

## **Speciale Lemtrada® (alemtuzumab)**

**Dossier scientifico**

## DOMANDE E RISPOSTE

### **Che cosa è l'alemtuzumab?**

È un anticorpo monoclonale umanizzato, approvato dall'EMA in data 12 settembre 2013 e recentemente pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 82 del 9-4-2015, per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente, con malattia attiva definita da caratteristiche cliniche o attraverso le immagini di risonanza magnetica.

### **Qual è il suo meccanismo d'azione?**

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale che si lega in modo selettivo alla proteina CD52, presente in grandi quantità sulla superficie delle cellule T e B e in misura minore su altre cellule. Il trattamento con alemtuzumab determina la deplezione delle cellule T e B circolanti, ritenute responsabili del processo infiammatorio tipico della sclerosi multipla. Alla deplezione segue un ripopolamento, che ha tempi differenti per le diverse popolazioni linfocitarie (più veloce per i B e più lento per i T); la sua azione sulla SM è quindi riferibile non solo alla distruzione dei linfociti T e B, ma anche alla modalità con cui avviene la ripopolazione.

Alemtuzumab esercita un impatto minimo sulle altre cellule immunitarie, garantendo la protezione dell'immunità innata.

### **Come viene somministrato il farmaco?**

Il farmaco viene somministrato per infusione: la dose raccomandata è 12 mg/giorno, somministrata in 2 cicli di trattamento.

Il ciclo iniziale di trattamento prevede 12 mg/giorno per 5 giorni consecutivi (dose totale di 60 mg), mentre il secondo ciclo, somministrato a distanza di 12 mesi dal primo, prevede 12 mg/giorno per 3 giorni consecutivi (dose totale di 36 mg); il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un neurologo; inoltre, devono essere disponibili specialisti e attrezzature per la diagnosi e la gestione tempestiva delle eventuali reazioni avverse che possono verificarsi in corso di infusione.

### **Quali sono i principali effetti collaterali gravi che sono stati osservati?**

Il trattamento può determinare la formazione di autoanticorpi e un aumento del rischio di malattie autoimmuni mediate, compresi la porpora trombocitopenica idiopatica (ITP), disturbi della tiroide o, raramente, nefropatie (ad es. la malattia anti membrana basale glomerulare). È necessario usare cautela nelle persone che presentano precedenti patologie autoimmuni diverse dalla SM.

### **Quali sono gli effetti collaterali più frequenti?**

Gli effetti collaterali più comuni possono essere: le reazioni da infusione che si possono verificare al momento dell'infusione o entro 24 ore dall'infusione e che comprendono per esempio cefalea, eruzione cutanea, febbre, sensazione di malessere, orticaria, prurito, arrossamento del viso e del collo, stanchezza. Una maggiore frequenza di infezioni a carico delle vie aeree, come raffreddore e sinusite, infezioni urinarie come la cistite ed infine una diminuzione dei globuli bianchi (linfociti). Accanto a questi problemi che sono correlati all'infusione del farmaco, Alemtuzumab presenta un'aumentata incidenza di eventi autoimmuni, come la porpora trombocitopenica idiopatica (ITP); casi gravi di questa patologia sono stati registrati in circa l'1% dei pazienti; come le nefropatie, compresa la rara malattia da anticorpi anti membrana basale glomerulare (anti-GBM), che si sono

verificate nello 0,3% dei pazienti; e come le patologie autoimmuni a carico della tiroide che sono state osservate nel 36% dei pazienti trattati e includevano sia ipotiroidismo che ipertiroidismo; la maggior parte di questi eventi avversi sono risultati di entità lieve/moderata e trattabili con la terapia sostitutiva e/o sintomatica; da notare come l'incidenza di eventi tiroidei era più elevata nei pazienti con anamnesi medica di patologie della tiroide.

Il farmaco si accompagna ad una documentazione che verrà resa disponibile sia al clinico sia al paziente così da mantenere sempre l'attenzione sul monitoraggio richiesto.

### **Una persona con SM può cambiare la sua attuale terapia e passare a questo nuovo farmaco?**

La decisione se adottare Alemtuzumab in sostituzione ad altre terapie deve essere presa in collaborazione con il medico che si occupa del trattamento della SM, tenendo conto di una serie di fattori come per esempio l'efficacia e gli effetti collaterali della terapia al momento impiegata, i potenziali rischi e benefici, nonché lo stile di vita della persona.

