

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TYSABRI 300 mg concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Concentrato: Ogni ml di concentrato contiene 20 mg di natalizumab.

Natalizumab è un anticorpo ricombinante umanizzato anti- α 4-integrina prodotto in una linea cellulare murina mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Dopo la diluizione (vedere paragrafo 6.6), la soluzione per infusione contiene circa 2,6 mg/ml di natalizumab.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione incolore, limpida o leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Pazienti con un'elevata attività della malattia nonostante la terapia con interferone-beta (vedere paragrafo 5.1);

oppure

- Pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con TYSABRI deve essere iniziato e supervisionato da un medico con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle malattie neurologiche, presso centri in cui sia possibile un accesso tempestivo alla Risonanza Magnetica (RM).

Ai pazienti trattati con TYSABRI deve essere consegnata la carta di allerta per il paziente.

Devono essere disponibili i mezzi per trattare le reazioni di ipersensibilità e l'accesso alla RM.

Dopo la diluizione (vedere paragrafo 6.6), l'infusione deve essere somministrata in un arco di tempo di circa 1 ora e i pazienti devono essere tenuti in osservazione sia durante l'infusione sia per 1 ora dopo la fine dell'infusione per rilevare eventuali segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità.

TYSABRI non deve essere somministrato mediante un'iniezione in bolo.

I pazienti possono passare direttamente da una terapia con interferone beta o glatiramer acetato a natalizumab, a condizione che non presentino segni di importanti anomalie legate al trattamento, es. neutropenia. In caso di presenza di anomalie legate al trattamento, queste dovranno ritornare alla normalità prima di iniziare il trattamento con natalizumab.

Alcuni pazienti possono essere stati esposti a medicinali immunosoppressivi (es. mitoxantrone, ciclofosfamide, azatioprina). Tali medicinali possono causare una prolungata immunosoppressione, anche dopo la sospensione della loro somministrazione. Quindi, prima di iniziare la terapia con TYSABRI, il medico deve accertarsi che tali pazienti non siano immunocompromessi.

Si deve valutare attentamente l'opportunità di proseguire il trattamento nei pazienti che dopo 6 mesi non dimostrano evidenza di beneficio terapeutico.

Non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia di natalizumab oltre 2 anni. La prosecuzione della terapia oltre questo periodo deve essere considerata soltanto dopo una rivalutazione dei possibili benefici e rischi.

Adulti

TYSABRI 300 mg deve essere somministrato attraverso un'infusione endovenosa una volta ogni 4 settimane.

Anziani

TYSABRI non è raccomandato in pazienti di età superiore a 65 anni a causa della mancanza di dati in questa popolazione di pazienti.

Bambini e adolescenti

TYSABRI è controindicato nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale ed epatica

Non sono stati condotti studi al fine di verificare gli effetti da insufficienza renale o epatica.

La via di eliminazione del medicinale ed i risultati emersi dagli studi di farmacocinetica di popolazione suggeriscono che non sia necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale o epatica.

Risomministrazione

L'efficacia della risomministrazione del prodotto non è stata stabilita, per la sicurezza vedere paragrafo 4.4.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al natalizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).

I pazienti che presentano un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, fra cui i pazienti immunocompromessi (inclusi quelli trattati con terapie immunosoppressive concomitanti o quelli immunocompromessi da terapie precedenti, ad esempio mitoxantrone o ciclofosfamide, vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8).

Associazione con interferoni beta o con glatiramer acetato.

Tumori maligni in fase attiva diagnosticati ad eccezione dei pazienti con carcinoma cutaneo basocellulare.

Bambini e adolescenti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

L'uso di TYSABRI è stato associato ad un aumentato rischio di PML.

Prima di iniziare la terapia con TYSABRI, deve essere disponibile una RM recente (solitamente eseguita negli ultimi 3 mesi). I pazienti devono essere controllati ad intervalli regolari per poter identificare segni o sintomi neurologici nuovi o peggiorativi, che possano suggerire una PML. Se compaiono nuovi sintomi neurologici, è necessario sospendere il trattamento fino a quando non sia stata esclusa la PML. Il medico deve valutare il paziente per determinare se tali sintomi siano indicativi di una disfunzione neurologica ed eventualmente se questi siano tipici della SM oppure se facciano sospettare la presenza di PML. Nel caso di sospetta PML, o di dubbio, si deve considerare un'ulteriore valutazione, compresi una RM (da confrontare con la RM eseguita prima del trattamento), l'esame del liquido cerebrospinale (LCS) per la ricerca del DNA del virus JC e la ripetizione degli esami neurologici. Una volta che il medico abbia escluso la presenza di PML, la somministrazione di natalizumab potrà essere ripresa.

