



Foglio informativo e consenso all'uso terapeutico di NATALIZUMAB (TYSABRI) 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.

Se deciderà di praticare il trattamento con Natalizumab (Tysabri) le verranno inoltre consegnate la "Scheda di allerta per il paziente".

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).

Che cosa è Natalizumab (Tysabri)?

Il principio attivo di Tysabri (Natalizumab) è un anticorpo monoclonale umanizzato, cioè un anticorpo creato appositamente per riconoscere e legarsi ad una struttura specifica presente su alcune cellule dell'organismo. Il termine "umanizzato" indica che la struttura è stata resa

compatibile per l'uomo. Natalizumab è stato creato per legarsi ad una parte specifica di una molecola che è presente sulla superficie della maggior parte dei globuli bianchi del sangue, che intervengono nel processo infiammatorio (in particolare i linfociti). Tale molecola viene chiamata integrina (alfa-4 / beta-1 integrina) e la sua funzione è quella di permettere il legame tra cellule. Nello specifico, bloccando questa integrina, Tysabri impedisce a specifici globuli bianchi di raggiungere il cervello e il midollo spinale attraverso i vasi sanguigni, riducendo in tal modo l'infiammazione.

Natalizumab 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, dimetilfumarato, teriflunomide).

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

Tysabri si usa come monoterapia, ossia NON può essere associato ad altri farmaci specifici per la prevenzione delle ricadute dovute a SM (esempio: Interferone Beta, Glatiramer Acetato, Fingolimod, Teriflunomide, Dimetilfumarato, ecc.).

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

Le proponiamo il trattamento con Natalizumab 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 anche se non in precedenza trattati con farmaci di I linea).

Natalizumab "non guarisce" dalla SM ma riduce il numero di recidive e può rallentare e/o arrestare la progressione della SM. In particolare, nel corso dei due anni relativi al primo dei due studi registrativi, Natalizumab è risultato efficace nel ridurre il numero di ricadute dovute alla SM (riduzione del 68% rispetto al gruppo trattato con placebo) e nel ridurre il rischio di peggioramento della disabilità (riduzione del 42% rispetto al gruppo trattato con placebo).

Nei pazienti che hanno continuato la terapia con Natalizumab oltre i due anni, l'efficacia del farmaco si è mantenuta nel tempo, come evidenziato dallo studio di estensione degli studi clinici registrativi (studio STRATA), dallo studio osservazionale TOP (Tysabri Observational Program), disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di Natalizumab nel lungo termine.

È inoltre emersa una maggiore efficacia del Natalizumab, intesa come riduzione del tasso annuale di ricadute, nei seguenti casi: (1) pazienti che non hanno ricevuto altre terapie prima di Natalizumab rispetto ai pazienti già sottoposti ad altri trattamenti (immunomodulanti o immunosoppressori); (2) pazienti con un grado minore di disabilità prima dell'inizio del trattamento; (3) pazienti con un minore numero di ricadute nell'anno precedente all'inizio del trattamento.

Infine, è stata anche descritta la possibilità di una riduzione del grado di disabilità nei pazienti trattati con Natalizumab, evenienza che è stata riportata in circa un quarto dei casi.

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

Vi sono elementi che controindicano l'uso di Natalizumab, tra cui: allergia a Natalizumab o ad uno qualsiasi dei suoi componenti; pregressa PML; tumore attivo (ad eccezione di un tipo di tumore della pelle chiamato carcinoma basocellulare); gravi alterazioni del sistema immunitario, secondarie, per esempio, a HIV o all'uso di medicinali; assunzione di altri farmaci specifici per la SM.

Quali sono i potenziali rischi del trattamento?

Si distinguono rischi associati alla terapia con Tysabri e rischi associati alla sua sospensione. Oltre alla possibilità di reazioni allergiche in corso d'infusione, i rischi associati alla terapia si riferiscono principalmente alla possibilità di contrarre infezioni opportunistiche. I rischi associati all'interruzione della terapia sono invece legati alla possibilità di una riattivazione della SM.

