

SCLE
ROSI
MULT
iPLA
ONLUS
associazione
italiana

un mondo
libero dalla SM

SPECIALE TYSABRI®

Dossier scientifico

*Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 16 febbraio 2016*

ITER DI APPROVAZIONE TERAPIE

Per far sì che un nuovo farmaco o una terapia divengano di uso generale, è necessario un rigoroso iter di sperimentazione. Si tratta di esperimenti programmati, che hanno lo scopo di valutare il trattamento più appropriato di pazienti affetti da una determinata condizione.

Tale iter è rappresentato da una serie di passaggi obbligatori: ovvero gli stadi successivi che compongono la sperimentazione clinica e permettono di affrontare e risolvere incognite riguardanti la sicurezza (tossicità, tollerabilità), la posologia (dose e via di somministrazione) e, l'utilità clinica, inclusi i vantaggi rispetto ad eventuali farmaci già in commercio per le stesse indicazioni terapeutiche, del nuovo farmaco.

Si parla di studi clinici di fase I, II e III, definiti studi preregistrativi. Questi vengono utilizzati per richiedere alle autorità competenti la registrazione del nuovo farmaco, ossia l'autorizzazione alla commercializzazione ed alla prescrizione, o l'autorizzazione all'utilizzo per nuove indicazioni terapeutiche se il farmaco è già in commercio.

L'iter di approvazione che porta le terapie alle persone si conclude solo quando anche le singole regioni ed in alcuni casi le singole ASL inseriscono nei loro prontuari il nuovo farmaco. In genere in questa fase viene anche attuato uno specifico piano di farmacovigilanza.

INTRODUZIONE

FASE DI SVILUPPO DELLA TERAPIA



LA STORIA DEL NATALIZUMAB

Il natalizumab (Tysabri®) è un anticorpo monoclonale oggi approvato sia negli Stati Uniti che in Europa per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (RR) e di altre malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide e il morbo di Crohn. Il natalizumab interferisce con l'ingresso delle cellule immunitarie (linfociti) dal sangue al sistema nervoso, attraverso la cosiddetta barriera emato encefalica (BEE), impedendo quindi a queste cellule di raggiungere e aggredire la mielina. Il farmaco è somministrato per via endovenosa ogni mese, per un periodo di tempo ancora non definito con precisione dalla comunità scientifica (probabilmente diversi anni), e ha dimostrato di avere una buona efficacia sulle ricadute e sulla risonanza magnetica (RMN), nonché un profilo di sicurezza accettabile.

I primi studi sul Tysabri®

I primi studi sul farmaco risalgono al 2003 negli Stati Uniti, riferiti a un periodo di osservazione breve, cioè di sei mesi. Nel frattempo prendevano il via anche studi di fase III, quindi a più lungo termine e su scala internazionale, *AFFIRM* e *SENTINEL*. In questi grandi studi, prima di essere ufficialmente approvato, il natalizumab è stato sperimentato sia in monoterapia sia associato all'interferone beta. Lo studio *AFFIRM* è iniziato nel 2001 e ha coinvolto 942 partecipanti in tutto il mondo (99 centri). I pazienti sono stati divisi in due gruppi: al primo è stato somministrato natalizumab e al secondo un placebo, cioè una sostanza inerte, incapace di azione farmacologica, utilizzata solo come "confronto" al farmaco vero e proprio.

Lo studio *SENTINEL* è iniziato a gennaio 2002 su 1.171 pazienti in tutto il mondo (124 centri), tra cui sei italiani. In questa sperimentazione il natalizumab (Tysabri®) è stato invece associato a interferone beta-1a somministrato in muscolo una volta alla settimana (*AVONEX*®) e confrontato con placebo e *AVONEX*.

L'iniziale approvazione del farmaco

Dati i buoni risultati di sicurezza ed efficacia fin qui dimostrati dagli studi, nel novembre 2004 la *Food and Drug Administration*, l'ente che controlla la sicurezza dei farmaci negli Stati Uniti, decide di approvare con procedura d'urgenza l'uso e la vendita del natalizumab con il nome commerciale di Tysabri® (finora l'anticorpo era stato indicato con il nome di Antegren®). Questa decisione peraltro giunge prima che siano disponibili i risultati finali degli studi a lungo termine, poiché l'ente ha giudicato necessario accelerare i tempi per non privare le persone con sclerosi multipla di una cura potenzialmente efficace. Il Tysabri® dunque diventa il sesto farmaco approvato dalla FDA per la sclerosi multipla (dopo gli immunomodulanti ed un unico immunosoppressore, il mitoxantrone).

Il farmaco viene temporaneamente ritirato dal commercio

A febbraio 2005, tuttavia, l'azienda farmaceutica produttrice di natalizumab annuncia la decisione di sospendere volontariamente la vendita del Tysabri® negli Stati Uniti e l'utilizzo di questo farmaco in tutti gli studi clinici, in ogni parte del mondo. Tale decisione è motivata da due eventi avversi gravi che si sono presentati in pazienti trattati con Tysabri® in associazione ad Avonex® (interferone beta-1a) nel corso di sperimentazioni cliniche. Questi eventi consistono in un caso mortale, confermato, e un caso ritenuto sospetto, di **leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP)**, una malattia demielinizante rara e frequentemente mortale, causata da un virus, denominato JC.