Il medico dev'essere particolarmente attento ai sintomi che possano suggerire una PML e che potrebbero passare inosservati al paziente (es. sintomi cognitivi o psichiatrici). I pazienti devono anche essere avvisati di informare il loro coniuge o coloro che li assistono circa il trattamento a cui sono sottoposti, poiché questi potrebbero notare dei sintomi di cui il paziente non si rende conto.

Se un paziente sviluppa PML, il trattamento con TYSABRI deve essere sospeso definitivamente.

Dopo la ricostituzione del sistema immunitario in pazienti immunocompromessi con PML, sono stati osservati una stabilizzazione o un miglioramento dell'esito. Non è noto se una diagnosi precoce della PML e la sospensione della terapia con TYSABRI possano tradursi in una stabilizzazione o in un miglioramento dell'esito simili.

Altre infezioni opportunistiche

Con l'uso di TYSABRI sono state segnalate altre infezioni opportunistiche, principalmente in pazienti affetti da morbo di Crohn immunocompromessi o con altre importanti patologie concomitanti, tuttavia non si può attualmente escludere un aumentato rischio di altre infezioni opportunistiche in pazienti trattati con TYSABRI ma che non presentano tali malattie. Infezioni opportunistiche sono state rilevate anche in pazienti affetti da SM trattati con TYSABRI in monoterapia (vedere paragrafo 4.8).

I medici prescrittori devono essere consapevoli della possibilità che si possano verificare altre infezioni opportunistiche durante la terapia con TYSABRI e quindi devono tenere presente queste ultime nella diagnosi differenziale delle infezioni che si verificano nei pazienti trattati con TYSABRI. In caso si sospetti un'infezione opportunistica, è necessario sospendere il trattamento con TYSABRI fino a quando tale infezione non sia stata esclusa attraverso ulteriori indagini.

Se un paziente in terapia con TYSABRI sviluppa un'infezione opportunistica, il trattamento con TYSABRI deve essere sospeso definitivamente.

Supporto formativo

I medici devono informare i pazienti dei benefici e dei rischi derivanti dalla terapia con TYSABRI e fornire loro una Carta di Allerta per il Paziente. I pazienti devono essere istruiti in modo che, qualora sviluppino qualche infezione, informino il loro medico che stanno assumendo TYSABRI.

I medici devono informare i pazienti dell'importanza di un'assunzione ininterrotta, in particolare durante i mesi iniziali del trattamento (vedere ipersensibilità).

Ipersensibilità

Sono state associate a TYSABRI reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni sistemiche gravi (vedere paragrafo 4.8). Solitamente tali reazioni si sono verificate durante l'infusione o nella prima ora dopo il completamento dell'infusione stessa. Il rischio di ipersensibilità è stato maggiore con le prime infusioni e in pazienti esposti nuovamente a TYSABRI dopo una breve esposizione iniziale (una o due infusioni) e un periodo prolungato (tre mesi o più) senza trattamento. Tuttavia il rischio di reazioni di ipersensibilità deve essere tenuto in considerazione durante tutte le infusioni.

I pazienti devono essere tenuti in osservazione durante l'infusione e durante l'ora seguente (vedere paragrafo 4.8). Devono essere disponibili i mezzi per trattare le reazioni di ipersensibilità.

Ai primi sintomi o segni di ipersensibilità, la somministrazione di TYSABRI deve essere interrotta e deve essere iniziata una terapia appropriata.

I pazienti che hanno precedentemente manifestato una reazione da ipersensibilità devono sospendere definitivamente il trattamento con TYSABRI.

