

-----INTESTAZIONE SINGOLA STRUTTURA -----

**Informazione per il paziente sul trattamento con Rituximab (MabThera) nella Sclerosi Multipla**

**Uso “off-label”**

Gentile Signore/a, nel contesto delle cure a Lei rivolte, il Dr. Le  
ha proposto di sottoporsi ad un trattamento con il farmaco Rituximab (MabThera).  
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 Rituximab (MabThera®)?**

Rituximab è un anticorpo monoclonale 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 Rituximab le distrugge. Dopo la somministrazione del farmaco, pertanto, non si troveranno più questi tipi di cellule nel sangue.

Rituximab è un farmaco approvato per il trattamento di alcune forme di leucemia e dell'artrite reumatoide.

Rituximab non ha ancora avuto ad oggi, da parte dell'Autorità competente Italiana (Agenzia Italiana del Farmaco), l'autorizzazione alla commercializzazione ed alla prescrivibilità per la Sclerosi Multipla.

### **La prescrizione avverrà pertanto in tal caso come "off-label".**

Si definisce "off-label" l'impiego nella pratica clinica di farmaci già registrati ma utilizzati in maniera diversa (ad es per trattare malattie differenti, o con regimi terapeutici diversi) da quanto previsto dalla scheda tecnica autorizzata dal Ministero della Salute. L'uso di farmaci "off-label" è possibile qualora il medico curante, sulla base delle evidenze documentate in letteratura e in mancanza di alternative terapeutiche migliori, ritenga necessario somministrare un medicinale al di fuori delle indicazioni d'uso autorizzate (legge 94/1998, L244/2007)

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

La proposta di utilizzare Rituximab per curare la sua Sclerosi Multipla 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).

Negli ultimi anni numerosi studi hanno evidenziato che i linfociti B sono importanti nei meccanismi che causano la Sclerosi Multipla e che Rituximab, distruggendo queste cellule, possa esser utile nel trattamento di questa malattia. Studi scientifici hanno, infatti, dimostrato che Rituximab 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 [Bar-Or A et al. Annals of neurology. 2008; Hauser SL, et al. N Engl J Med. 2008. Castillo-Trivino et al. PloS 2013].

Tuttavia, allo stato attuale, gli studi disponibili, seppure incoraggianti, non sono sufficienti a consentire l'approvazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del Rituximab come terapia della SM. Per ottenere l'approvazione dell'AIFA saranno, infatti, necessarie ulteriori valutazioni sia in merito all'efficacia che alla sicurezza di questo farmaco nella SM.

### **Controindicazioni/precauzioni.**

Il trattamento con Rituximab è controindicato nei pazienti con:

- ipersensibilità a Rituximab
- 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

Il farmaco inibisce la risposta immunitaria, pertanto durante la terapia con Rituximab è opportuno evitare la vaccinazione con vaccini vivi. Nessun vaccino dovrebbe essere somministrato nel mese precedente l'infusione del Rituximab

### **Quali sono i rischi legati a Rituximab.**

Come tutti i medicinali, Rituximab può causare effetti indesiderati.

Essendo Rituximab nella SM un farmaco "off-label" (cfr sopra) gli studi scientifici a nostra disposizione non sono sufficienti per stimare l'esatta frequenza degli eventi avversi nella SM.

Le informazioni a nostra disposizione derivano in gran parte dall'uso del farmaco nel trattamento di altre malattie autoimmuni.

**Gli effetti indesiderati più comuni** sono:

1. **Reazioni "allergiche" da infusione** del farmaco anche gravi fino allo shock anafilattico. Questi sintomi occorrono con maggiore frequenza dopo la prima infusione e diminuiscono in misura significativa con le infusioni successive. Le reazioni allergiche sono generalmente reversibili

con l'interruzione dell'infusione del farmaco e con la somministrazione di farmaci antistaminici e cortisonici. Raramente sono stati descritti casi con esito fatale in studi in cui il Rituximab è stato somministrato in patologie diverse dalla SM.

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

**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.
- b. Infezioni opportunistiche (ovvero da germi che non determinano solitamente malattia in soggetti con normale funzionalità del sistema immunitario).

