

## **Informazione per il paziente sul trattamento con ECULIZUMAB nei Disturbi dello Spettro della Neuromielite Ottica (NMOSD)**

Gentile Signore/a, nel contesto delle cure a Lei rivolte, il Dr. \_\_\_\_\_ Le ha proposto di sottoporsi ad un trattamento con il farmaco eculizumab (Soliris®).

Questa scheda informativa non sostituisce il colloquio con il neurologo che la segue, ma vuole essere uno strumento aggiuntivo per avere informazioni sul farmaco che le è stato proposto, per poterne parlare con il suo medico di base e con chi riterrà opportuno, per poter porre tutte le domande che riterrà necessarie. In questo modo potrà decidere consapevolmente e nei tempi che riterrà opportuni se accettare la terapia e concordare con il neurologo il suo piano terapeutico.

### **Cosa sono i Disturbi dello Spettro della Neuromielite Ottica (NMOSD)?**

I Disturbi dello Spettro della Neuromielite Ottica (NMOSD) costituiscono una malattia del sistema nervoso centrale che colpisce principalmente i nervi ottici e il midollo spinale. Tale malattia è causata da un malfunzionamento del sistema immunitario (le difese dell'organismo), che attacca i nervi del soggetto colpito. Il danno ai nervi ottici provoca una infiammazione con rigonfiamento del nervo, che a sua volta causa dolore e perdita della vista. Il danno al midollo spinale può comportare compromissione della forza o della sensibilità alle gambe o alle braccia, problemi alla vescica e alla funzione intestinale.

Quando si verifica un "attacco" di NMOSD, questo corrisponde ad una infiammazione nel sistema nervoso. Lo stesso accade quando la malattia si ripresenta con un nuovo "attacco" (recidiva). Questa infiammazione provoca la comparsa di nuovi sintomi o la ricomparsa di sintomi precedenti. Dopo ogni infiammazione non è detto che si abbia un recupero completo della funzione neurologica che è stata compromessa, nonostante i trattamenti che possono essere fatti in acuto per bloccare il processo infiammatorio, con la possibilità che rimangano dei deficit neurologici permanenti.

### **Prognosi.**

La NMOSD è caratterizzata da un elevato rischio di presentare nuovi "attacchi" nel tempo in assenza di terapia. Le recidive della malattia possono determinare un progressivo accumulo di disabilità con conseguente riduzione delle qualità di vita del paziente e della sua aspettativa di vita. La disabilità neurologica viene generalmente misurata secondo una scala di disabilità definita Expanded Disability Status Scale (EDSS). Ad oggi appare evidente come l'introduzione precoce di un trattamento specifico ad elevata efficacia si associ ad un minor rischio di recidive e quindi di accumulo di disabilità.

### **Cosa è eculizumab (Soliris®)?**

Soliris contiene il principio attivo eculizumab e appartiene ad una classe di medicinali denominati anticorpi monoclonali. Eculizumab si lega ad una specifica proteina presente nell'organismo, chiamata "proteina C5 del complemento", inibendo così l'attivazione della porzione terminale della cascata del complemento, evitando un processo infiammatorio che, altrimenti, porterebbe ad un danno alle cellule del suo sistema nervoso centrale.

### **Perché le proponiamo questo trattamento per curare la sua NMOSD?**

La proposta di utilizzare eculizumab per curare la sua NMOSD è giustificata dal fatto che l'utilizzo in passato di altre terapie farmacologiche non ha portato, nel suo caso specifico, ad un controllo sufficiente della malattia (persistenza degli attacchi e/o comparsa di nuove lesioni alla Risonanza Magnetica e/o progressione della disabilità).

In alternativa, la proposta di utilizzare eculizumab come primo farmaco per curare la sua NMOSD può esser legato alla presenza di controindicazioni all'utilizzo di altre terapie farmacologiche all'oggi riconosciute per il trattamento di tale patologia.