### **Le persone che prenderanno questo nuovo farmaco dovranno eseguire esami o visite mediche particolari?**

Dovranno attenersi ad un programma di monitoraggio volto a identificare precocemente eventuali eventi avversi, così che la tempestiva identificazione possa migliorare la gestione e l'esito degli stessi. In particolare, devono essere eseguiti un esame emocromocitometrico con conta differenziale, la creatinina sierica e l'esame delle urine prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli mensili per i 48 mesi successivi all'ultima infusione, mentre i test di funzionalità tiroidea dovranno essere eseguiti ogni 3 mesi, sempre per un periodo di 48 mesi dall'ultima infusione.

È importante che il paziente sia responsabilizzato a rispettare il monitoraggio richiesto e che si confronti sempre con il suo medico se comparissero segni e/o sintomi indicativi di un possibile evento avverso.

### **Alemtuzumab può alterare la fertilità maschile?**

Non esistono dati adeguati sulla sicurezza dell'effetto del farmaco sulla fertilità. In un sottostudio condotto in 13 persone di sesso maschile trattate con alemtuzumab (trattati con 12 mg o con 24 mg) non è risultata alcuna evidenza di aspermia, azoospermia, una conseguente diminuzione della conta spermatica, disturbi di motilità o un aumento delle anomalie morfologiche degli spermatozoi. I dati sugli animali hanno mostrato effetti sulla fertilità nei topi -, tuttavia l'impatto potenziale sulla fertilità umana durante il periodo di esposizione non è noto sulla base dei dati disponibili.

### **Alemtuzumab può avere affetti negativi su una possibile gravidanza?**

I dati disponibili relativi all'uso del farmaco in donne in gravidanza sono limitati. Il farmaco dovrebbe essere somministrato durante la gravidanza soltanto se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto. È noto che le IgG attraversano la barriera placentare, pertanto anche alemtuzumab può attraversare la barriera placentare, rappresentando un potenziale rischio per il feto. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Non è noto se alemtuzumab possa causare danni al feto quando somministrato a donne gravide o se possa compromettere la capacità riproduttiva.

### **È possibile allattare durante il trattamento con Alemtuzumab?**

Non è noto se Alemtuzumab sia escreto nel latte umano, non si può quindi escludere un rischio per il bambino allattato al seno. Pertanto, l'allattamento al seno deve essere sospeso durante ogni ciclo di trattamento con il farmaco e per 4 mesi dopo l'ultima infusione di ogni ciclo di trattamento. Tuttavia, i benefici dell'immunità conferiti dal latte materno possono superare i rischi di esposizione potenziale ad Alemtuzumab per il bambino allattato al seno.

### **Le persone con SM che eseguono tutti gli anni la vaccinazione antiinfluenzale, potranno eseguirla anche negli anni in cui viene somministrato l'alemtuzumab?**

Non è stata studiata la capacità di generare una risposta immunitaria al vaccino dopo il trattamento con alemtuzumab. La sicurezza della vaccinazione con vaccini virali vivi dopo un ciclo di trattamento con alemtuzumab non è stata formalmente studiata negli studi clinici controllati sulla SM e non deve essere somministrata in coloro che hanno recentemente ricevuto un ciclo di farmaco.

### **Quali studi clinici sono stati condotti e quali i risultati ottenuti?**

Nell'ottobre 2008 vengono pubblicati sulla rivista *the New England Journal of Medicine* i risultati dello studio di fase II della durata di 3 anni (CAMMS223), condotto su 334 persone con SM recidivante remittente, che confrontava due diversi dosaggi di alemtuzumab con interferone beta-1a, somministrato tre volte alla settimana. Dall'analisi dei dati ottenuti è emerso che dopo 36 mesi le persone trattate con alemtuzumab 12 mg/die presentavano una riduzione del rischio di sviluppare ricadute del 69% e una riduzione del 76% dell'accumulo sulla disabilità sostenuta rispetto al gruppo trattato con interferone. Successivamente, nel 2009, durante l'American Academy of Neurology, i ricercatori annunciarono un'ulteriore elaborazione dei dati dello studio CAMMS223, da cui emergeva, nei primi mesi di trattamento con alemtuzumab, una notevole riduzione della disabilità, definita da una diminuzione di un punto del punteggio della scala EDSS per un periodo superiore a sei mesi, in misura doppia, rispetto a coloro che utilizzavano l'interferone beta-1a. I ricercatori suggerirono in quella sede che il trattamento con alemtuzumab poteva arrestare la progressione della disabilità e invertire stabilmente il deficit neurologico preesistente e che per tale motivi sarebbero stati sviluppati ulteriori studi di fase III.