Per avere un quadro più chiaro della situazione, è necessario specificare che il livello di rischio associato all'assunzione di un qualsiasi farmaco può essere definito in base alla proporzione di persone trattate che sviluppano un determinato effetto collaterale. Si definisce molto comune un evento che si verifica in oltre il 10% dei casi (ossia una persona su dieci); comune se si verifica tra il 10% e 1% (ossia una persona su cento); non comune se si verifica tra 1% e 0.1% (ossia una persona su mille); raro se la sua frequenza è tra 0.1% e 0.01% (ossia una persona su diecimila); molto raro se si verifica in una percentuale inferiore allo 0.01% (vedi linea-guida europea European Commission. A guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use. EC Pharmaceutical Committee, 1998).

Reazioni infusionali

Negli studi clinici controllati condotti contro placebo, l'incidenza più elevata fra le reazioni avverse è stata riportata per capogiri, nausea, orticaria e irrigidimenti verificatisi durante l'infusione o subito dopo. In alcuni casi sono state descritte reazioni allergiche caratterizzate da: gonfiore al viso, alle labbra o della lingua, difficoltà respiratoria, dolore o malessere al torace, aumento o diminuzione della pressione sanguigna.

In caso reazioni infusionali o perdita di tolleranza alla terapia, deve essere presa in considerazione la possibilità dello sviluppo di anticorpi diretti contro il Natalizumab (anticorpi anti-Tysabri), che sono stati riscontrati in circa il 6% dei pazienti trattati negli studi registrativi. Se presenti, è necessario sospendere il farmaco e prendere in considerazione un nuovo approccio terapeutico.

Infezioni opportunistiche

Con questo termine si intendono infezioni sostenute da microorganismi che generalmente non provocano nell'uomo una malattia conclamata oppure inducono una malattia "leggera" e autolimitante. Tuttavia, nelle persone che hanno una risposta immunitaria ridotta (a causa di altre malattie o uso di alcuni farmaci) questi microorganismi possono causare malattie potenzialmente gravi. In corso di terapia con Natalizumab è stata segnalata la Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML).

