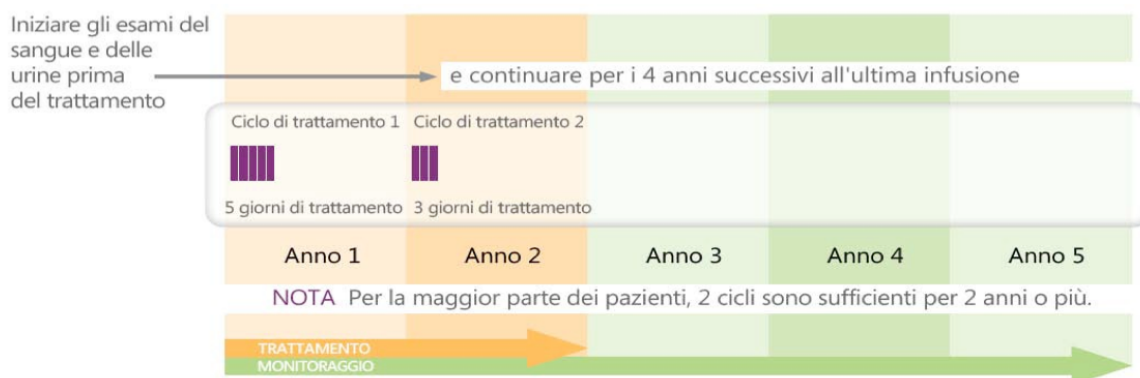
Se è presente un'infezione prima dell'inizio del trattamento con Alemtuzumab il medico potrà decidere di posticipare il trattamento fino a che l'infezione non sia sotto controllo o risolta. Nel caso di pazienti portatori di epatite B o epatite C è necessario usare estrema cautela prima di iniziare il trattamento con Alemtuzumab, poiché non è noto se il trattamento possa determinare la riattivazione dell'infezione dell'epatite.

Il medico potrà considerare la possibilità, prima dell'inizio del trattamento, di eseguire la vaccinazione per la varicella e/o altre vaccinazioni che ritenga necessarie.

Monitoraggio

Le patologie autoimmuni possono manifestarsi molti anni dopo il trattamento con Alemtuzumab è necessario, pertanto, effettuare esami del sangue e delle urine regolarmente fino a 4 anni dopo l'ultima infusione. Questi esami sono necessari anche se è presente un completo stato di benessere e i sintomi della SM sono sotto controllo.

Per meglio comprendere la durata degli effetti del trattamento e del monitoraggio richiesto, consulti lo schema sottostante e la "guida del paziente" che le è stata consegnata.



Sarà opportuno che Lei portistabilmente con sé oltre la “Guida del paziente” anche la “Scheda di allerta per il paziente” in cui sono indicate le informazioni utili sulle possibili complicanze autoimmuni (sintomi ed esami per diagnosticarle).

Da parte Sua è richiesta la collaborazione all’esecuzione dei controlli clinici e di laboratorio programmati oltre alla comunicazione tempestiva di ogni sintomo legato a potenziali eventi avversa qualsiasi medico che si occupa del suo trattamento, non solo al neurologo che la segue. La tempestiva diagnosi dell’evento avverso è fondamentale per instaurare le terapie del caso e ottenere una buona prognosi.

Qualora Lei non fosse disposta o fosse impossibilitata ad aderire al monitoraggio previsto, la terapia non potrà esser eseguita perché potenzialmente rischiosa per la sua salute.

Qui di seguito si può trovare un riepilogo degli esami che le saranno richiesti prima e dopo il trattamento:

ESAME	QUANDO?	PER QUANTO TEMPO?
Esami del sangue (per diagnosticare tutti i principali effetti indesiderati gravi elencati sopra)	Prima dell’inizio del trattamento e ogni mese dopo il trattamento	Per i 4 anni successivi all’ultima infusione di MENTRADA
Esame delle urine (esami aggiuntivi per diagnosticare le patologie del rene)	Prima dell’inizio del trattamento ed ogni mese dopo il trattamento	Per il 4 anni successivi all’ultima infusione di MENTRADA

E’ raccomandato, inoltre, a tutte le pazienti di sesso femminile, di sottoporsi a un controllo annuale con lo striscio cervicale (PAP test/screening HPV).

Nel caso in cui in corso di trattamento con Alemtuzumabsi verifichino infezioni, queste potranno essere trattate con medicinali standard (antibiotici, antivirali o antimicotici).

Nel caso in cui, in corso di trattamento, compaia una patologia tiroidea è molto probabile che sarà necessario assumere farmaci specifici per il resto della vita e, raramente, potrebbe essere necessaria anche l’asportazione della tiroide.

Nel caso in cui si manifestino eventi avversi, dovrà sottoporsi a ulteriori accertamenti.

Interazioni e condizioni particolari

Altri medicinali e LEMTRADA

Nessuno studio formale è stato condotto sulle interazioni farmacologiche di Alemtuzumab, utilizzato alla dose raccomandata nella SM, con altri farmaci.

In tutti i casi è importante informare il medico o il farmacista sull'assunzione attuale o recente o sulla pianificazione di assunzione di qualsiasi altro medicinale (comprese le vaccinazioni o medicinali erboristici). A parte Alemtuzumab, esistono altri trattamenti (compresi quelli per la SM o per altre patologie) che possono interferire con la funzione del sistema immunitario. Se è in corso un trattamento con uno di questi farmaci il medico potrebbe chiedere di interromperne l'assunzione prima di iniziare il trattamento con Alemtuzumab.

Cancro diagnosticato in precedenza

Se in passato è stata formulata una diagnosi di cancro deve essere informato il medico.

Bambini e adolescenti

L'uso di Alemtuzumab non è indicato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni, poiché non è stato studiato in pazienti affetti da SM al di sotto dei 18 anni.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Molti pazienti manifestano effetti indesiderati al momento dell'infusione o entro 24 ore dall'infusione di Alemtuzumab. Alcuni di questi, come ad esempio i capogiri, potrebbero rendere la guida o l'uso di macchinari non sicuri. Se questi sintomi sono presenti è consigliabile interrompere queste attività fino alla loro risoluzione.