Segue nel 2012 la pubblicazione su *Neurology* dell'estensione a 5 anni dello studio CAMMS 223, che conferma sostanzialmente quanto osservato nell'osservazione a 3 anni.

Sempre nel 2012 vengono pubblicati sulla rivista scientifica *Lancet* i risultati di due studi di fase III, denominati CARE-MS I e CARE-MS II. In particolare lo studio CARE-MS I (conosciuto anche come CAMMS 323, *Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis*), aveva come obiettivo quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di alemtuzumab al solo dosaggio di 12 mg/die nel trattamento della SM recidivante remittente, in confronto con interferone beta-1a, tre volte la settimana, sottocute in una popolazione simile a quella studiata nello studio CAMMS 223 ma con una storia di malattia più lunga (<5 aa). Lo studio, della durata di due anni, ha dimostrato che alemtuzumab riduceva la frequenza della ricadute di circa il 55% rispetto a coloro che assumevano interferone. Inoltre, il 78% delle persone che assumeva alemtuzumab non aveva avuto ricadute durante i due anni dello studio rispetto al 59% del gruppo in trattamento con interferone. Non vi erano stati effetti significativi sulla progressione della disabilità, infatti l'8% di coloro che avevano assunto alemtuzumab e l'11% di coloro che avevano assunto interferone mostravano un peggioramento nella disabilità.

Lo studio CARE-MS II (conosciuto anche come CAMMS 324, *Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis*), aveva lo scopo di stabilire l'efficacia e la sicurezza di due dosaggi diversi di alemtuzumab come trattamento della SM recidivante remittente in confronto con Rebif®, in una popolazione di pazienti che presentavano una maggiore durata di malattia (<10), un EDSS <5 e che non avevano risposto a terapia precedente con immunomodulanti. Lo studio ha osservato 667 persone che continuavano ad avere ricadute nonostante il trattamento con interferone beta. La frequenza delle ricadute di coloro che assumevano alemtuzumab era ridotta del 49% rispetto a coloro che assumevano interferone e veniva osservata anche una riduzione significativa dell'accumulo di disabilità sostenuta valutata a 6 mesi pari al 42%. Il 65% delle persone in trattamento con alemtuzumab non aveva avuto ricadute durante i due anni di trattamento rispetto al gruppo con interferone (47%). Inoltre, vi era stato un piccolo miglioramento nel punteggio EDSS nel gruppo in trattamento con alemtuzumab rispetto a un piccolo peggioramento nel punteggio EDSS nel gruppo con interferone.

Recentemente sono stati pubblicati sempre dal gruppo di Cambridge, i risultati a lungo termine di uno studio in aperto condotto su 87 pazienti osservati per un periodo medio di 7 anni e che costituisce pertanto l'esperienza clinica di maggior durata nell'uso di Alemtuzumab nella sclerosi multipla; anche in questa popolazione, che differisce da quella osservata negli studi clinici, alemtuzumab conferma la sua capacità di controllare in maniera significativa le ricadute, ottenendo in circa il 60% dei pazienti un miglioramento o stabilizzazione della disabilità.

### **Quali studi sono attualmente in fase di realizzazione?**

Al momento sono in fase di realizzazione:

- Lo studio di estensione, dove saranno arruolati i pazienti che hanno partecipato agli studi di fase II e III con l'obiettivo principale di valutare il profilo di sicurezza nel lungo periodo e di valutare anche i suoi effetti sui parametri di efficacia.
- Uno studio (CAM-THY) che ha l'obiettivo di identificare una possibile strategia per prevenire il problema dell'immunità organo specifica, che può svilupparsi in seguito all'esposizione di alemtuzumab.
- Uno studio promosso dal "Washington Research Group" volto al possibile impatto positivo sulla performance cognitiva nei confronti dell'interferone beta-1a, tre volte la settimana.