E' una encefalite (cioè una infezione del cervello) che di solito si osserva in soggetti immunodepressi, come nei pazienti con AIDS, (ma può rappresentare un grave "effetto collaterale" di numerosi farmaci che agiscono sulla risposta immunitaria) caratterizzata da deterioramento neurologico irreversibile e morte, per la quale non è noto trattamento efficace. Tale prudenziale decisione, dettata dalla opportunità di comprendere meglio una situazione "in divenire", ha creato un certo sconforto nell'ambiente della SM, a causa delle notevoli aspettative che il farmaco aveva suscitato, ma d'altra parte è sembrata ragionevole a gran parte della comunità Neurologica.

Anche il Comitato scientifico dell'AIMS, attraverso un comunicato ufficiale, aveva del resto concordato con la decisione presa, e con la necessità di monitorare attentamente i pazienti che in Italia avevano eseguito tale terapia (tutti, come detto, in associazione con l'interferone AVONEX®). Quindi, a seguito della sospensione delle sperimentazioni sul Tysabri® per i casi di **leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP, o PML secondo la**

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 16 febbraio 2016

sigla anglosassone), si costituisce in USA una commissione di indagine per valutare l'accaduto.

La commissione analizza le cartelle cliniche di oltre 3.400 pazienti (la maggior parte con sclerosi multipla recidivante remittente, alcuni con altre malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide e il Morbo di Crohn) che avevano usato Tysabri® nei due anni precedenti. Le persone con sintomi probabili di PML sono valutate non solo da un punto di vista clinico ma anche diagnostico (con la puntura lombare e la risonanza magnetica) per confermare o escludere la presenza del virus JC.

Nessun nuovo caso di malattia è confermato. Le conclusioni della commissione sono pubblicate su una delle riviste mediche più autorevoli del mondo, il *New England Journal of Medicine*, a marzo 2006, e sottoposte al vaglio della Food and Drug Administration (FDA), insieme con i risultati degli studi AFFIRM e SENTINEL presenti sullo stesso numero della rivista. La FDA, visti i risultati di efficacia soddisfacenti e l'assenza di nuovi casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva, decide a questo punto di riprendere le sperimentazioni, per valutare l'ipotesi di riammettere il farmaco in vendita negli Stati Uniti. In effetti, i risultati dello studio AFFIRM sono incoraggianti. Su un arco di due anni, il farmaco ha dimostrato di riuscire a rallentare il rischio di progressione della disabilità del 42%; il tasso di ricadute è sceso di ben il 68% dopo un anno, un risultato molto significativo, anche in rapporto ai farmaci immunomodulanti fin qui disponibili per la cura della SM tipo RR. Il natalizumab inoltre ha ridotto dell'83% lo sviluppo di nuove lesioni e l'aumento di dimensioni delle lesioni esistenti, effetto confermato con la risonanza magnetica nucleare (RMN).

Anche i risultati dello studio SENTINEL confermano il soddisfacente "rapporto rischio-beneficio" di natalizumab. Nei pazienti che hanno aggiunto il Tysabri® all'AVONEX® si è ridotto del 24% il rischio relativo di progressione della disabilità e del 54% il tasso di ricadute. Come detto però, tra coloro trattati con natalizumab più l'interferone AVONEX®, si sono anche verificati i due casi di PML.

La reintroduzione del Tysabri® in commercio

Quindi, dopo le relative indagini sul rischio reale di contrarre la PML, e terminata definitivamente la fase di sperimentazione mediante i grandi studi clinici sopra ricordati, a giugno 2006 Tysabri® torna in commercio negli USA. Tuttavia, considerato che i casi di PML si sono come detto fin qui verificati solo in pazienti contemporaneamente trattati anche con interferone (quindi sottoposti a una "doppia azione" sul sistema immunitario), prudenzialmente si decide che *l'anticorpo può essere usato solo in monoterapia*, cioè non associato ad altri farmaci con attività sul sistema immunitario. Anche riguardo al tipo di pazienti candidabili a questa terapia ci sono delle limitazioni.