### **Controindicazioni/precauzioni**

Il trattamento con eculizumab è controindicato:

- nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo, alle proteine derivate da prodotti del topo, ad altri anticorpi monoclonali o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- se non è stato vaccinato contro l'infezione meningococcica o se non assume antibiotici per ridurre il rischio di infezione per due settimane dopo essere stato vaccinato, nel caso in cui abbia iniziato eculizumab prima che siano trascorse due settimane dalla vaccinazione antimeningococcica;
- se è affetto da infezione meningococcica

### **Infezione meningococcica e altre infezioni da *Neisseria***

La terapia con Soliris può ridurre la resistenza naturale alle infezioni, soprattutto nei confronti di alcuni microrganismi che causano l'infezione meningococcica (grave infezione del rivestimento del cervello e sepsi) e altre infezioni da *Neisseria*, compresa la gonorrea disseminata.

Consulti il medico prima di assumere Soliris per accertarsi di effettuare la vaccinazione contro *Neisseria meningitidis*, un organismo che causa la meningite, almeno 2 settimane prima di iniziare il trattamento o di assumere antibiotici per ridurre il rischio di infezione per due settimane dopo essere stato vaccinato. Verifichi che la vaccinazione contro la meningite non sia scaduta. Deve sapere, tuttavia, che la vaccinazione può non essere sufficiente a prevenire l'infezione meningococcica. In accordo con le raccomandazioni nazionali, il medico potrebbe ritenere necessario adottare misure aggiuntive per prevenire l'infezione.

### *Sintomi di meningite*

Data l'importanza di identificare e trattare rapidamente alcuni tipi di infezione nei pazienti trattati con Soliris, le sarà fornita una scheda da portare con sé che elenca specifici sintomi a cui prestare attenzione. Questa scheda si chiama: "Scheda di sicurezza del paziente".

Se soffre di uno dei seguenti sintomi, deve immediatamente chiamare il suo medico:

- mal di testa con nausea o vomito;
- mal di testa con rigidità del collo o della schiena;
- febbre;
- eruzione cutanea (arrossamento della pelle);
- stato confusionale;
- dolori muscolari intensi con sintomi simili a quelli influenzali;
- sensibilità alla luce.

### *Trattamento della meningite durante i viaggi*

Se pensa di recarsi in un paese lontano nel quale non sarà in grado di contattare il medico o nel quale temporaneamente non avrà la possibilità di ricevere una terapia medica, il medico può, a scopo preventivo, prescrivere un antibiotico attivo contro *Neisseria meningitidis* che lei dovrà portare con sé. Se soffre di uno dei sintomi tra quelli elencati sopra, deve prendere gli antibiotici come prescritto. Ricordi di consultare un medico appena possibile, anche se si sente meglio dopo aver preso gli antibiotici.

### **Quali sono i rischi legati a eculizumab?**

Come per altri farmaci anche per eculizumab sono state descritte reazioni “allergiche” da infusione del farmaco anche gravi, seppur queste non frequenti (fino allo shock anafilattico), e che potrebbero richiedere il suo ricovero in ospedale.

#### *Reazioni allergiche*

Se manifesta un qualsiasi segnale di reazione allergica durante o dopo l’iniezione, informi subito il medico o si rechi al pronto soccorso dell’ospedale più vicino. Tali segni includono:

- senso di oppressione al torace o respiro sibilante
- fiato corto
- febbre o brividi
- forti capogiri o leggera confusione mentale
- gonfiore di labbra, lingua, viso
- sensazione di prurito, orticaria o eruzione cutanea.

#### **Effetti indesiderati più comuni**

Come tutti i medicinali, anche questo può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti collaterali di Soliris sono in genere lievi o moderati. Prima del trattamento il suo medico discuterà con lei i possibili effetti collaterali e le spiegherà i rischi e i benefici di Soliris. Le reazioni avverse più comuni nell’utilizzo di questo farmaco sono state: cefalea, capogiri, nausea e febbre, (ognuna verificatasi nel 5% o più negli studi clinici) e leucopenia (verificatasi nel 10% o più negli studi clinici). Nella maggior parte dei casi la cefalea si manifestava solo durante la fase iniziale di somministrazione di Soliris.

Di seguito troverà elencate le reazioni avverse a eculizumab riportate con frequenza molto comune, comune, non comune o raro; se non è sicuro di conoscere gli effetti collaterali elencati qui sotto, chiedi spiegazioni al suo medico.

