



UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI NEUROLOGIA B - *Direttore: Prof. Salvatore Monaco*
Centro Regionale Specializzato per la Sclerosi Multipla (D.G.R.V. n. 2707 del 29.12.2014)
Borgo Roma - P.le L. A. Scuro 10 - 37134 Verona - Tel. 045 812 4768 - 812 4285 - Fax 045 802 7492
e-mail: neurologia.b@aovr.veneto.it – salvatore.monaco@aovr.veneto.it

Informazione per il paziente sul trattamento con OCRELIZUMAB nella Sclerosi Multipla recidivante

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 è la Sclerosi Multipla?

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia autoimmune che colpisce il sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale). Nella SM, il sistema immunitario, tramite delle cellule che si chiamano linfociti, reagisce erroneamente contro la guaina protettiva (mielina) delle fibre nervose, causando infiammazione. Quando l'infiammazione provoca i sintomi, si parla di un "attacco" o di una "ricaduta". Nella sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR), i pazienti manifestano recidive seguite da periodi di miglioramento. Nella sclerosi multipla secondariamente progressiva i pazienti presentano una progressione della disabilità a prescindere dalla presenza o meno di ricadute.

I sintomi che lei manifesta dipendono da quale parte del sistema nervoso centrale viene colpita. Il danno al sistema nervoso causato dall'infiammazione può essere reversibile, ma con la progressione di malattia il danno può accumularsi e diventare permanente.

Prognosi. La sclerosi multipla è una patologia cronica il cui decorso è estremamente eterogeneo. La malattia può determinare un progressivo accumulo di disabilità con conseguente riduzione delle qualità di vita del paziente e della sua aspettativa di vita. Tale decorso è difficile da definire al momento dell'esordio della malattia, seppure alcuni fattori possano essere considerati predittivi dell'andamento della stessa (età di esordio, sesso, caratteristiche della sintomatologia dei primi episodi clinici, localizzazione delle lesioni e caratteristiche di risonanza magnetica, disabilità residua, andamento della patologia nei primi anni). Ad oggi appare evidente come un'elevata attività di malattia in termini di episodi clinici e di accumulo di lesioni all'esame di risonanza

magnetica si associ ad un maggior rischio di progressione della patologia con conseguente accumulo di disabilità. La disabilità neurologica viene misurata secondo una scala di disabilità definita Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Cosa è ocrelizumab (Ocrevus®)?

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale Umanizzato, prodotto con tecniche di ingegneria che si lega ad alcuni particolari tipi di linfociti B. I linfociti B sono cellule del sistema immunitario presenti nel sangue. Legandosi a queste cellule ocrelizumab le distrugge. Dopo la somministrazione del farmaco, pertanto, non si troveranno più questi tipi di cellule nel sangue.

Ocrelizumab è stato approvato per il trattamento di pazienti adulti affetti da forme recidivanti di SM (SMR) con malattia “attiva”, definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche

Perché le proponiamo questo trattamento per curare la sua Sclerosi Multipla?

La proposta di utilizzare Ocrelizumab per curare la sua SM è giustificata dal fatto che l'utilizzo 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 Ocrelizumab come primo farmaco per curare la sua SM può esser legato al fatto che la sua malattia presenta caratteristiche “di evoluzione rapida”, definite da 2 o più ricadute disabilitanti in 1 anno e attività di malattia alla RM (1 o più lesioni captanti il mezzo di contrasto o aumento significativo delle lesioni rispetto ad una risonanza magnetica precedentemente e recentemente effettuata).

Negli ultimi anni numerosi studi hanno evidenziato che i linfociti B sono importanti nei meccanismi che causano la SM e che Ocrelizumab, distruggendo queste cellule, può esser utile nel trattamento di questa malattia. Studi scientifici hanno, infatti, dimostrato che Ocrelizumab riduce il numero di attacchi, il numero di nuove lesioni alla Risonanza Magnetica e rallenta il peggioramento della SM anche nei pazienti che non avevano avuto buona risposta con altri farmaci già approvati per la cura di questa malattia.

Controindicazioni/precauzioni

Il trattamento con ocrelizumab è controindicato nei pazienti con:

- ipersensibilità a Ocrelizumab
- compromissione epatica grave e/o renale grave
- immunodeficienza grave, con funzionalità del midollo osseo compromessa in modo significativo o con forme significative di anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia; nei pazienti con ipoproteinemia grave
- infezione in atto fino a risoluzione
- gravidanza, allattamento

Quali sono i rischi legati a ocrelizumab.

Ocrelizumab, come tutti i medicinali, può causare effetti indesiderati.

Gli effetti indesiderati più comuni sono:

1. Reazioni “allergiche” da infusione del farmaco anche gravi, fino allo shock anafilattico, e che potrebbero richiedere il Suo ricovero in ospedale. Durante e per almeno un’ora dopo ciascuna infusione di ocrelizumab saranno monitorati segni e sintomi di una eventuale reazione da infusione.