Fra queste sono stati registrati casi di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML) (57 casi fino ad Aprile 2015) in pazienti che hanno assunto Rituximab per il trattamento di malattie linfoproliferative, e più raramente in pazienti con artrite reumatoide e altre malattie autoimmuni come il Lupus Eritematoso Sistemico. In base ai dati di letteratura, il rischio di PML in corso di rituximab è stimato in percentuale variabile fra 1/2500 e 1/30.000. Il rischio si è dimostrato maggiore nei pazienti che avevano in precedenza eseguito cicli di terapie immunosoppressive. Sebbene la PML non sia mai stata riportata in pazienti trattati affetti da SM, il rischio di sviluppare tale complicanza non può essere escluso.

La PML è un'infezione cerebrale rara che può provocare invalidità e morte. E' causata dalla riattivazione di un virus, il virus JC, che colpisce principalmente i soggetti che usano farmaci immunosoppressivi. 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 Rituximab. Nel caso in cui si sospetti la PML dovrà sottoporsi ad una serie di accertamenti tra cui: Risonanza Magnetica, esame del liquor cerebrospinale per la ricerca del DNA del virus JC e la ripetizione di esami neurologici. Non esiste, ad oggi, una terapia specifica della PML. I dati a disposizione indicano che la diagnosi e l'intervento tempestivo nella fase di insorgenza della PML (interruzione del trattamento) possono migliorare gli esiti. Se un paziente sviluppa PML, il trattamento con Rituximab viene sospeso definitivamente.

2. **Eventi cardiaci** (aritmie e angina pectoris) sono stati osservati nell'11% dei pazienti negli studi clinici con Rituximab. Negli studi controllati verso placebo, eventi cardiaci gravi sono stati riportati in ugual misura nei pazienti trattati con Rituximab e con placebo (2 %).
3. **Tossicità ematologica**. Il trattamento con Rituximab è associato a riduzione del numero di globuli bianchi (in particolare dei linfociti neutrofili) e delle piastrine
4. **Disturbi gastrointestinali**: vomito, diarrea, disfagia, stomatite
5. **Disturbi del sistema muscolo scheletrico**: dolori muscolari ed articolari
6. **Neoplasie**. I dati clinici sono troppo limitati per valutare l'incidenza potenziale di neoplasie in seguito a esposizione a Rituximab, sebbene i dati attuali non sembrano suggerire un incremento di tale rischio. Le valutazioni di sicurezza a lungo termine sono in corso.
7. E' possibile che durante la terapia con Rituximab si verifichino comunque delle ricadute della malattia. In questi casi potrà essere trattata/o con un breve ciclo di cortisone.

### **Rituximab e gravidanza/allattamento**

Non sono noti gli effetti di Rituximab sull'embrione o sul feto, per cui è sconsigliato intraprendere una gravidanza durante tale trattamento e nei successivi 12 mesi. Qualora iniziasse una gravidanza, deve darne comunicazione tempestiva al medico responsabile.

Non vi sono ad oggi dati esaustivi circa gli effetti dell'allattamento al seno in corso di terapia materna con Rituximab, per cui si sconsiglia di allattare durante il periodo di trattamento.

### **Esistono alternative terapeutiche?**

Le principali terapie per il trattamento della SM a riacutizzazioni e remissioni comprendono interferone beta 1a e 1b, il glatiramer acetato, il dimetil-fumarato e la teriflunomide; per le forme di malattia che presentano un decorso più aggressivo sono indicati natalizumab, fingolimod e alemtuzumab. Altri approcci terapeutici, usati meno frequentemente, comprendono mitoxantrone, ciclofosfamide e trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche.

Nella Sua specifica situazione il trattamento con Rituximab "off label" è stato proposto per l'impossibilità all'utilizzo, il rifiuto e/o l'inefficacia delle terapie già approvate per il trattamento di questa patologia come discusso nella visita del .

### **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 a sua volta ad un maggior rischio di progressione della disabilità.