#### *Effetti collaterali molto comuni (possono colpire più di 1 paziente su 10):*

- mal di testa
- numero ridotto di globuli bianchi (leucopenia)

#### *Effetti collaterali comuni (possono colpire fino a 1 paziente su 10):*

- bronchite, infezione al polmone (polmonite), gastroenterite (infezione gastrointestinale), raffreddore comune (rinofaringite), herpes labiale (infezione da Herpes simplex), infezione grave (sepsi, shock settico, sepsi meningococcica), infezioni alle vie urinarie (cistite), infezione virale, infezione alle meningi (meningite meningococcica), infezione alle articolazioni (artrite di origine batterica),
- abbassamento delle piastrine nel sangue (piastrinopenia), distruzione dei globuli rossi (emolisi),
- grave reazione allergica con difficoltà respiratoria o capogiri (reazione anafilattica),
- capogiri, alterazioni del gusto (disgeusia), formicolio in una parte del corpo (parestesia),
- sviluppo improvviso e rapido di pressione arteriosa estremamente alta (ipertensione arteriosa)
- infezioni delle alte vie respiratorie, tosse, naso chiuso (congestione nasale), irritazione della gola o mal di gola (dolore laringofaringeo),
- dolore addominale, costipazione, diarrea, disturbi allo stomaco dopo i pasti (dispepsia), nausea, vomito,
- perdita di capelli (alopecia), pelle secca, prurito, eruzione cutanea,
- dolori muscolari, mal di schiena e di collo, dolore agli arti o alle articolazioni (braccia e gambe),
- minzione difficile o dolorosa (disuria)
- erezione spontanea del pene,
- fastidio al torace, brividi, affaticamento, sensazione di debolezza (astenia), gonfiore (edema), febbre.

*Effetti collaterali non comuni (possono colpire fino a 1 paziente su 100):*

- raccolta di pus (ascesso), un tipo di infezione della pelle (cellulite), infezione fungina, infezione gengivale, influenza, sinusite, infezione dentale, impetigine
- tumore della pelle (melanoma), patologie del midollo osseo,
- coagulazione del sangue anormale, fattori della coagulazione anormali, riduzione dei globuli rossi (anemia) che possono rendere la pelle pallida e causare debolezza o respiro affannoso, abbassamento del livello di linfociti (un particolare tipo di globuli bianchi), consapevolezza del battito cardiaco,
- ipertiroidismo (morbo di Basedow),
- perdita di appetito,
- disturbi del sonno (compresi sogni anormali), ansia, depressione, insonnia, sbalzi d'umore,
- svenimento,
- irritazione degli occhi, visione offuscata,
- ronzio alle orecchie,
- ecchimosi, pressione sanguinea alta o bassa, vampate di calore, disturbi venosi,
- sangue dal naso, rinorrea,
- insolito rigurgito dallo stomaco, dolore alla gengiva, infiammazione del peritoneo (il tessuto che riveste la maggior parte degli organi dell'addome),
- aumento della sudorazione, macchie rosse o viola sotto la pelle, alterazione del colore della pelle, orticaria, infiammazione della pelle, rossore della pelle,
- crampo muscolare, tremore, spasmo dei muscoli della bocca,
- malattia renale, sangue nelle urine,
- disturbi mestruali,
- dolore al torace, malattia simil-influenzale,
- dolore al sito di infusione, sensazione di calore, perdita anormale del farmaco infuso dalla vena,
- ingiallimento della pelle e / o degli occhi (ittero), aumento degli enzimi epatici, diminuzione della quota del volume del sangue occupata dai globuli rossi, diminuzione della proteina presente nei globuli rossi che trasporta l'ossigeno.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al personale sanitario

### **Altri medicinali e Soliris**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Non sono stati effettuati studi d'interazione con altri farmaci. Sulla base del potenziale effetto inibitorio di eculizumab sulla citotossicità complemento-dipendente di rituximab, eculizumab può ridurre l'efficacia attesa di rituximab.

Il trattamento con scambio plasmatico (SP), plasmaferesi (PF), infusione di plasma (IP) fresco congelato e immunoglobulina per via endovenosa (IVIg) ha mostrato di ridurre i livelli sierici di eculizumab; il trattamento cronico con immunoglobulina umana per via endovenosa (IVIg) può interferire con il meccanismo d'azione di eculizumab, riducendo così le concentrazioni sieriche di eculizumab.