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 16 febbraio 2016

Si tratta di persone con sclerosi multipla recidivante-remittente che non rispondono adeguatamente o non tollerano i trattamenti disponibili. Infine, si ritiene necessario da parte degli organi di controllo, negli Stati Uniti come in Europa, l'istituzione da parte delle aziende produttrici del farmaco di un piano per il controllo del rischio a garanzia della salute dei pazienti che decideranno di assumere il farmaco. In particolare, la FDA ha stabilito che il Tysabri® può essere distribuito all'interno del programma di vigilanza (chiamato TOUCH) rispettando le seguenti regole: - il farmaco deve essere utilizzato esclusivamente da medici prescrittori in centri autorizzati all'infusione, distribuito da farmacie ospedaliere registrate nel programma di vigilanza; - il farmaco può essere somministrato solo ai pazienti inseriti nel programma di vigilanza; - prima di iniziare il trattamento, il neurologo deve valutare attentamente una risonanza magnetica del paziente così da poter eventualmente in futuro avere un termine di paragone nel caso si presenti il sospetto di leucoencefalopatia multifocale progressiva (caratterizzata non solo da certe caratteristiche cliniche, ma anche radiologiche in RMN); - i pazienti in terapia con il Tysabri® devono essere valutati periodicamente dal curante (dopo tre mesi e dopo sei mesi dalla prima infusione e, successivamente, a intervalli regolari ogni sei mesi); - i dati devono essere inviati alle aziende distributrici, in modo da costituire un registro sempre aggiornato per future rivalutazioni scientifiche.

A questo punto l'EMA, l'ente che controlla la sicurezza dei medicinali nei Paesi europei (quindi omologo alla FDA statunitense), il 29 giugno approva la commercializzazione del Tysabri® anche in Europa.

Come negli Stati Uniti, non tutti i pazienti con SM a tipo RR possono essere candidabili a ricevere il farmaco, ma solo due tipologie ben definite dalla normativa:

- pazienti in cui, nonostante il trattamento con interferoni beta o copolimero, continua a esserci un'alta attività di malattia;
- pazienti con una forma RR "aggressiva", anche se mai trattati in passato con farmaci immunomodulanti.

Inoltre, anche in Europa la distribuzione del farmaco è chiaramente regolamentata. Si stabilisce, come in USA, che la somministrazione sarà effettuata solo presso centri specializzati autorizzati e i pazienti saranno clinicamente supervisionati, anche con esami di risonanza magnetica, per ridurre il rischio di eventuali gravi effetti collaterali. Nei centri specialistici, il farmaco sarà somministrato tramite infusione endovenosa della durata almeno un'ora (per ridurre il rischio di reazioni allergiche), e il paziente verrà monitorato per l'ora successiva all'infusione per l'eventuale comparsa di reazioni di ipersensibilità (comunque più probabili alle prime somministrazioni). Il farmaco inoltre potrà essere somministrato solo a persone non immunocompromesse (la PML, come detto, è più

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 16 febbraio 2016

probabile se c'è immunodepressione) e i medici curanti dovranno pertanto valutare, caso per caso, lo stato immunitario prima di iniziare la terapia. Un'attenta valutazione andrà fatta per le persone che sono state trattate con farmaci immunosoppressori (mitoxantrone, ciclofosfamide e azatioprina), o immunomodulanti (interferone beta o glatiramer acetato) a causa delle potenziali interazioni con natalizumab, osservando un idoneo periodo di "pausa" prima di cominciare il nuovo farmaco.

A ottobre 2006 è stata la volta del *Ministero della Salute canadese*, che ha approvato il Tysabri® con indicazioni e limiti analoghi a quelli già indicati dagli enti di controllo di Stati Uniti ed Europa.

Il 16 dicembre 2006, infine, l'*Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)* autorizza la rimborsabilità del Tysabri® (natalizumab) anche nel nostro paese, con indicazioni e limiti simili a quelli già accennati per gli altri paesi. Di seguito riportiamo il testo integrale che disciplina l'utilizzo del farmaco in Italia.

Le persone che alla fine di giugno 2009 stanno assumendo Tysabri® sono circa 43300, di cui 22.000 in America, 20.700 negli altri paesi in cui è stato approvato il trattamento e circa 600 persone che stanno partecipando a sperimentazioni cliniche. I casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva accertata sono 11 (dato di luglio 2009), nonostante ciò la frequenza di questo grave effetto collaterale fino ad oggi rimane inferiore a quella che era stata indicata in precedenza e cioè di un caso ogni 1000 (rischio stimato al momento dell'immissione in commercio del farmaco).

In data 23 ottobre 2009 l'EMEA ha rilasciato un breve comunicato che informa che una delle sue commissioni consultive ha iniziato una revisione dei rischi e dei benefici del Tysabri® dopo il rapporto di 23 casi confermati di leucoencefalopatia progressiva multifocale in tutto il mondo dal momento che il farmaco è stato immesso in commercio. Questa revisione ha iniziato a discutere sulle possibili nuove misure da prendere per garantire la sicurezza del Tysabri® e come bilanciare il rischio con i benefici del trattamento. Il numero di casi rispetto al numero di persone che in tutto il mondo sta assumendo tale farmaco fa sì che il numero di casi di PML risulti ancora entro la frequenza prevista e pubblicata sulla scheda tecnica del farmaco di 1 caso su 1.000.

Il 4 marzo 2011 è stato comunicato che i casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva sono giunti a 102 casi confermati, di cui 55 in Europa, a dicembre 2010 le persone nel mondo che assumevano il farmaco erano 78.800. In base alla raccolta dei nuovi dati, è stata ricalcolata la percentuale del rischio di sviluppare la LMP che attualmente è passata dal valore precedente di gennaio 2001 di 1.06 casi su 1000 a 1.23 per 1000.

