

Foglio informativo e consenso all'uso terapeutico di ozanimod (Zeposia) nella Sclerosi Multipla Recidivante Remittente.

Gentile Signore/a, nel contesto delle cure a Lei rivolte, il Dr.

Le ha proposto di sottoporsi ad un trattamento con il farmaco **ozanimod (ZEPOSIA)**.

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 SM recidivante-remittente (SM-RR), i pazienti manifestano recidive seguite da periodi di miglioramento. 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 ozanimod (Zeposia)?

Ozanimod è un farmaco orale utilizzato per il trattamento della SM-RR negli adulti. Il farmaco regola il numero e la funzione dei linfociti, al fine di limitare gli attacchi da parte del sistema immune al sistema nervoso centrale e quindi cercare di prevenire la disabilità.

Ozanimod agisce sui linfociti (cellule che giocano un ruolo importante nel processo d'infiammazione associato alla SM) facendo in modo che una parte di queste cellule rimanga confinata nei linfonodi e in altre zone del corpo e non raggiunga il sistema nervoso centrale. Ozanimod è un farmaco con potenziali effetti immunosoppressivi e potrebbe, pertanto, essere causa di una risposta immunitaria meno efficace nei confronti delle infezioni.

Indicazioni di ozanimod (Zeposia)

Ozanimod è un farmaco di seconda linea: è indicato in monoterapia come farmaco modificante il decorso di malattia nella Sclerosi Multipla recidivante-remittente ad elevata attività in pazienti adulti.

Viene prescritto secondo indicazione dell'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) in tre situazioni:

1. Criterio 1: Pazienti con SMRR o SMR con un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento con almeno una terapia *disease modifying*.

Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia *disease modifying*. 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 o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente *non responder* può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi.

Oppure

2. Criterio 2: Pazienti con SMRR o SMR grave ad evoluzione rapida, definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata

Oppure

3. Criterio di sicurezza/tollerabilità: paziente in terapia con altro farmaco di II linea sospeso per problematiche di sicurezza/tollerabilità

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

Le proponiamo il trattamento con ozanimod perché Lei rientra nei criteri di prescrizione del farmaco previsti da AIFA (ovvero in quelle categorie di pazienti in cui è prevedibile un miglior rapporto rischi/benefici del farmaco stesso).

Ozanimod “non guarisce” dalla SM ma riduce il numero di recidive e può rallentare e/o arrestare la progressione della SM. Gli studi clinici hanno mostrato, infatti, che i pazienti trattati con ozanimod mostravano un numero nettamente inferiore di ricadute cliniche e una minore probabilità di progressione della disabilità rispetto ai pazienti trattati con placebo o interferone beta somministrato una volta la settimana.

Ci sono delle controindicazioni e/o precauzioni all’uso di ozanimod?

La terapia con ozanimod è controindicata nei seguenti casi:

- sindrome da immunodeficienza
- pazienti con aumentato rischio d’infezioni opportunistiche, fra cui pazienti immunocompromessi (inclusi quelli in trattamento con terapie immunosoppressive e quelli immunocompromessi per terapie in precedenza assunte)
- gravi infezioni attive, infezioni croniche attive (Epatite e Tubercolosi)
- tumori maligni in fase attiva
- grave compromissione epatica
- blocco atrio–ventricolare di secondo grado tipo Mobitz II o di grado superiore, sindrome del nodo del seno o con blocco seno–atriale
- nei pazienti che nei sei mesi precedenti hanno avuto infarto miocardico, angina instabile, malattia cerebrovascolare (ictus o attacco ischemico transitorio), insufficienza cardiaca

scompensata che ha richiesto il ricovero ospedaliero o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la New York Heart Association

- durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci
- ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti

Le vaccinazioni possono essere meno efficaci durante il trattamento con ozanimod e fino a 2 mesi dopo la sua interruzione. Se prevede di eseguire qualsiasi vaccinazione mentre è in trattamento con ozanimod, consulti il medico referente. La vaccinazione con i vaccini “vivi o vivi attenuati” è sconsigliata mentre si è in trattamento e per i 3 mesi dopo l’ultima dose.

Quali sono i potenziali rischi del trattamento?

Come tutti i medicinali, ozanimod può causare effetti indesiderati.

Le più rilevanti reazioni avverse riportate in corso di trattamento interessano il sistema cardiovascolare, la macula (parte del sistema visivo), il fegato e i polmoni.

E’ importante pertanto che Lei informi immediatamente il medico nel caso in cui avverta qualsiasi sintomo insolito come riduzione o modifiche della vista, difficoltà a respirare, qualsiasi infezione o alterazioni cutanee.

Di seguito vengono riassunti gli effetti collaterali di Zeposia raggruppati in base alla loro frequenza.