L'uso concomitante di eculizumab con bloccanti del recettore Fc neonatale (FcRn) può abbassare le esposizioni sistemiche e ridurre l'efficacia di eculizumab.

### **Eculizumab e Vaccinazioni**

Prima di iniziare la terapia con Soliris si raccomanda che i pazienti siano vaccinati seguendo le attuali linee guida sulla vaccinazione. Inoltre, tutti i pazienti devono essere vaccinati contro il meningococco almeno 2 settimane prima del trattamento con Soliris, a meno che il rischio di ritardare la terapia con Soliris non sia maggiore del rischio di contrarre un'infezione meningococcica. I pazienti che iniziano il trattamento con Soliris prima che siano trascorse 2

settimane dalla somministrazione del vaccino tetravalente contro il meningococco devono essere sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata per 2 settimane dopo la vaccinazione.

Si raccomanda l'uso di vaccini contro i sierogruppi A, C, Y, W 135 e B, dove disponibili, per prevenire i sierogruppi meningococcici patogeni più comuni.

La vaccinazione può ulteriormente attivare il sistema del complemento; i pazienti, quindi, sono a rischio di manifestare un peggioramento della malattia di base (ricidiva della NMOSD), pertanto dovrebbero essere monitorati attentamente in relazione ai sintomi della malattia dopo aver effettuato la vaccinazione raccomandata.

### **Eculizumab e gravidanza/allattamento.**

Non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte a Soliris. È noto che le immunoglobuline umane attraversano la barriera placentare umana; di conseguenza, eculizumab può provocare un'inibizione del complemento terminale nella circolazione fetale. Pertanto, Soliris dev'essere somministrato in gravidanza soltanto se strettamente necessario.

Prima di iniziare il trattamento informi il medico se è in gravidanza o sospetta di esserlo, o se sta programmando una gravidanza. Il trattamento con Soliris non è raccomandato durante la gravidanza (le donne in età fertile devono usare metodi di contraccezione efficaci durante la terapia e per almeno altri 5 mesi dopo il termine della terapia).

Non è noto se eculizumab venga escreto nel latte umano. Poiché molti medicinali e molte immunoglobuline vengono secrete nel latte umano, e a causa della possibilità di gravi reazioni avverse nei lattanti, l'allattamento al seno dev'essere interrotto durante la terapia e per almeno 5 mesi dopo il termine della stessa.

### **Eculizumab e Fertilità.**

Non sono disponibili dati clinici circa gli effetti di eculizumab sulla fertilità umana.

### **Esistono alternative terapeutiche se non accetto il trattamento con eculizumab?**

*Le altre opzioni per Lei potrebbero comprendere:*

- Altri trattamenti che hanno ricevuto approvazione dalle autorità regolatorie per la Sua patologia e classificati come farmaci di II linea, quali satralizumab e inebilizumab.
- Altri approcci terapeutici, usati meno frequentemente, comprendono il tocilizumab.

### **Rischi in caso di rifiuto o ritardo della terapia**

In caso di rifiuto o ritardo nell'inizio della terapia Lei si esporrà a un maggior rischio di nuove ricadute cliniche e/o ad un maggior rischio di comparsa di nuove lesioni. La letteratura scientifica è attualmente concorde nella dimostrazione che il mancato controllo della malattia (in termini di ricadute e nuove lesioni) è correlato ad un maggior rischio di progressione della disabilità.

### **In cosa consiste il trattamento?**

Prima di iniziare il trattamento il medico le somministrerà un vaccino contro l'infezione meningococcica, se il vaccino non era già stato somministrato in precedenza o se la sua vaccinazione è scaduta.

Se non si è stati vaccinati almeno due settimane prima dell'inizio del trattamento con Soliris, il medico prescriverà antibiotici per ridurre il rischio di infezione fino a due settimane dopo la vaccinazione.

I pazienti di età inferiore ai 18 anni devono essere vaccinati contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e da pneumococco e devono rispettare rigorosamente le raccomandazioni nazionali di vaccinazione per ciascuna fascia di età.