Terapie immunosoppressive concomitanti o precedenti

La sicurezza e l'efficacia di TYSABRI, in associazione con altri trattamenti immunosoppressivi e antineoplastici, non sono state completamente determinate. L'uso concomitante di tali agenti con TYSABRI può fare aumentare il rischio di infezioni, incluse le infezioni opportunistiche, ed è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti trattati precedentemente con farmaci immunosoppressori, inclusi ciclofosfamide e mitoxantrone, possono presentare una immunosoppressione prolungata e quindi essere a maggiore rischio di sviluppare una PML. E' necessario prestare particolare cautela con i pazienti precedentemente trattati con farmaci immunosoppressivi e lasciare trascorrere un tempo sufficiente per consentire la ripresa della funzione immunitaria. Prima di iniziare il trattamento con TYSABRI il medico deve valutare ciascun singolo caso per determinare se esista uno stato di immunocompromissione (vedere paragrafo 4.3).

In studi clinici di Fase 3 sulla SM, il trattamento concomitante delle recidive con un breve ciclo di corticosteroidi non è stato associato ad un aumentato tasso di infezioni. Si possono usare brevi cicli di corticosteroidi associati a TYSABRI.

Immunogenicità

Riacutizzazioni della malattia o reazioni correlate all'infusione possono indicare lo sviluppo di anticorpi verso natalizumab. In questi casi si deve valutare la presenza degli anticorpi ed in caso di conferma di questi attraverso un successivo test, eseguito dopo 6 settimane, il trattamento dev'essere sospeso, perché la presenza di anticorpi persistenti è associata a una sostanziale riduzione d'efficacia di TYSABRI e ad un'aumentata incidenza di reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8).

Dal momento che i pazienti che hanno avuto una breve esposizione iniziale a TYSABRI e un periodo prolungato senza trattamento sono maggiormente a rischio di ipersensibilità in caso di nuovo trattamento, è necessario valutare la presenza di anticorpi e se questi risultano ancora presenti in un test di conferma eseguito dopo 6 settimane, il trattamento non deve essere ripreso.

Eventi epatici

Nella fase post-marketing sono state riferite reazioni avverse spontanee gravi di danni epatici. Tali danni epatici possono insorgere in qualsiasi momento durante il trattamento, anche dopo la prima dose. In alcuni casi la reazione è comparsa nuovamente una volta ripreso il trattamento con TYSABRI. Alcuni pazienti con un'anamnesi precedente di anomalie nei test epatici hanno evidenziato un'esacerbazione delle anomalie nei test epatici durante la terapia con TYSABRI. I pazienti devono essere monitorati secondo necessità allo scopo di evidenziare una funzione epatica compromessa e devono essere istruiti a rivolgersi al medico in caso di segni e sintomi che suggeriscono un danno epatico, quali ittero e vomito. Nei casi di danno epatico significativo, il trattamento con TYSABRI deve essere sospeso.

Interruzione del trattamento con TYSABRI

Nel caso si decida di interrompere il trattamento con natalizumab, il medico deve tenere presente che natalizumab rimane nel sangue e che esplica degli effetti farmacodinamici (ad esempio un aumento della conta dei linfociti) per circa 12 settimane dopo la somministrazione dell'ultima dose. La somministrazione di altre terapie, durante tale intervallo, si tradurrà in un'esposizione concomitante a natalizumab. Per farmaci come interferone e glatiramer acetato, una concomitante esposizione di simile durata non è stata associata, negli studi clinici, a rischi per la sicurezza. Non sono disponibili dati sull'esposizione concomitante a farmaci immunosoppressivi su pazienti con SM. L'uso di tali farmaci poco dopo l'interruzione della somministrazione di natalizumab può tradursi in un effetto immunosoppressivo aggiuntivo. Questo dev'essere considerato attentamente caso per caso, e può essere appropriato effettuare un periodo di *wash-out* per natalizumab. Brevi cicli di steroidi usati per trattare le recidive non sono stati associati, negli studi clinici, ad un incremento delle infezioni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vedere paragrafo 4.3.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del natalizumab in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Natalizumab non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Nel caso una paziente rimanga in stato di gravidanza durante il trattamento con TYSABRI, deve essere presa in considerazione l'opportunità di interrompere la terapia.