Riferisca al Suo medico curante o infermiere se nota uno dei seguenti sintomi:

PRURITO	PROBLEMI A RESPIRARE	NAUSEA	FEBBRE
RASH CUTANEO	IRRITAZIONE E/O DOLORE ALLA GOLA	MAL DI TESTA	AFFATICAMENTO
ORTICARIA	SENSAZIONE DI SVENIMENTO	GONFIORE ALLA GOLA	TACHICARDIA
STANCHEZZA	ROSSORE AL VOLTO (FLUSHING)	VERTIGINI	MANCANZA DI RESPIRO
TOSSE, DISPNEA			

Questi sintomi occorrono con maggiore frequenza dopo la prima infusione e diminuiscono in misura significativa con le infusioni successive. Le reazioni da infusione possono verificarsi sino a 24 ore dopo l’infusione. È importante che Lei contatti immediatamente il proprio medico se presenta uno dei segni o sintomi sopraelencati dopo ogni infusione.

Qualora Lei presenti una reazione da infusione, il Suo medico potrebbe decidere di sospendere o rallentare la velocità di infusione della somministrazione in corso o di quella successiva.

Le reazioni allergiche sono generalmente reversibili con l'interruzione dell'infusione del farmaco e con la somministrazione di farmaci antistaminici e cortisonici.

2. Infezioni batteriche e virali (nasofaringiti, bronchiti, sinusiti, infezioni delle vie urinarie)

Ocrelizumab assunto prima o dopo altri trattamenti che “indeboliscono” il Sistema immunitario può aumentare il rischio di contrarre infezioni. Se Lei presenta una infezione attiva, il Suo medico dovrebbe rimandare il trattamento con ocrelizumab fino alla risoluzione della infezione stessa.

Gli effetti indesiderati meno comuni/rari sono:

1. Altre Infezioni:

- A) Sono stati riportati rari casi di riattivazione di epatite B e/o epatiti fulminanti. Riattivazione del virus dell'epatite B (HBV). Se Lei ha già avuto l'epatite B, ma non ha prodotto in maniera completa gli anticorpi o è risultato portatore sano del virus, il virus potrebbe riattivarsi durante o dopo il trattamento con ocrelizumab. La riattivazione del virus dell'epatite B può provocare gravi problemi epatici, tra cui insufficienza epatica o decesso. Il Suo medico curante dovrà monitorare se Lei è a rischio di riattivazione del virus dell'epatite B durante e dopo il trattamento con Ocrelizumab. Prima di iniziare il trattamento con Ocrelizumab il Suo medico deve richiedere un test ematico di controllo per il virus dell'epatite B.
- B) Infezioni opportunistiche (ovvero da germi che non determinano solitamente malattia in soggetti con normale funzionalità del sistema immunitario). La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) è un'infezione cerebrale rara che può provocare invalidità e morte. È causata dalla riattivazione di un virus, il virus JC, che colpisce principalmente i soggetti che usano farmaci immunosoppressivi. Non esiste, ad oggi, una terapia specifica della PML. La PML è stata osservata in pazienti trattati con terapie con meccanismo di azione simile all'ocrelizumab e con altre terapie per la SM; non si può escludere che si possa verificare anche in corso di trattamento con Ocrelizumab. Ad oggi, casi rari di PML sono stati riportati solo in pazienti trattati con Ocrelizumab che avevano in precedenza eseguito cicli di terapie immunosoppressive, o un precedente trattamento con Natalizumab. Poiché i sintomi della PML si possono confondere con quelli della SM, è importante segnalare al medico qualsiasi sintomo di peggioramento presente da più giorni durante il trattamento con ocrelizumab. I sintomi possono includere, ad esempio, problemi con il pensiero, l'equilibrio, la vista, la debolezza ad un lato del corpo, la forza, o l'utilizzo di braccia o gambe. Nel caso in cui si sospetti la PML sarà sottoposto ad una serie di accertamenti tra cui: Risonanza Magnetica, esame del liquor cerebrospinale per la ricerca del DNA del virus JC. Nel caso sviluppi PML, il trattamento con Ocrelizumab viene sospeso definitivamente.
2. **Neoplasie:** Negli studi clinici è stato riferito un numero aumentato di neoplasie maligne (tra cui carcinomi mammari) nei pazienti trattati con ocrelizumab rispetto ai gruppi di controllo. Il numero di neoplasie rientrava tuttavia nel numero atteso nella popolazione con SM. Nei pazienti con fattori di rischio noti per lo sviluppo di neoplasie maligne e in quelli sottoposti a monitoraggio attivo per il rischio di recidiva di neoplasia maligna bisogna prendere in considerazione il rapporto rischio/beneficio individuale. Pazienti con neoplasia maligna attiva non devono essere trattati con Ocrelizumab. Dovrà seguire i controlli usuali regolari previsti dal suo medico curante per lo screening del tumore della mammella.
3. **Tossicità ematologica.** Il trattamento con Ocrelizumab può essere associato a riduzione del numero di globuli bianchi (in particolare dei linfociti, dei neutrofili) spesso di grado lieve. Durante episodi di diminuzione confermata del numero dei globuli bianchi, è stato osservato un aumento del tasso di infezioni gravi.
4. **Riduzione dei livelli delle Immunoglobuline nel sangue.** Il trattamento con Ocrelizumab può determinare, sul lungo termine e in soggetti predisposti, una riduzione delle immunoglobuline nel sangue. La riduzione protratta dei livelli di immunoglobuline nel sangue può esporre ad un aumento di contrarre infezioni gravi. In caso Lei sviluppassse

questa riduzione, il Suo medico valuterà un'eventuale supplementazione con preparati a base di Immunoglobuline umane.