*Modalità di somministrazione:*

La terapia verrà somministrata dal medico o da un altro operatore sanitario tramite l'infusione di una soluzione diluita di un flaconcino di Soliris attraverso una flebo direttamente in vena. Si raccomanda che l'inizio della terapia, la cosiddetta "fase iniziale", prosegua per 4 settimane e sia seguita da una fase di mantenimento:

Per adulti:

- Fase iniziale

Ogni settimana per le prime quattro settimane il medico le somministrerà un'infusione endovenosa di una soluzione diluita di Soliris. Ogni infusione sarà composta da una dose di 900 mg (3 flaconcini da 30 ml) e durerà 25-45 minuti.

- Fase di mantenimento

- Alla quinta settimana il medico le somministrerà un'infusione endovenosa di una soluzione diluita di Soliris con una dose di 1200 mg (4 flaconcini da 30 ml) in un periodo di 25 – 45 minuti.

- Dopo la quinta settimana il medico le somministrerà 1200 mg ogni due settimane come terapia a lungo termine.

### *Dosi dimenticate*

Se dovesse dimenticare un appuntamento, contatti immediatamente il medico.

L'interruzione o la sospensione del trattamento con Soliris può causare un peggioramento della NMOSD e la comparsa di recidiva. Consulti il medico prima di interrompere il trattamento con Soliris. Il medico le spiegherà i possibili effetti indesiderati e i rischi. Il medico la terrà inoltre sotto attenta osservazione.

### **Esami da effettuare prima di iniziare la terapia.**

Prima dell'inizio del trattamento è necessario effettuare i seguenti esami:

- esami del sangue (emocromo con formula, tipizzazione linfocitaria, indici di funzionalità epatica e renale, screening per epatite B e infezione da HIV)

- esame urine

- test per infezione da TBC (test cutaneo e/o quantiferon)

- vaccinazione contro l'infezione meningococcica e terapia antibiotica per ridurre il rischio di infezione meningococcica fino a due settimane dopo essere stata vaccinato.

### **Monitoraggio**

Se fornisce il consenso al trattamento con eculizumab, oltre ad assumere il farmaco secondo le modalità precedentemente descritte, Lei sarà sottoposto anche a visite ed esami secondo quanto indicato di seguito:

- visite ambulatoriali per monitorare l'andamento clinico e l'eventuale comparsa di eventi avversi

- esami ematochimici con prove di funzionalità epatica e renale, emocromo con formula e indici di flogosi (VES e PCR), esame urine e dosaggio Ig sieriche ogni 3-6 mesi;

- RMN encefalo con gadolinio ogni 12 mesi.

Da parte Sua è richiesta la collaborazione all'esecuzione dei controlli clinici e di laboratorio programmati oltre alla comunicazione tempestiva di ogni sintomo legato a potenziali infezioni.

Qualora Lei non fosse disposta/o o fosse impossibilitata/o ad aderire al monitoraggio previsto, la terapia non potrà esser eseguita perché potenzialmente rischiosa per la sua salute.

### **Chi può contattare per ulteriori informazioni?**

Le informazioni fornite in questa scheda informativa rappresentano le conoscenze ad oggi disponibili riguardo la terapia con eculizumab.

Per ulteriori informazioni si può rivolgere al seguente personale sanitario:

Neurologo curante:

Altro personale di riferimento:

Allo stesso modo, il medico interromperà il trattamento se constaterà che Lei non ha tratto alcun giovamento o che sono intervenuti effetti non desiderati. In questo caso Lei sarà tempestivamente informato/a circa ulteriori trattamenti validi per la sua malattia e potrà discutere le possibili alternative di trattamento con il medico.