Al 4 gennaio 2012, su oltre 93.000 pazienti esposti a natalizumab a livello mondiale, si sono verificati 201 di leucoencefalopatia multifocale progressiva, di cui 75 negli USA, 116 nella Comunità Economica Europea e 10 nel resto del mondo. L'incidenza complessiva della PML associata a natalizumab è pari a 2,08 casi ogni 1.000 pazienti, con una distribuzione dipendente dalla durata di esposizione al farmaco: 0,04/1.000 e 0,55/1.000 rispettivamente nel primo e nel secondo anno di terapia, compresa tra 1,99/1.000 e 1,39/1.000 dal terzo al quinto anno.

Al 15 agosto 2012 i casi confermati di LMP nel mondo erano 264 e alla data del 4 febbraio 2014, sono stati documentati 437 casi in più di 100.000 persone con SM trattate con natalizumab.

Le conoscenze acquisite durante gli anni di esperienza clinica in merito al monitoraggio dei pazienti in trattamento con natalizumab ed alla gestione clinica e radiologica dei pazienti che sviluppano la PML hanno contribuito significativamente a migliorare l'approccio diagnostico e terapeutico a questo serio evento avverso e limitarne l'impatto clinico sui pazienti.

Inoltre, lo sviluppo e la diffusione ai Centri SM del test per la valutazione degli anticorpi anti-JCV come fattore di rischio per l'insorgenza della PML e l'elaborazione dell'algoritmo di stratificazione del rischio dei pazienti hanno fornito ai Neurologi che utilizzano natalizumab per la terapia della SM-RR gli strumenti fondamentali per trattare i pazienti in condizioni di massima sicurezza, attraverso la definizione di strategie di terapia e monitoraggio personalizzate sulla base del rischio individuale, che consentano di minimizzare il rischio sia per i pazienti negativi che per quelli positivi per la presenza degli anticorpi anti-JCV.

Sviluppo valutazioni anticorpi virus JC

È disponibile un test che permette, mediante dosaggio degli anticorpi anti-JCV nel siero, di valutare l'esposizione dei pazienti con SM-RR al virus JC (JCV) a supporto di una maggiore sicurezza nell'utilizzo di natalizumab per i pazienti con SM-RR.

Il JCV, infatti, è un virus ubiquitario che infetta in maniera completamente asintomatica circa il 50% della popolazione generale e dei pazienti con sclerosi multipla, ma che, in un numero limitato di pazienti esposti terapeutamente a natalizumab, può essere causa della Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML), un'infezione opportunistica del SNC potenzialmente fatale.

La positività al test è uno dei tre fattori di rischio, tra loro indipendenti, ad oggi noti e misurabili per la PML (insieme al precedente uso di farmaci immunosoppressori e alla durata del trattamento con natalizumab) e rappresenta il primo aspetto da considerare in un algoritmo di stratificazione del rischio dei pazienti che sono già in terapia con natalizumab o che devono iniziarsela ai fini della definizione di appropriate strategie di trattamento e monitoraggio.

Da maggio 2011 il test è disponibile gratuitamente presso il laboratorio Unilabs di Copenaghen (Danimarca) per tutti i Centri, anche italiani, che si occupano di diagnosi e terapia della sclerosi multipla, con il nome di Stratify JCVTM.

STUDI IN CORSO

Post-marketing: Allo scopo di confermare nella pratica clinica quotidiana i dati di efficacia e sicurezza ottenuti durante gli studi registrativi anche su periodi di trattamento più lunghi, l'azienda produttrice del farmaco ha realizzato un esteso programma di studi osservazionali post-marketing. I pazienti trattati con natalizumab sono infatti inseriti nei seguenti principali programmi osservazionali o di monitoraggio:

- Tysabri Outreach: Unified Commitment to Health (TOUCH) e Tysabri Global observational progRam In Safety (TYGRIS), programmi in cui sono stati arruolati 6.467 pazienti alla data del 23 maggio (2011?). Trattasi di studi internazionali osservazionali prospettici, che hanno l'obiettivo di acquisire dati clinici relativi agli effetti del trattamento con natalizumab nella pratica clinica.
- Tysabri Observational Program (TOP), con 3.638 pazienti arruolati alla data del giugno 2011. I risultati preliminari del TOP dimostrano che natalizumab è estremamente efficace nel ridurre le ricadute cliniche (ARR: 0,29 in terapia vs. 1,99 all'arruolamento, $p < 0,0001$) e nell'arrestare, se non addirittura revertire, la progressione della disabilità fisica (EDSS: 3,3 a 30 mesi di trattamento vs. 3,6 all'arruolamento, $p < 0,0001$), con risultati quantitativamente migliori quanto più precocemente viene iniziato il trattamento.
- Safety of Tysabri Re-dosing And TreAtment (STRATA, 1094 pazienti arruolati a gennaio 2011). Rappresenta un'estensione degli studi registrativi di fase III i cui risultati ad oggi disponibili dimostrano che l'efficacia ed i benefici clinici del farmaco sono conservati anche nel lungo termine (5 anni), con un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello della popolazione generale.

