

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Gennaio 2020

LEMTRADA (alemtuzumab): limitate le indicazioni terapeutiche, introdotte ulteriori controindicazioni e misure di minimizzazione del rischio

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Sanofi, in accordo con l'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera informarLa di quanto segue:

Riepilogo:

L'impiego di Lemtrada è risultato associato al rischio di reazioni avverse gravi, a volte fatali. Sono state introdotte nuove limitazioni all'utilizzo come di seguito riportato:

LEMTRADA è indicato come singola terapia modificante la malattia in adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) altamente attiva per i seguenti gruppi di pazienti:

- Pazienti con malattia altamente attiva nonostante un ciclo completo e adeguato di trattamento con almeno una terapia modificante la malattia (DMT) o
- Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente severa in rapida evoluzione, definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto a una RM precedente recente.

Ulteriori controindicazioni:

- Pazienti con infezione acuta grave fino a completa risoluzione;
 - Pazienti con ipertensione non controllata;
 - Pazienti con anamnesi di dissezione arteriosa delle arterie cervico-cefaliche;
 - Pazienti con anamnesi di ictus;
 - Pazienti con anamnesi di angina pectoris o infarto miocardico;
 - Pazienti con coagulopatia nota, soggetti a terapia antiplastrinica o anticoagulante;
 - Pazienti con altre patologie autoimmuni concomitanti (oltre alla SM).
- Lemtrada deve essere somministrato solo in ambiente ospedaliero con possibilità di accesso immediato a terapia intensiva, poiché possono verificarsi reazioni gravi come ischemia miocardica o infarto del miocardio, emorragia cerebrale o emorragia polmonare che possono verificarsi durante o subito dopo l'infusione. I pazienti devono essere attentamente monitorati e devono essere invitati a contattare il proprio medico nel caso in cui qualsiasi segno o sintomo di reazioni gravi si dovesse manifestare poco dopo l'infusione.
- I pazienti devono essere monitorati per disturbi autoimmuni per almeno 48 mesi dopo l'ultima infusione e devono essere informati che questi disturbi possono verificarsi anche oltre 48 mesi dall'ultima infusione.

Informazioni generali

L'EMA ha riesaminato il rapporto beneficio/rischio di Lemtrada alla luce delle nuove evidenze di reazioni avverse gravi, a volte fatali, riportate nell'uso post-marketing. Le misure di minimizzazione del rischio già esistenti non sono risultate essere adeguate per la gestione di tali rischi.

L'EMA ha concluso che ischemia miocardica, infarto miocardico, emorragia cerebrale, dissezione delle arterie cervico-cefaliche, emorragia alveolare polmonare e trombocitopenia possono verificarsi raramente in stretta associazione temporale con l'infusione di Lemtrada. In molti casi, l'insorgenza delle reazioni è avvenuta entro pochi giorni dall'infusione e i pazienti non presentavano fattori di rischio classici per tali eventi.

Inoltre, è stato dimostrato un nesso causale anche tra la somministrazione di Lemtrada e l'insorgenza di epatite autoimmune, emofilia A e linfocitopenia emofagocitica (HLH). L'HLH è una sindrome da attivazione immunitaria, potenzialmente letale, caratterizzata da febbre, epatomegalia e citopenia. È associata ad alta mortalità se non riconosciuta precocemente e trattata.

I disturbi autoimmuni si verificano entro mesi o anni dopo l'inizio del trattamento con Lemtrada. L'esame clinico e i test di laboratorio devono essere condotti periodicamente fino ad almeno 48 mesi dopo l'ultimo ciclo di Lemtrada per identificare precocemente i segni di malattie autoimmuni. I pazienti che sviluppano autoimmunità devono essere valutati per altre condizioni mediate da autoimmunità. I pazienti e i medici devono essere consapevoli del fatto che possibili disturbi autoimmuni possono verificarsi oltre 48 mesi dall'ultimo trattamento con Lemtrada.

In pazienti trattati con Lemtrada è stata inoltre segnalata la riattivazione del virus Epstein-Barr (EBV), inclusi casi di epatite grave da EBV.

La revisione di EMA ha concluso che è necessario limitare l'indicazione terapeutica di Lemtrada (vedi Riepilogo sopra) e introdurre nuove controindicazioni (Vedi Riepilogo sopra) e misure di minimizzazione del rischio.

Il trattamento con LEMTRADA deve essere iniziato e supervisionato esclusivamente da un neurologo con esperienza nel trattamento di pazienti con sclerosi multipla (SM) in ambiente ospedaliero con possibilità di accesso immediato a terapia intensiva. Devono essere disponibili specialisti e attrezzature per la diagnosi e la gestione tempestive delle reazioni avverse, in particolare ischemia miocardica e infarto miocardico, reazioni avverse cerebrovascolari, patologie autoimmuni e infezioni.

Le seguenti istruzioni per l'infusione hanno lo scopo di ridurre le reazioni gravi temporalmente associate all'infusione di Lemtrada

- Valutazioni pre-infusione:
 - Ottenere ECG e valutazione dei segni vitali al basale, comprese frequenza cardiaca e pressione arteriosa;
 - Eseguire analisi di laboratorio (emocromo completo con conta differenziale, transaminasi sieriche, creatinina sierica, test della funzione tiroidea e analisi delle urine con microscopia);
- Durante l'infusione:
 - Eseguire il monitoraggio continuo/frequente (almeno ogni ora) della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e dello stato clinico complessivo dei pazienti.
 - Interrompere l'infusione:
 - In caso di reazione avversa grave;
 - Se il paziente manifesta sintomi clinici che suggeriscono lo sviluppo di una reazione avversa grave associata all'infusione (ischemia miocardica, ictus emorragico, dissezione arteriosa cervico-cefalica o emorragia alveolare polmonare);

- Post-infusione:
 - L'osservazione per le reazioni all'infusione è raccomandata per un minimo di 2 ore dopo l'infusione di LEMTRADA. I pazienti che presentano sintomi clinici suggestivi dello sviluppo di una reazione avversa grave temporalmente associata all'infusione (ischemia miocardica, ictus emorragico, dissezione arteriosa cervico-cefalica o emorragia alveolare polmonare) devono essere sottoposti a un attento monitoraggio fino alla completa risoluzione dei sintomi. Se necessario, il tempo di osservazione deve essere esteso (ospedalizzazione). I pazienti devono essere istruiti sulla potenziale insorgenza tardiva di reazioni associate all'infusione e sulla necessità di segnalare i sintomi e di richiedere cure mediche adeguate.
 - La conta delle piastrine deve essere effettuata immediatamente dopo l'infusione nei giorni 3 e 5 del primo ciclo di infusione e immediatamente dopo l'infusione il giorno 3 di qualsiasi ciclo successivo. Una trombocitopenia clinicamente significativa deve essere seguita fino alla risoluzione. È necessario prendere in considerazione la consulenza di un ematologo.

Queste misure saranno inserite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Lemtrada. Verranno inoltre aggiornate la guida per il medico e la scheda di allerta per il paziente.

Invito alla segnalazione

Gli operatori sanitari devono segnalare le sospette reazioni avverse verificatesi nei pazienti trattati con Lemtrada in conformità al sistema di segnalazione spontanea nazionale. Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.aifa.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.