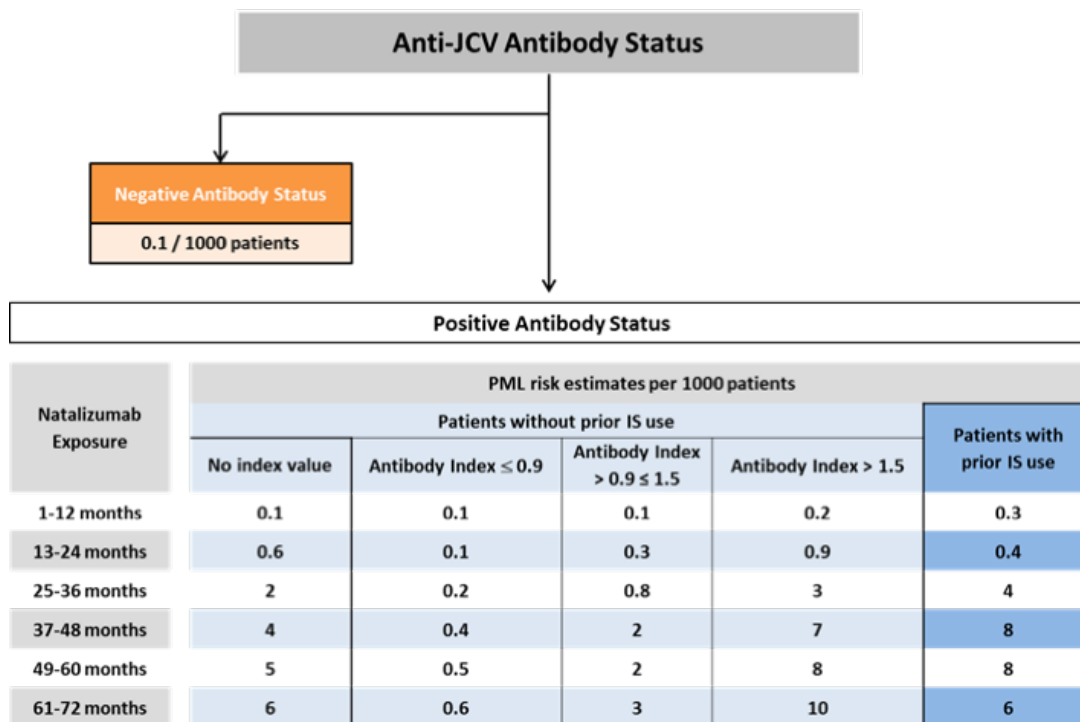
Tra le forme indicate, la **PML** è un evento non comune (inferiore a 1/100 casi trattati) che va puntualizzato e descritto in modo più esteso per la sua importanza. La PML è un'infezione opportunistica causata dal virus JC (JCV), un agente virale comune che normalmente infetta molte persone (si stima che il 55-60% della popolazione adulta lo abbia contratto nel corso della vita), senza però indurre una malattia percettibile e rimanendo in fase di quiescenza per tutta la vita dell'individuo. Il Natalizumab, agendo sul sistema immunitario dell'individuo e limitando l'ingresso di globuli bianchi nel cervello e nel midollo spinale, può facilitare la riattivazione di questo virus. I sintomi dell'infezione attiva da JCV possono essere simili a quelli di una ricaduta di SM, ma possono anche verificarsi modificazioni dello stato di salute non percepibili direttamente dalla persona (cambiamenti di umore o del comportamento, vuoti di memoria, difficoltà del linguaggio e di comunicazione), ma solamente dai suoi familiari.

La stratificazione del rischio di PML

Il rischio di poter sviluppare una PML, con il Natalizumab, può essere stimato mediante la cosiddetta "stratificazione del rischio", ossia una valutazione integrata di tre elementi che, se presenti, aumentano il rischio di sviluppare questa malattia: anticorpi diretti contro il JCV nel sangue periferico; lunga durata della terapia (in genere si considera superiore a 24 mesi), passato utilizzo di farmaci immunosoppressori, quali ad esempio ciclofosfamide, mitoxantrone, azatioprina.

Per questo motivo, prima di iniziare il trattamento con Natalizumab, il medico richiede un esame del sangue per controllare se sono presenti anticorpi anti-JCV (il test specifico si chiama STRATIFY). In caso di negatività, il test STRATIFY viene ripetuto ogni 6 mesi per controllare eventuali modificazioni. In caso di positività (la presenza di questi anticorpi indica che il paziente ha avuto pregresso contatto con il JCV), la decisione di iniziare o meno la terapia con Tysabri (o di interromperla nel caso sia già in atto) dipende da una attenta valutazione dei rischi e dei benefici del trattamento e dalle alternative terapeutiche disponibili.

Recentemente la valutazione del rischio ha subito delle modifiche: come si evince dall'algoritmo si deve effettuare una stratificazione in base al valore di Index e agli anni di assunzione del trattamento



La stratificazione del rischio è un algoritmo in continua evoluzione e pertanto non va considerata definitiva.

La diagnosi di PML

La diagnosi di PML può avvenire per disturbi neurologici di nuova insorgenza o anche in assenza di sintomi clinici, mediante modificazioni della RM encefalo (aspetto di grande importanza per la diagnosi precoce). Nello stato di dubbio diagnostico, ad oggi, si ritiene opportuno sospendere comunque il Natalizumab e praticare una serie di esami aggiuntivi, tra cui la puntura lombare per la ricerca del DNA di JCV nel liquor. La terapia con Natalizumab potrà essere ripristinata solo nel momento in cui sarà stata esclusa con certezza la diagnosi PML.