## **DICHIARAZIONE DI CONSENSO AL TRATTAMENTO TERAPEUTICO CON ECULIZUMAB nei Disturbi dello Spettro della Neuromielite Ottica (NMOSD)**

Io sottoscritto/a \_\_\_\_\_ nato/a il \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ a \_\_\_\_\_, residente in \_\_\_\_\_, Via \_\_\_\_\_, in qualità di: paziente tutore amministratore di sostegno di \_\_\_\_\_

### **DICHIARO**

1. di essere stato/a esaustivamente informato/a dal Prof./Dott. \_\_\_\_\_ in modo chiaro e comprensibile, mediante colloquio e modulo informativo (che ho letto e compreso) e di aver compreso:
  - che sono/è affetto/a da Disturbi dello Spettro della Neuromielite Ottica (NMOSD) - che per la cura di tale patologia è indicato il trattamento con il farmaco eculizumab (Soliris®);
  - le possibili alternative terapeutiche al trattamento proposto;
  - le motivazioni che in questo momento rendono più indicato per me questo trattamento
  - le indicazioni, le controindicazioni e i possibili benefici del trattamento proposto, oltre che la possibilità di mancata risposta alla terapia;
  - gli eventuali rischi e le possibili complicanze; -
2. che il trattamento sarà eseguito dall'equipe del Centro SM/NMOSD di
  - i controlli da effettuare e le indicazioni da seguire;
  - il decorso post-trattamento;
3. di aver avuto la possibilità di riflettere e fare domande sulle informazioni ricevute e di aver ricevuto esaurienti risposte;
4. di essere stato informato della possibilità di revocare il consenso in qualsiasi momento;
5. di essere stato informato dei possibili rischi legati a un ritardo o rifiuto della terapia;
6. di essere stato informato del fatto che anche in caso di rifiuto della terapia verrò seguito e assistito;
7. di aver compreso quanto mi è stato spiegato
8. di impegnarmi ad adottare adeguate misure contraccettive al fine di evitare un eventuale stato di gravidanza
9. di impegnarmi a praticare i controlli clinici e gli esami strumentali (esami ematochimici e delle urine, RM di controllo etc.) come da indicazione del medico.
10. di esser consapevole che per il corretto espletamento della terapia e la gestione del farmaco che mi sarà prescritto, è necessario che informi il mio medico di base della diagnosi e della terapia in corso.
11. di acconsentire al trattamento dei miei dati personali e sensibili c/o il Centro SM/NMOSD

Tutto ciò premesso, in piena coscienza e libertà

**ACCONSENTO**

**NON ACCONSENTO**

ad essere sottoposto/a a trattamento con Soliris®

firma del paziente/rappresentante legale (leggibile)

data

firma del medico (leggibile)

data

\*\*\*\*\*

**ACCONSENTO**

**NON ACCONSENTO**

a che i sanitari forniscano le informazioni relative al mio/suo stato di salute a

---

firma del paziente/rappresentante legale (leggibile)

data

firma del medico (leggibile)

data

**ACCONSENTO**

**NON ACCONSENTO**

a che i sanitari utilizzino in forma anonima le informazioni relative al mio/suo stato di salute per fini scientifici e per pubblicazioni scientifiche.

firma del paziente/rappresentante legale (leggibile)

data

firma del medico (leggibile)

data

Per eventuali testimoni imparziali\*

Ho ricevuto e letto il foglio informativo e il modulo di consenso informato e ogni altra informazione scritta fornita al soggetto/rappresentante legale.

Ho presenziato a tutte le discussioni verbali tra il neurologo del Centro SM e il soggetto/rappresentante legale.

Apponendo la mia firma, attesto che le informazioni fornite sono state spiegate accuratamente a, e apparentemente comprese dal soggetto/rappresentante legale e che il consenso informato è stato fornito liberamente.

Nome del testimone imparziale\* (se pertinente):

---

Firma del testimone imparziale:

---

Luogo e data \_\_\_\_\_

\*Se un soggetto non è in grado di leggere, un testimone imparziale dovrà essere presente durante l'intera discussione relativa al consenso informato. Dopo aver letto e spiegato al soggetto il modulo di consenso informato (e qualsiasi altra informazione scritta) e dopo che il soggetto ha firmato e datato personalmente il modulo per il consenso scritto, il testimone deve a sua volta firmare e datare personalmente tale modulo. Firmando il modulo di consenso, il testimone conferma che le informazioni contenute nel modulo e tutte le altre informazioni scritte sono state accuratamente illustrate a, e comprese dal soggetto e che questi ha fornito liberamente il proprio consenso informato.

Luogo e data \_\_\_\_\_