Non è noto se TYSABRI sia escreto nel latte materno, ma è stato osservato in studi condotti su animali (vedere paragrafo 5.3). Le pazienti trattate con TYSABRI non devono allattare al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Sulla base del meccanismo d'azione farmacologico di natalizumab, non si prevede che TYSABRI possa pregiudicare la capacità del paziente di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In studi controllati con placebo, condotti su 1617 pazienti con sclerosi multipla trattati con natalizumab per periodi fino a 2 anni (placebo: 1135), si sono osservati eventi avversi, che hanno portato all'interruzione della terapia, nel 5,8% dei pazienti trattati con natalizumab (placebo: 4,8%). Nei 2 anni durante i quali si è svolto lo studio, il 43,5% dei pazienti trattati con natalizumab ha presentato reazioni avverse (placebo: 39,6%)¹. Di seguito sono riportate le reazioni avverse segnalate per natalizumab con un'incidenza superiore allo 0,5% rispetto al placebo. Le reazioni sono riportate secondo la terminologia convenzionale raccomandata nella classificazione sistemica organica MedDRA. Le frequenze sono espresse secondo le seguenti classi:

¹ Una reazione avversa giudicata correlata alla terapia dal medico ricercatore.

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema nervoso

<u>Comune</u>	<u>Cefalea</u>
	<u>Capogiri</u>

Patologie gastrointestinali

<u>Comune</u>	<u>Vomito</u>
	<u>Nausea</u>

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

<u>Comune</u>	<u>Artralgia</u>
---------------	------------------

Infezioni ed infestazioni

<u>Comune</u>	Infezione delle vie urinarie
	Nasofaringite

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

<u>Comune</u>	Irrigidimento
	Piressia
	Affaticamento

Disturbi del sistema immunitario

<u>Comune</u>	Orticaria
<u>Non comune</u>	Ipersensibilità

Reazioni correlate all'infusione

In studi clinici controllati della durata di 2 anni, in pazienti con SM, una reazione correlata all'infusione è stata definita come una reazione avversa che si è verificata durante l'infusione o entro l'ora seguente. Queste reazioni sono state osservate nel 23,1% dei pazienti con SM trattati con natalizumab (placebo: 18,7%). Le reazioni segnalate più frequentemente con natalizumab che con placebo comprendevano capogiri, nausea, orticaria e irrigidimenti. Vedere paragrafo 4.4.

Reazioni di ipersensibilità

In studi clinici controllati della durata di 2 anni, in pazienti con SM, le reazioni di ipersensibilità si sono verificate nel 4% dei pazienti. In meno dell'1% dei pazienti trattati con TYSABRI si sono osservate reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Tali reazioni sono insorte durante l'infusione o entro l'ora successiva. Vedere paragrafo 4.4.

Immunogenicità

In studi clinici controllati della durata di 2 anni, in pazienti con SM, sono stati rilevati anticorpi anti-natalizumab nel 10% dei pazienti. Anticorpi anti-natalizumab persistenti (2 test positivi eseguiti a distanza di 6 settimane) si sono sviluppati in circa il 6% dei pazienti. In un ulteriore 4% dei pazienti sono stati rilevati anticorpi in una sola occasione. La persistenza degli anticorpi è stata associata ad una sostanziale diminuzione d'efficacia di TYSABRI e ad un aumento dell'incidenza di reazioni di ipersensibilità. Altre reazioni legate all'infusione, associate alla presenza di anticorpi persistenti, comprendevano irrigidimenti, nausea, vomito e rossore (vedere paragrafo 4.4).

Se, dopo circa 6 mesi di terapia, si sospetta la presenza di anticorpi persistenti, a causa sia di una diminuita efficacia del prodotto, sia della presenza di reazioni correlate all'infusione, questi possono

essere rilevati e confermati da un secondo test, 6 settimane dopo il primo test positivo. Dato che nel paziente con anticorpi persistenti l'efficacia del trattamento può ridursi oppure che l'incidenza dell'ipersensibilità o delle reazioni legate all'infusione può aumentare, il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano anticorpi persistenti.

Infezioni, inclusa PML ed infezioni opportunistiche

In studi clinici controllati, della durata di 2 anni, in pazienti con SM, il tasso di infezioni era di circa l'1,5 per paziente-anno sia nei pazienti trattati con natalizumab sia in quelli trattati con placebo. La natura delle infezioni era solitamente simile nei due gruppi di pazienti. Negli studi clinici in pazienti con SM è stato segnalato un singolo caso di diarrea da *cryptosporidium*. In altri studi clinici sono stati segnalati casi di ulteriori infezioni opportunistiche, alcune delle quali ad esito fatale. Negli studi clinici le infezioni da herpes (virus varicella-zoster, virus herpes simplex) sono state osservate con frequenza lievemente maggiore nei pazienti trattati con natalizumab rispetto a quelli trattati con placebo. Nell'esperienza post-marketing ci sono state segnalazioni di casi gravi, compreso un caso di encefalite da herpes ad esito fatale. Vedere paragrafo 4.4.