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 16 febbraio 2016

MODALITÀ DI PRESCRIZIONE, SOMMINISTRAZIONE E RIMBORSABILITÀ DEL TYSABRI® IN ITALIA INDICATE NEL PROVVEDIMENTO

Indicazioni terapeutiche

TYSABRI è indicato come monoterapia disease-modifying nella sclerosi multipla recidivante remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti:

- Pazienti adulti di età pari o superiore ai 18 anni con un'elevata attività della malattia nonostante la terapia con interferone-beta. Tali pazienti sono definiti come pazienti che hanno fallito nella risposta ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (di solito, almeno un anno di trattamento) con un interferone beta. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia e devono presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica (RM) cerebrale o almeno 1 lesione captante Gadolinio. Un paziente non-responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi.

Oppure

- Pazienti adulti di età pari o superiore ai 18 anni con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti Gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

REQUISITI DEI CENTRI DI PRESCRIZIONE E RIMBORSABILITÀ

La dispensazione del Tysabri® è esclusivamente ammessa nei centri già individuati dalle Regioni e già designati per la prescrizione dei farmaci della nota 65 per la sclerosi multipla (cioè prescrittori autorizzati di immunomodulanti, interferone o copolimero).

Il centro prescrittore deve per legge avere i *seguenti requisiti*:

- esperienza nella diagnosi, terapia e follow-up dei pazienti con SM;
- esperienza nel trattamento dei pazienti con interferone beta e glatiramer acetato;
- esperienza nel trattamento dei pazienti con mitoxantrone e /o ciclofosfamide;
- possibilità di *eseguire un esame RM con caratteristiche di urgenza* (cioè entro 24-72 ore) nel sospetto di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP);
- disponibilità di collaborazione con un laboratorio di microbiologia o malattie infettive in grado di eseguire un esame in PCR su sangue o liquor per la ricerca del virus JC;
- possibilità di effettuare terapia con plasmaferesi e immunoglobuline endovenose (Ig ev) in caso di sospetta leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP);
- possibilità di mettere in atto misure terapeutiche tempestive in caso di reazioni da ipersensibilità al farmaco, come la possibilità di reperire tempestivamente un anestesista rianimatore;
- il personale medico ed infermieristico dell'unità operativa deve essere adeguatamente formato sulle indicazioni, controindicazioni, possibili effetti collaterali, possibili infezioni opportunistiche, rischio di sviluppo di LMP per i pazienti trattati con Tysabri®.

MODALITÀ DI PRESCRIZIONE E FOLLOW UP

Le modalità di prescrizione e di follow up (monitoraggio efficacia/sicurezza) del Tysabri® sono riportate nel sito dell'AIFA e comprendono le *schede che devono essere compilate dai centri ospedalieri* e che costituiscono parte integrante della presente determinazione. Le singole schede allegate alla presente determinazione sono:

- scheda di accreditamento della struttura clinica
- scheda registrazione paziente, per identificare univocamente il paziente
- scheda eleggibilità paziente, per la verifica dei criteri di rimborsabilità del farmaco, che risulta anche indispensabile per la successiva richiesta del farmaco

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 16 febbraio 2016

- scheda richiesta farmaco, compilata per ogni somministrazione
- scheda fine trattamento, per segnalare la causa di fine trattamento
- scheda follow-up, da compilare ogni 3 mesi durante la terapia e, successivamente, ogni 6 mesi
- scheda segnalazione eventi avversi

USO SICURO DEL FARMACO: CONDIZIONI O RESTRIZIONI

Come indicato dalla scheda tecnica del farmaco, la casa farmaceutica deve provvedere a livello nazionale che prima dell'immissione sul mercato a tutti i medici che intendono prescrivere Tysabri® sia fornito un pacchetto specifico contenente:

- informazioni sul prodotto
- informazioni sul Tysabri® destinate ai medici riguardanti limitazioni delle indicazioni; infezioni atipiche/ opportunistiche, in particolare la LMP, reazioni legate all'infusione, reazioni di ipersensibilità, formazione di anticorpi, necessità di informare i pazienti sui benefici e rischi derivanti dall'uso di Tysabri® e di fornire loro una carta di allerta per il paziente
- “*Carta di Allerta per il Paziente*”, una speciale tessera di segnalazione dei rischi consegnata ai pazienti in trattamento con Tysabri®, da tenere sempre con sé

Terapie immunosoppressive concomitanti o precedenti

L'uso concomitante con terapie immunosoppressive e antineoplastiche può fare aumentare il rischio di infezioni, incluso il rischio di LMP, ed è pertanto *controindicato*.

I pazienti trattati invece *precedentemente* con farmaci immunosoppressori, come ciclofosfamide e mitoxantrone, possono presentare una immunosoppressione prolungata e quindi essere a maggiore rischio di sviluppare una LMP. Pertanto, è necessario prestare in questa situazione particolare cautela e *lasciare trascorrere un tempo sufficiente* prima

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 16 febbraio 2016

di iniziare il trattamento con tysabri®. Questo intervallo di tempo andrà valutata nel singolo caso.