Per un'informazione completa sugli studi in atto si consiglia di verificare sul sito *ClinicalTrial.gov*

### **Avvisi**

#### **30 novembre 2018**

La Food and Drug Administration ha emesso un avvertimento su alemtuzumab, poiché negli ultimi 5 anni si sono verificati alcuni episodi di ictus o lacerazioni delle arterie cerebrali, dopo poco aver ricevuto l'infusione del farmaco. In particolare i casi riguardano 13 persone in tutto il mondo, la causa di questi eventi è sconosciuta, ma dato che gli episodi si sono verificati a ridosso dell'infusione di Lemtrada, è ipotizzabile un'associazione. In caso di sintomi sospetti si è consiglia di contattare il proprio neurologo curante per le opportune valutazioni.

## 12 aprile 2019

L'Agencia Europea del Farmaco (EMA) ha iniziato una revisione del medicinale per la sclerosi multipla Lemtrada (alemtuzumab) in seguito a nuove segnalazioni di patologie immunomediate e di problemi con il cuore e i vasi sanguigni, compresi casi fatali, riportati con l'uso del medicinale. Come misura temporanea mentre la revisione è in corso, il trattamento con Lemtrada deve essere iniziato solo nelle persone con SM recidivante-remittente altamente attiva, nonostante il trattamento con almeno due precedenti terapie modificanti la malattia o dove altre terapie modificanti la malattia non possono essere usate. Le persone già in trattamento con Lemtrada che ne traggono beneficio possono continuare il trattamento consultandosi con il proprio medico. Leggi la comunicazione di EMA con tutti i dettagli

## 31 Ottobre 2019

Il Comitato per la Sicurezza dei medicinali dell'EMA (PRAC) ha raccomandato restrizioni all'uso di Lemtrada (alemtuzumab) per il trattamento di persone con sclerosi multipla recidivante remittente. Le raccomandazioni riflettono le conclusioni della revisione condotta dal PRAC sulle segnalazioni riguardanti effetti rari ma gravi, inclusi decessi, dovuti a patologie immunomediate e gravi patologie del cuore, della circolazione e emorragiche, incluso l'infarto. Le patologie immunomediate possono verificarsi molti mesi dopo il trattamento, mentre gravi disordini del cuore, della circolazione e emorragici si possono sviluppare entro pochi giorni dalla somministrazione di alemtuzumab .

In particolare il PRAC ha raccomandato di limitare l'uso di alemtuzumab agli adulti con sclerosi multipla recidivante remittente altamente attiva nonostante un trattamento adeguato con almeno una terapia modificante la malattia o se la malattia è in fase di rapido peggioramento, con almeno due recidive disabilitanti in un anno e un imaging cerebrale che mostra un nuovo danno. Inoltre, alemtuzumab non deve più essere usato in pazienti con determinate patologie cardiache, circolatorie o emorragiche o in pazienti con disordini autoimmuni diversi dalla sclerosi multipla. Ricordiamo che l'alemtuzumab deve essere somministrato in ambiente ospedaliero con possibilità di accesso immediato a strutture di terapia intensiva e con specialisti in grado di gestire gravi reazioni avverse.

Fonte: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/comunicazione-ema-su-lemtrada-alemtuzuma-2>

---

## Bibliografia

- Hu Y et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model *Immunology* 2009;128:260-70
- Turner MJ et al. Immune status following alemtuzumab treatment in human CD52 transgenic mice. *J Neuroimmunol* 2013 Aug;261 : 29-36
- CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008 Oct 23;359(17):1786-80
- Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, Skoromets A, Stolyarov I, Bass A, Sullivan H, Margolin DH, Lake SL, Moran S, Palmer J, Smith MS, Compston DA. Alemtuzumab more effective than interferon  $\beta$ -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012 Apr 3;78(14):1069-78.

Dossier disponibile sul sito [www.aism.it](http://www.aism.it)  
Aggiornato al 5 novembre 2019

- Cohen JA, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012;380:1819-28.
- Coles AJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after diseasemodifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012;380:1829-39.
- Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK
- Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, Bass AD, Wynn DR, Margolin DH, Lake SL, Moran S, Palmer J, Smith MS, Compston DA. Alemtuzumab versus interferon  $\beta$ -1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. Lancet Neurol 2011 Apr;10(4):338-48