La maggior parte dei pazienti non ha interrotto la terapia con natalizumab durante le infezioni che si sono risolte con una terapia adeguata.

Negli studi clinici sono stati segnalati casi di PML. Solitamente la PML provoca grave disabilità o può essere fatale (vedere paragrafo 4.4). In studi clinici pivotal, due casi, di cui uno fatale, si sono verificati in pazienti trattati contemporaneamente con interferone beta-1a per più di 2 anni. In un altro studio, un paziente affetto dal morbo di Crohn, che era stato trattato a lungo con immunosoppressori e presentava una leucopenia associata a tale terapia, ha sviluppato PML ed è successivamente deceduto.

Sebbene tutti i casi di PML si siano verificati durante l'uso di farmaci immunomodulatori o in presenza di immunosoppressione, rimane la possibilità che il rischio di PML sia associato al solo uso di natalizumab.

Eventi epatici

Nella fase post-marketing sono stati riferiti su segnalazione spontanea casi di gravi danni epatici, innalzamento degli enzimi epatici e iperbilirubinemia (vedere paragrafo 4.4).

Patologie maligne

Non sono state osservate differenze nei tassi d'incidenza o nella natura delle patologie maligne tra i pazienti trattati con natalizumab e quelli trattati con placebo durante 2 anni di trattamento. Tuttavia è necessario effettuare un'osservazione per un periodo di trattamento più lungo prima di potere escludere qualche effetto di natalizumab sulle patologie maligne. Vedere paragrafo 4.3.

Effetti sulle indagini di laboratorio

Il trattamento con TYSABRI è associato ad un aumento del numero dei linfociti, dei monociti, degli eosinofili, dei basofili e degli eritrociti nucleati circolanti. Non è stato osservato un aumento dei neutrofili. Gli aumenti, rispetto al valore basale, dei linfociti, dei monociti, degli eosinofili e dei basofili erano compresi fra il 35% ed il 140% per i singoli tipi di cellule, ma le conte medie rimanevano comunque entro i valori normali. Durante il trattamento con TYSABRI, sono state osservate lievi diminuzioni dell'emoglobina (diminuzione media 0,6 g/dl), dell'ematocrito (diminuzione media 2%) e della conta degli eritrociti (diminuzione media $0,1 \times 10^6/l$). Entro 16 settimane dopo l'ultima somministrazione di TYSABRI, di norma tutti i valori sono ritornati come quelli precedenti il trattamento e le alterazioni non sono state associate a sintomi clinici.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva, codice ATC: L04AA23.

Proprietà farmacodinamiche

Natalizumab è un inibitore selettivo della molecola d'adesione e si lega alla subunità $\alpha 4$ delle integrine umane che è altamente espressa sulla superficie di tutti i leucociti, ad eccezione dei neutrofilo. Nello specifico, natalizumab si lega all'integrina $\alpha 4\beta 1$, bloccando così l'interazione con il suo recettore complementare, VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecole-1*), e con i ligandi osteopontina e CS-1 (*connecting segment-1*), un dominio di splicing alternativo della fibronectina. Natalizumab blocca l'interazione dell'integrina $\alpha 4\beta 7$ con MadCAM-1 (*mucosal adressin cell adhesion molecole-1*). L'alterazione di tali interazioni molecolari impedisce la migrazione dei leucociti mononucleati attraverso l'endotelio fino al tessuto parenchimale infiammato. Un ulteriore meccanismo d'azione di natalizumab può consistere nella soppressione delle reazioni infiammatorie in atto nei tessuti ammalati, mediante l'inibizione dell'interazione dei leucociti che esprimono $\alpha 4$ con i loro ligandi nella matrice extracellulare e sulle cellule del parenchima. In tal modo natalizumab può sopprimere l'attività infiammatoria presente nell'area malata ed inibire un'ulteriore migrazione nei tessuti infiammati di cellule del sistema immunitario.