Non sono in ogni caso controindicati brevi cicli di corticosteroidi, quali quelli che si utilizzano in caso di ricaduta di malattia (“poussè”).

DOMANDE E RISPOSTE

Domande più frequenti

Cos'è e come funziona il Tysabri®?

Il Tysabri® è il nome commerciale del natalizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato, cioè prodotto dal topo, ma modificato dall'industria farmaceutica in modo da “assomigliare” ad un anticorpo umano, e per questo ridurre il rischio di una reazione immunitaria contro una molecola estranea. Legandosi alla proteina di membrana linfocitaria alfa-4-integrina, una molecola importante per lo stravasamento dei globuli bianchi, il natalizumab blocca la fuoriuscita dei linfociti T dai vasi sanguigni, con conseguente inibizione del loro ingresso nel tessuto nervoso. Non riuscendo più a giungere “a bersaglio”, il risultato è la protezione della mielina dai danni infiammatori causati dai linfociti autoreattivi. Negli studi effettuati, il farmaco ha dimostrato di avere una buona efficacia sulle ricadute e sulla progressione della disabilità nelle persone con sclerosi multipla recidivante-remittente (RR). Il Tysabri® si somministra per via endovenosa, una volta al mese, obbligatoriamente in ambiente ospedaliero, per un periodo di tempo ancora oggi non ben conosciuto, probabilmente, comunque, di diversi anni.

Il Tysabri® è disponibile anche in Italia?

Sì. L'Agenda Italiana del Farmaco (AIFA), seguendo quanto stabilito dai principali organi di controllo USA (la FDA) nonché europei (l'EMA) ha autorizzato la rimborsabilità del Tysabri® (natalizumab) per il trattamento di alcune forme particolarmente resistenti di sclerosi multipla recidivante-remittente (RR). Così come è accaduto in tutte le altre parti del mondo, la legge ha indicato precise indicazioni e limiti nell'utilizzo del natalizumab, così come risulta da Gazzetta Ufficiale n. 292 del 16 dicembre 2006.

Quali precauzioni sono state prese per tutelare la salute delle persone che assumono il Tysabri®?

I pazienti che effettuano la terapia con natalizumab devono essere pienamente informati su indicazioni, controindicazioni e possibili rischi del trattamento e firmare,

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 16 febbraio 2016

congiuntamente al medico, la carta di allerta indicante specificatamente il rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP). E' stato inoltre previsto un piano di farmacovigilanza con la possibilità di mettere in atto tempestivamente provvedimenti in caso di reazioni di ipersensibilità, oltre a un follow-up prima e dopo la somministrazione.

Che cosa è la carta di allerta?

E' una speciale tessera che contiene importanti dati di sicurezza da conoscere prima della somministrazione del farmaco e durante il trattamento. Questo foglio descrive gli effetti indesiderati che sono stati segnalati dopo l'uso del Tysabri®. E' importante tenere con sé la carta di allerta (ad esempio assieme ai propri documenti di identità) non solo durante il trattamento, ma anche per i sei mesi dopo l'ultima dose, perché possono verificarsi effetti indesiderati anche dopo la sospensione del trattamento

DOMANDE SULLA MODALITÀ DI PRESCRIZIONE, SOMMINISTRAZIONE E RIMBORSABILITÀ IN ITALIA

A chi può essere prescritto il Tysabri® in Italia?

Il Tysabri® è stato autorizzato per il trattamento di pazienti con SM recidivante-remittente (RR) che non abbiano risposto ad un ciclo terapeutico "completo e adeguato" con le terapie immunomodulanti attualmente approvate per la SM RR (interferone o copolimero), o in alternativa a pazienti anche non precedentemente trattati con farmaci immunomodulanti o immunosoppressori, ma con una forma di SM RR ritenuta dal neurologo curante "a grave e rapida evoluzione".

Dove può essere somministrato il Tysabri®?

La terapia può essere effettuata esclusivamente nei centri già individuati dalle Regioni e già designati per la prescrizione dei farmaci immunomodulanti e immunosoppressori e dotati di requisiti specifici elencati nella "scheda di accreditamento" stabilita dall'AIFA. In particolare i centri sclerosi multipla devono possedere esperienza nella diagnosi, terapia e follow-up dei pazienti con SM e avere la possibilità di eseguire un esame RM con caratteristiche di urgenza (entro 24-72 ore) nel sospetto di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP).

Come viene somministrato il Tysabri®?

Il farmaco si assume per endovena ogni quattro settimane. L'infusione dura almeno

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 16 febbraio 2016

un'ora (se più rapida, il rischio di reazioni allergiche potrebbe essere maggiore), terminata la quale inizia un periodo di osservazione della durata di un'altra ora per valutare l'insorgenza di eventuali effetti collaterali.

Il Tysabri® è dispensato gratuitamente?

Il farmaco (come peraltro gli immunomodulanti) è totalmente a carico del Servizio Sanitario Nazionale, purchè dispensato nei Centri Ospedalieri autorizzati, quindi rispettando tutte le indicazioni e controindicazioni previste dalla legge.