Vaccinazioni. La somministrazione di vaccini vivi o vivi-attenuati non è raccomandata nel corso del trattamento con Ocrelizumab e fino a ricostituzione delle cellule B (stimato circa in 72 settimane). Ogni vaccinazione richiesta deve essere effettuata almeno 6 settimane prima di iniziare il trattamento con ocrelizumab. In uno studio i pazienti affetti da SM sono stati in grado di produrre anticorpi, anche se in misura ridotta rispetto ai soggetti sani, al vaccino per il tetano, al vaccino antipneumococcico e al vaccino antinfluenzale stagionale. Queste vaccinazioni, che sono dette "inattivate", possono essere effettuate dai pazienti con SM, ma la protezione ottenuta può essere ridotta rispetto ai soggetti sani. Si raccomanda di vaccinare i pazienti con SM in trattamento con Ocrelizumab con vaccino antinfluenzale stagionale inattivato, per via iniettiva (evitando invece attentamente quello "vivo attenuato" per via spray nasale).

È possibile che durante la terapia con Ocrelizumab si verifichino comunque delle ricadute della malattia. In questi casi Lei potrà essere trattata/o con un breve ciclo di cortisone.

Ocrelizumab e gravidanza/allattamento

Se Lei è una donna in età fertile, prima di poter iniziare il trattamento deve sottoporsi a un esame del sangue che escluda una gravidanza in corso.

Non sono noti gli effetti di ocrelizumab sull'embrione o sul feto, per cui è sconsigliato intraprendere una gravidanza durante tale trattamento e nei successivi 12 mesi a meno che il potenziale beneficio per la madre superi il potenziale rischio per il feto. Se è in età fertile, deve accettare di utilizzare dei metodi anticoncezionali che siano ritenuti efficaci dal Suo medico curante, durante tutta la durata del trattamento e per dodici mesi dopo l'ultima dose di ocrelizumab.

Informi tempestivamente il Suo medico curante se sospetta di aver iniziato una gravidanza durante il trattamento o nei dodici mesi successivi all'ultima dose di ocrelizumab. Il medico Le illustrerà i possibili rischi per il nascituro e le opzioni disponibili per Lei.

Non è noto se Ocrelizumab passi nel latte materno, per cui si sconsiglia di allattare durante il periodo di trattamento. Parli con il Suo medico per scegliere il miglior modo di nutrire il Suo bambino durante la terapia ocrelizumab.

Fertilità

I pochi dati disponibili non rilevano speciali pericoli per l'uomo sulla base degli studi di fertilità maschile e femminile.

Esistono alternative terapeutiche se non accetto il trattamento con ocrelizumab?

Le altre opzioni per Lei potrebbero comprendere:

- Altri trattamenti che hanno ricevuto approvazione dalle autorità regolatorie europee per la Sua patologia e classificati come farmaci di II linea fingolimod, natalizumab, alemtuzumab.
- Trattamenti a minor rischio ma minore efficacia classificati come terapie di I linea (interferoni, glatiramer acetato, dimetil fumarato, teriflunomide)

Altri approcci terapeutici, usati meno frequentemente, comprendono mitoxantrone, ciclofosfamide e trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche.

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 demielinizzanti evidenziabili alla risonanza magnetica. 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?

Modalità di somministrazione:

- Ocrelizumab viene somministrato attraverso un ago inserito in una vena (infusione endovenosa) nel braccio.
- Prima della somministrazione di ocrelizumab il Suo medico curante le farà assumere un farmaco a base di cortisone ed un antistaminico per aiutarLa a ridurre eventuali reazioni alla infusione (rendendole meno frequenti e meno severe). Lei potrà anche ricevere altre medicine (es paracetamolo) che la aiuteranno a ridurre le reazioni da infusione.
- Resterà in osservazione per almeno un'ora dopo l'infusione in maniera tale che possano essere prontamente rilevati eventuali segni e sintomi di reazioni allergiche. Solitamente non necessita di ricovero dopo l'infusione.
- La prima dose di ocrelizumab Le sarà data in due somministrazioni (da 300 mg ciascuna), a distanza di due settimane. Ciascuna infusione avrà una durata approssimativa di circa 2 ore e 30 minuti.
- Le successive dosi di ocrelizumab (600 mg) Le saranno somministrate tramite una infusione unica ogni 6 mesi. Queste infusioni avranno una durata compresa fra le 2 ore e 3 ore e 30 minuti.

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