Sulla base della durata dell'effetto favorevole del farmaco, la sospensione della terapia con Natalizumab, per breve durata (giorni o settimane), non compromette la sua efficacia. In caso di conferma della diagnosi di PML, l'interruzione definitiva della terapia con Natalizumab è obbligatoria. Ad oggi risultano 749 casi di PLM su un totale di 180.000 soggetti esposti al farmaco.

L'evoluzione clinica della PML non è prevedibile: in alcuni casi può evolvere in maniera asintomatica o con minimi esiti neurologici, in altri casi può esitare con gravi deficit neurologici fino al decesso. La ricostituzione immunitaria (ripristino della normale funzione immunitaria) è il trattamento più efficace per la PML e i dati a disposizione indicano che la diagnosi e l'intervento tempestivo nella fase di insorgenza della PML possono migliorarne gli esiti.

Poiché il Natalizumab non ha un effetto definitivo sul sistema immunitario, il ripristino della sua normale funzione può essere raggiunto tramite sospensione del trattamento o rimozione attiva mediante plasmaferesi. Tuttavia, tale ricostituzione immunitaria può causare una reazione infiammatoria cerebrale chiamata "Sindrome Infiammatoria da Immuno Ricostituzione" (IRIS), che può portare ad un peggioramento dei sintomi neurologici, in quanto le cellule del sistema immunitario in questo caso possono danneggiare le cellule nervose durante l'eliminazione del virus, con estensione del danno neurologico.

L'interruzione della terapia

L'interruzione della terapia si associa a un aumentato rischio di ripresa della SM sia clinica che radiologica che compare circa 3 mesi dopo l'ultima somministrazione di Tysabri. Tale fenomeno di riattivazione può essere evidente solo a livello radiologico (ovvero alla risonanza magnetica) oppure anche clinico (nuovi sintomi). È importante che le motivazioni e le modalità di sospensione del Tysabri vengano accuratamente discusse con il neurologo per attuare eventuali strategie di protezione dalla riattivazione poiché, sebbene sia stato descritto come un fenomeno auto-limitante, la riattivazione di malattia post-sospensione di Natalizumab può determinare, in alcuni casi, un peggioramento della disabilità rispetto al livello pre- Natalizumab.

Fertilità, gravidanza e allattamento

Si ritiene improbabile che Natalizumab, alla dose massima raccomandata, possa avere effetti sul grado di fertilità nell'essere umano.

In caso di sospetta gravidanza, o nel caso si voglia intraprendere una gravidanza, le donne dovrebbero informare immediatamente il medico. Il registro prospettico di gravidanza di TYSABRI riporta 355 gravidanze esposte al farmaco, delle quali 316 sono state portate a termine, con un tasso di incidenza di difetti fetali (29 casi) sovrapponibile a quelli segnalati in altri registri di gravidanza. Nella maggior parte dei casi sono state riportate anomalie ematologiche (trombocitopenia e anemia transitorie) da lievi a moderate, reversibili in 4 mesi, in bambini nati da donne esposte a TYSABRI nel loro terzo trimestre di gravidanza. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio ematologico in neonati di donne esposte al medicinale nel corso del terzo trimestre di gravidanza.

Poiché il farmaco è secreto nel latte materno, è controindicato l'allattamento al seno durante il trattamento con Natalizumab.

Esistono alternative terapeutiche?

Poiché il Tysabri è indicato in forme particolarmente attive di malattia, le alternative terapeutiche disponibili sono limitate a: Fingolimod (nome commerciale: Gilenya), Alemtuzumab (nome commerciale: Lemtrada), Daclizumab (nome commerciale: Zimbryta), Mitoxantrone (nome commerciale: Novatrone) e Ciclofosfamide (nome commerciale: Endoxan)

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:

Natalizumab viene somministrato nei centri specializzati nel trattamento della SM. La dose raccomandata per gli adulti è di 300 mg, una volta ogni 4 settimane, somministrato per via endovenosa. L'infusione dura circa 1-2 ore.