Nella SM, si ritiene che le lesioni si verifichino quando i linfociti T attivati attraversano la barriera emato-encefalica. La migrazione dei leucociti attraverso la barriera emato-encefalica presuppone un'interazione tra le molecole d'adesione delle cellule infiammatorie e le cellule endoteliali della parete vascolare. L'interazione tra $\alpha 4\beta 1$ ed i suoi bersagli rappresenta una componente importante dell'infiammazione patologica del cervello e l'alterazione di tali interazioni si traduce in una diminuzione dell'infiammazione. In condizioni normali, la VCAM-1 non è espressa nel parenchima del cervello. Tuttavia, in presenza di citochine pro-infiammatorie, si iperattiva la VCAM-1 delle cellule endoteliali e probabilmente delle cellule gliali in prossimità dei siti d'infiammazione. Nel quadro dell'infiammazione del sistema nervoso centrale (SNC), nella SM, è l'interazione di $\alpha 4\beta 1$ con VCAM-1, CS-1 e l'osteopontina che media la migrazione e la ferma adesione dei leucociti al parenchima cerebrale e può perpetuare la cascata infiammatoria nel tessuto del SNC. Il blocco delle interazioni molecolari di $\alpha 4\beta 1$ con i suoi bersagli riduce l'attività infiammatoria presente nel cervello, nei pazienti con SM, ed inibisce un'ulteriore reclutamento di cellule del sistema immunitario e la loro migrazione verso il tessuto infiammato, riducendo in tal modo la formazione o l'estensione delle lesioni della SM.

Efficacia clinica

TYSABRI è indicato come monoterapia *disease-modifying* in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente per prevenire le recidive e rallentare la progressione della disabilità. Per ragioni di sicurezza (vedere paragrafo 4.4 e 4.8) il trattamento è ristretto ai seguenti gruppi di pazienti:

- Pazienti che hanno fallito nella risposta ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato con interferone beta. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante Gadolinio.

oppure

- Pazienti 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 recentemente.

L'efficacia della monoterapia è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, durato 2 anni (Studio AFFIRM), condotto in pazienti con SM recidivante-remittente, che avevano presentato almeno una recidiva clinica durante l'anno precedente l'ingresso nello studio e presentavano un punteggio da 0 a 5 nella Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). L'età media dei pazienti era di 37 anni con una durata media della malattia di circa 5 anni. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere, secondo un rapporto 2:1, TYSABRI 300 mg (n = 627) o placebo (n = 315) ogni 4 settimane fino a 30 infusioni complessive. Sono state effettuate valutazioni neurologiche ogni 12 settimane e nei momenti di sospetto di recidive. Annualmente, mediante risonanza magnetica (RM), sono state eseguite valutazioni delle lesioni captanti il Gadolinio (Gd) pesate in T1 e delle lesioni iperintense pesate in T2.

Le caratteristiche ed i risultati dello studio sono presentati nella tabella seguente.

Studio AFFIRM: Caratteristiche principali e risultati		
Disegno	Monoterapia; studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, della durata di 120 settimane	
Soggetti	SMRR (secondo i criteri McDonald)	
Trattamento	Placebo / Natalizumab 300 mg e.v. ogni 4 settimane	
Endpoint ad un anno	Tasso di recidive	
Endpoint a due anni	Progressione dell' EDSS	
Endpoint secondari	Variabili derivate dal tasso di recidive /variabili derivate dalla RM	
Soggetti	Placebo	Natalizumab
Randomizzati	315	627
Che hanno completato 1 anno	296	609
Che hanno completato 2 anni	285	589
Anni di età, mediana (range)	37 (19-50)	36 (18-50)
Durata in anni della SM, mediana (range)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tempo dalla diagnosi, in anni, mediana (range)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Numero di recidive nei 12 mesi precedenti, mediana (range)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS-baseline, mediana (range)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RISULTATI		
Tasso annuale di recidive		
Dopo un anno (endpoint principale)	0,805	0,261
Dopo due anni	0,733	0,235
Un anno	Rapporto del tasso 0,33 IC _{95%} 0,26 ; 0,41	
Due anni	Rapporto del tasso 0,32 IC _{95%} 0,26 ; 0,40	
Senza recidive		
Dopo un anno	53%	76%
Dopo due anni	41%	67%
Disabilità		
Percentuale delle progressioni ¹ (conferma dopo 12-settimane; esito principale)	29%	17%
	Indice di rischio 0,58, IC _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Percentuale delle progressioni ¹ (conferma dopo 24-settimane)	23%	11%

Indice di rischio 0,46, IC