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

#### **Modalità di somministrazione:**

Il farmaco verrà somministrato in ospedale per via endovenosa alla dose di 375mg/m<sup>2</sup>/settimana o 1000 mg ogni 2 settimane nell'arco di un mese (1 ciclo di trattamento), a seconda del protocollo utilizzato.

Potrebbe essere necessario ripetere l'infusione, in base all'andamento della sua malattia, a distanza di un variabile numero di mesi o anni.

Prima della somministrazione di Rituximab le verrà somministrato cortisone ed antistaminici al fine di minimizzare il rischio di reazioni allergiche. Durante l'infusione, resterà in osservazione, in maniera tale che possano essere prontamente rilevati eventuali segni e sintomi di reazioni allergiche.

*Decorso post-trattamento:* il paziente solitamente non necessita di ricovero dopo l'infusione

### **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
- Rx torace
- ECG
- test per infezione da TBC (test cutaneo e/o quantiferon)

### **Monitoraggio**

Se fornisce il consenso al trattamento con Rituximab, 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) ed esame urine ogni 30 giorni;
- RMN encefalo e midollo con gadolinio ogni 6 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 fosse impossibilitata 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 Rituximab. Per ulteriori informazioni si può rivolgere al seguente personale sanitario:

Neurologo curante:

Altro personale di riferimento:

La sua adesione è completamente volontaria e Lei potrà ritirare il suo consenso al trattamento in qualsiasi momento.

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.

Il sottoscritto/a \_\_\_\_\_ nato/a \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_  
dettagliatamente informato/a dal Dott \_\_\_\_\_ sull'opportunità di  
essere sottoposto/a trattamento con Rituximab per la cura della Sclerosi Multipla, dichiara di aver  
ricevuto il presente modulo informativo e che si impegna a leggere attentamente prima di firmare il  
consenso informato.

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Firma del medico che ha informato il paziente

---

Data

Firma del paziente o del rappresentante legale

*Data e la versione del documento*

-----INTESTAZIONE SINGOLA STRUTTURA -----

**DICHIARAZIONE DI CONSENSO AL TRATTAMENTO CON IL FARMACO  
RITUXIMAB (“OFF LABEL”)**

**DICHIARAZIONE DI CONSENSO**

Io sottoscritto/a \_\_\_\_\_ nato /a \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_  
residente in \_\_\_\_\_ Via \_\_\_\_\_  
in qualità di (*barrare la voce che interessa*):

1. -paziente
2. -genitore esercente la potestà genitoriale di
3. -tutore di
4. -amministratore di sostegno di

**dichiara**

1. di essere stato esaurientemente 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 affetto/a da Sclerosi Multipla;
- che per la cura della mia malattia è opportuno il trattamento con Rituximab;
- che il Rituximab può esser utilizzato nella Sclerosi Multipla solo in regime di prescrizione  
“off-label” non essendo attualmente ancora approvato dagli enti regolatori per la cura di  
questa malattia.
- 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;
- che il trattamento sarà eseguito dall'equipe del Centro SM di \_\_\_\_\_
- i controlli da effettuare e le indicazioni da seguire;

- il decorso post-trattamento;
- 2. di aver avuto la possibilità di riflettere e fare domande sulle informazioni ricevute e di aver ricevuto esaurienti risposte;
- 3. di essere stato informato della possibilità di revocare il consenso in qualsiasi momento;
- 4. di essere stato informato dei possibili rischi legati a un ritardo o rifiuto della terapia;
- 5. di essere stato informato del fatto che anche in caso di rifiuto della terapia verrò seguito e assistito;
- 6. di aver compreso quanto mi è stato spiegato
- 7. di impegnarmi ad adottare adeguate misure contraccettive al fine di evitare un eventuale stato di gravidanza
- 8. 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.
- 9. di acconsentire al trattamento dei miei dati personali e sensibili c/o il Centro SM

Tutto ciò premesso, in piena libertà e coscienza:

**ACCONSENTO**

**NON ACCONSENTO**

ad essere sottoposto/a al trattamento con Rituximab  
a che \_\_\_\_\_ sia sottoposto al trattamento con Rituximab

*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 concernente il 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 \_\_\_\_\_