DOMANDE SU EFFICACIA, CONTROINDICAZIONI ED EFFETTI COLLATERALI

Tysabri® è il più efficace tra i trattamenti disponibili per la sclerosi multipla?

Non è possibile rispondere a questa domanda, poiché non sono stati ancora previsti studi clinici di confronto tra il Tysabri® e altri farmaci approvati per la terapia della sclerosi multipla. I dati finora disponibili consentono comunque di affermare che, dopo due anni di trattamento con il Tysabri®, le ricadute si riducono di due terzi rispetto al placebo, quindi in maniera notevole (la riduzione, con i comuni immunomodulanti, per fare un paragone, è di un terzo, quindi sensibilmente minore).

Perché il Tysabri® era stato temporaneamente ritirato dal mercato?

Nel 2005 Tysabri® fu sospeso dal commercio per un certo periodo di tempo per motivi di sicurezza. La decisione si basò sul rapporto di due eventi avversi gravi che si presentarono in pazienti trattati con Tysabri® in associazione ad AVONEX® (interferone beta-1a) nel corso di sperimentazioni cliniche. Si era trattato di due casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP), una malattia neurologica causata dal virus JC, attualmente mal curabile, e frequentemente mortale.

Che cosa è la Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (LMP)?

La leucoencefalopatia multifocale progressiva è una malattia virale che insorge quasi esclusivamente nelle persone che soffrono di grave immunodeficienza dovuta al virus JC. Tale virus è presente nell'86% della popolazione, sebbene rimanga latente nella maggior parte dei casi, e può dare origine alla malattia soltanto nel momento in cui il sistema immunitario sia fortemente indebolito. La leucoencefalopatia multifocale progressiva è caratterizzata da sintomi aspecifici come una maggiore debolezza, fino a sintomi come disturbi della visione, cambiamenti comportamentali o di personalità, disturbi della memoria e dell'orientamento fino a quadri veri e propri di confusione mentale, crisi epilettiche. Purtroppo al momento non vi sono cure specifiche (antivirali) per questa malattia; tuttavia i sintomi possono migliorare e la malattia può arrestarsi se migliora il

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 16 febbraio 2016

sistema immunitario della persona. Nel caso della persona che sia in trattamento con natalizumab, la terapia sarà sospendere il trattamento in corso e eventualmente sottoporre la persona alla plasmaferesi. La prognosi della PML è spesso infausta e il grado di disabilità che permane nelle persone è estremamente diverso, da quadri molto lievi a quadri più gravi.

In che cosa consiste la stratificazione del rischio di sviluppare LMP?

La stratificazione del rischio di sviluppare la LMP è un esame del sangue sviluppato dall'azienda produttrice del Tysabri per identificare se la persona in questione è stata esposta al virus JC. Infatti, quando una persona è infettata si sviluppano anticorpi specifici contro il virus. La stratificazione si basa sulla ricerca e rilevazione degli anticorpi anti virus JC. In particolare se il test per il virus JC è risultato negativo il rischio di PML è molto piccolo (meno di 0,2 su 1.000 o 1 in 5.000). Mentre un test positivo indica che la persona ha un rischio maggiore di sviluppare la LMP. In tali casi il rischio dipende anche dal fatto che in precedenza alla persona siano stati somministrati trattamenti immunosoppressori e la durata di somministrazione del natalizumab. Il test indica il livello relativo di rischio e tale informazione potrà essere molto utile per prendere decisioni sul trattamento in corso.

Stratificazione del rischio di sviluppo della PML in persone in trattamento con natalizumab

(Basata su trattamento con natalizumab e su 343 casi confermati di PML alla data del 5 marzo 2013)

Stato anticorpi anti-JVC			
Negativo	Positivo		
0.1/1000	Durata	No uso precedente Immunosoppressori	Uso precedente Immunosoppressori
	1-24 mesi	0.7/1000	1.8/1000
	25-48 mesi	5.3/1000	11.2/1000
	49-72 mesi	6.1/1000	Dati insufficienti*

** I dati relativi a durata superiore ai sei anni sono limitati. Non ci sono dati sufficienti per determinare adeguatamente il rischio di PML in pazienti positivi per anticorpi anti-JVC, tratti precedentemente con immunosoppressore e trattati con natalizumab per più di 48 mesi.*

Il 12 febbraio 2016 l'Agenzia Europea del Farmaco ha aggiornato le raccomandazioni per minimizzare il rischio di PML in seguito ad utilizzo di Tysabri.

In particolare, il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ha stabilito che per i pazienti con un basso indice di anticorpi e che non hanno utilizzato farmaci immunosoppressori prima di iniziare Tysabri, si raccomanda di ripetere il test degli anticorpi per il virus JC ogni 6 mesi

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 16 febbraio 2016

una volta che hanno assunto Tysabri per più di 2 anni. Nei pazienti che sono risultati negativi per gli anticorpi del virus JC, il test degli anticorpi deve essere ripetuto ogni 6 mesi. In qualsiasi situazione in cui si sospetti una PML il trattamento con Tysabri deve essere sospeso fino a quando la PML è stata esclusa.