Poiché l'infusione può scatenare una reazione allergica (vedi sopra), è necessario un monitoraggio clinico durante l'infusione e nell'ora successiva.

La costanza di somministrazione di Natalizumab è importante, soprattutto durante i primi mesi di trattamento. L'allungamento dell'intervallo tra le dose di pochi giorni o poche settimane non pregiudica l'efficacia del farmaco.

Esami da effettuare prima di iniziare la terapia.

Prima di iniziare il trattamento con Natalizumab il neurologo le chiederà di effettuare degli esami del sangue e delle urine per escludere condizioni che possano controindicare l'uso del farmaco. Prima di iniziare il trattamento con Natalizumab, è importante discutere con il medico i possibili benefici e rischi associati al trattamento.

All'inizio del trattamento con Natalizumab viene consegnata, presso il Centro SM, la Scheda di Allerta per il Paziente, che va conservata con cautela. Questa Scheda di Allerta va mostrata al personale medico in caso di dubbi sul proprio stato di salute e impossibilità di mettersi in contatto con i medici del Centro SM. E' opportuno conservare la Scheda di Allerta anche nei sei mesi successivi all'ultima somministrazione di Natalizumab, perché alcuni casi di PML si sono verificati anche a distanza di alcuni mesi dalla sospensione del farmaco.

Monitoraggio

Prima di iniziare Natalizumab è opportuno verificare che non ci siano alterazioni dell'emocromo, della funzionalità epatica e renale. E' opportuno effettuare un monitoraggio regolare degli esami del sangue (emocromo, funzionalità epatica e renale, esame delle urine con urinocoltura). In caso di elevato rischio di PML (vedi sezione "La stratificazione del rischio di PML"), è indicato eseguire un controllo di RM encefalo ogni 3-4 mesi per favorire una diagnosi precoce. Oltre alle visite e agli esami programmati, potrebbero essere inoltre necessarie visite non programmate ed esami strumentali aggiuntivi (compresa RM e puntura lombare) nel caso in cui il medico rilevi anomalie o nel sospetto clinico o radiologico di PML.

Ci sono delle attenzioni particolari da avere in corso di terapia con Natalizumab?

Interazioni con altri farmaci

Non sono emersi finora dati che indichino interazioni farmacologiche con Natalizumab. Tuttavia, è buona norma informare il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati condotti studi sull'effetto di Natalizumab sulla capacità di guidare e usare macchinari. Tuttavia, sulla base del suo meccanismo d'azione, è assai improbabile che Natalizumab possa pregiudicare la capacità del paziente di guidare veicoli e usare macchinari, a meno che non compaiano effetti collaterali post-infusionali (per esempio capogiri).

Utilizzo di altri farmaci per la SM dopo il Natalizumab

Non sono finora emersi dati che pregiudichino l'utilizzo di altri farmaci specifici per la SM dopo essere stati trattati con Natalizumab.

A completamento dell'informazione utile per una consapevole scelta terapeutica, oltre al presente Foglio Informativo, è necessario che Lei legga anche la documentazione qui elencata, che Le sarà fornita dal medico prescrittore.

Allegati al presente Foglio Informativo:

1. Tysabri – Modulo di inizio trattamento TYSABRI 300 mg concentrato per soluzione per infusione Natalizumab. Questo modulo dovrà essere da Lei sottoscritto e dal Medico prescrittore.
2. Tysabri – Modulo di prosecuzione del trattamento TYSABRI 300 mg concentrato per soluzione per infusione Natalizumab relativo ai rischi relativi al trattamento oltre i due anni. Questo modulo dovrà essere da Lei sottoscritto e dal Medico prescrittore quando l'intervallo di terapia di due anni verrà raggiunto.
3. Carta di Allerta per il Paziente che usa TYSABRI 4. Foglio illustrativo di Tysabri
EMA/349589/2011