La raccomandazione del PRAC sarà trasmessa al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA per il parere finale e successivamente pubblicata.

Quali effetti collaterali può dare il Tysabri®?

Al momento dell'infusione o subito dopo la somministrazione possono verificarsi reazioni allergiche, anche gravi (fino al rischio di una vera e propria risposta anafilattica, che, seppur raramente, può risultare mortale). Inoltre, come gran parte dei farmaci "immunologici", è stata riportata una maggiore facilità a sviluppare infezioni, in genere non gravi (soprattutto urinarie e a livello delle prime vie aeree), e la possibilità di alterazione di alcuni parametri ematochimici (in particolare il numero di globuli bianchi, globuli rossi, piastrine, o della funzionalità epatica). Infine, sintomi frequenti, in genere di scarsa importanza clinica, sono cefalea, stanchezza, dolori articolari, vomito, orticaria.

È controindicata la somministrazione dei corticosteroidi durante l'uso del Tysabri®?

Brevi cicli di corticosteroidi (in genere in caso di poussè) non sono controindicati.

DOMANDE GENERALI

Adesso che è disponibile il Tysabri® devo cambiare terapia?

Se il trattamento farmacologico già in corso (in genere con immunomodulanti, cioè interferone o copolimero) è ritenuto dal proprio Neurologo efficace, sia sul piano della efficacia che su quello della tollerabilità, non appare logico cambiare terapia. Ogni paziente comunque rappresenta un caso a se, che andrà discusso attentamente nel cosiddetto "rapporto rischio-beneficio".

Posso iniziare la terapia con Tysabri® anche se non ho ancora fatto alcun farmaco specifico per la SM?

Nel provvedimento di Legge è prevista la possibilità che la terapia sia prescritta a pazienti con SM RR anche se non precedentemente trattati con farmaci immunomodulanti o immunosoppressori, se la forma è ritenuta dal neurologo curante "grave e a rapida evoluzione". Cosa debba intendersi con questa dizione, andrà valutato di caso in caso sulla base delle caratteristiche soggettive di ciascun paziente. Anche se la legge contiene

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 16 febbraio 2016

diverse specifiche a riguardo, anche in considerazione della complessità della SM, non è infatti possibile generalizzare.

Sto assumendo un immunosoppressore: quando potrò iniziare la terapia con Tysabri®?

Se si assumono farmaci immunosoppressori (come il mitoxantrone, Novantrone®, o la ciclofosfamide, Endoxan®) è necessario lasciare trascorrere un tempo sufficiente per consentire la ripresa della funzione immunitaria. Questo intervallo è stimabile in qualche mese, ma, nuovamente, andrà valutato più precisamente nel singolo caso.

SCLEROSI MULTIPLA : IL PROCESSO DI SVILUPPO E APPROVAZIONE DEI FARMACI



FASE I. Il primo passo nella sperimentazione di un nuovo farmaco è quello di determinare la sicurezza di singole dosi singole in un piccolo numero di volontari sani. Questa fase aiuta i ricercatori a capire alcuni aspetti su come funziona il farmaco in questione e si stabilisce anche il dosaggio da utilizzare successivamente.



FASE II. Se il trattamento risulta essere sicuro, iniziano studi per determinare l'efficacia del farmaco nel persone con la condizione da trattare. Questi studi possono durare diversi mesi o anni e coinvolgere un numero maggiore di persone. Lo studio potrà essere:

- a) controllato: il farmaco viene confrontato con un trattamento standard o placebo;
- b) doppio cieco: né i ricercatori né i partecipanti sanno quale trattamento sono ricezione;
- c) randomizzato: i partecipanti sono assegnati in modo casuale a ricevere un trattamento attivo o placebo.



FASE III. Se un farmaco mostra efficacia, viene condotto uno studio più ampio. Questi

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 16 febbraio 2016

studi clinici possono essere condotti in diversi centri (multicentrici) e in diversi Paesi, e possono durare diversi anni. Tali studi consentono ai ricercatori di valutare con maggiore precisione il potenziale del nuovo farmaco in una più ampia gamma di persone e confrontarlo con i trattamenti esistenti.



Autorizzazione EMA (European Medicines Agency). I dati di tutte le fasi precedenti e i risultati degli studi clinici vengono presentati all'autorità di regolamentazione competente. Se le autorità decidono che il nuovo farmaco è efficace, sicuro e incontra gli standard di qualità, viene rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio o di licenza.



Autorizzazione AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). Successivamente all'autorizzazione da parte dell'EMA, l'Agenzia Italiana del farmaco opera le sue valutazioni fornendo le indicazioni specifiche per l'utilizzo di quel determinato farmaco.



Enti locali. L'iter di approvazione che porta le terapie alle persone si conclude solo quando anche le singole regioni ed in alcuni casi le singole ASL inseriscono nei loro prontuari il nuovo farmaco. In genere in questa fase viene anche attuato uno specifico piano di farmacovigilanza.

*Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 16 febbraio 2016*