Effetti collaterali molto comuni (interessano più di 1 paziente su 10):

- Infezioni nasofaringee
- Linfopenia (riduzione del numero di linfociti circolanti)

Effetti collaterali comuni (interessano da 1 a 10 pazienti su 100):

- Faringite, infezioni virali delle vie respiratorie
- Infezioni delle vie urinarie
- Infezioni da virus dell’herpes zoster (“fuoco di Sant’Antonio”) e herpes simplex

- Cefalea
- Bradicardia (riduzione della frequenza cardiaca)
- Ipertensione arteriosa (aumento della pressione arteriosa)
- Ipotensione ortostatica (repentino abbassamento della pressione arteriosa nel passaggio dalla posizione sdraiata o seduta a quella eretta)
- Anormalità nei test di funzionalità epatica (aumento di ALT, AST, GGT, bilirubina)
- Anormalità nei test di funzionalità polmonare

Effetti collaterali non comuni (interessano tra 1 e 10 pazienti su 1000)

- Edema maculare (ispessimento della parte centrale della retina) con sintomi quali ombre o macchie cieche al centro della visione, offuscamento della vista, problemi nel vedere i colori o i dettagli
- Eruzioni cutanee e orticaria da ipersensibilità

Eventi avversi seri

- Dopo la prima somministrazione di ozanimod (solitamente nelle prime 4 o 5 ore dopo la prima dose) può verificarsi una diminuzione della frequenza cardiaca (numero di volte in cui il cuore batte ogni minuto). Tale riduzione è raramente associata a sintomi o a complicazioni con necessità di ospedalizzazione e tende a normalizzarsi con le dosi di farmaco successive.
- In corso di terapia con ozanimod può risultare aumentato il rischio di infezioni opportunistiche; sono stati segnalati inoltre isolati casi di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML).

La PML è un'infezione opportunistica causata dal virus JC (JCV), un agente virale comune che normalmente infetta molte persone (si stima che il 55-60% della popolazione adulta lo abbia contratto nel corso della vita), senza però indurre una malattia percettibile e rimanendo in fase di quiescenza per tutta la vita dell'individuo. Il farmaco ozanimod,

agendo sul sistema immunitario e limitando l'ingresso di globuli bianchi nel cervello e nel midollo spinale, può favorire la riattivazione di questo virus. I sintomi dell'infezione attiva da JCV possono essere simili a quelli di una ricaduta di SM, ma possono anche verificarsi modificazioni dello stato di salute non percepibili direttamente dalla persona (cambiamenti di umore o del comportamento, vuoti di memoria, difficoltà del linguaggio e di comunicazione), ma solamente dai suoi familiari.

La diagnosi di PML può avvenire per disturbi neurologici di nuova insorgenza o anche in assenza di sintomi clinici, mediante modificazioni della RM encefalo (aspetto di grande importanza per la diagnosi precoce). Nello stato di dubbio diagnostico, ad oggi, si ritiene opportuno sospendere comunque la terapia con ozanimod e praticare una serie di esami aggiuntivi, tra cui la puntura lombare per la ricerca del DNA di JCV nel liquor. In caso di conferma della diagnosi di PML, l'interruzione definitiva della terapia con ozanimod è obbligatoria. L'evoluzione clinica della PML non è prevedibile: in alcuni casi può evolvere in maniera asintomatica o con minimi esiti neurologici, in altri casi può esitare con gravi deficit neurologici fino al decesso. La ricostituzione immunitaria (ripristino della normale funzione immunitaria) è il trattamento più efficace per la PML e i dati a disposizione indicano che la diagnosi e l'intervento tempestivo nella fase d'insorgenza della PML possono migliorarne gli esiti.

- In corso di terapia con ozanimod sono stati segnalati casi di carcinoma basocellulare (tumore a lento accrescimento della cute), per tale motivo si raccomanda ai pazienti trattati con ozanimod di non esporsi alla luce solare senza protezione e di non sottoporsi a fototerapia concomitante con radiazioni UVB o fotochemioterapia PUVA.

Utilizzo in donne in età fertile, in gravidanza o in allattamento

- Non vi sono prove che l'utilizzo di ozanimod sia associato ad una riduzione della fertilità
- Le donne fertili devono utilizzare un metodo anticoncezionale efficace per tutta la durata del trattamento con ozanimod e fino a tre mesi dopo la sua interruzione. I rischi per il feto o il neonato causati dall'esposizione in utero a ozanimod non sono, infatti, noti.

- Se è in corso una gravidanza, se essa è sospetta o si è in procinto di pianificarla, è necessario parlare con il medico prima che sia somministrato ozanimod.
- E' controindicato l'allattamento al seno durante il trattamento con ozanimod.

Esistono alternative terapeutiche?

Poiché ozanimod è indicato in forme particolarmente attive di malattia, le alternative terapeutiche disponibili sono limitate ad altri farmaci di seconda linea: Natalizumab (nome commerciale: Tysabri), Alemtuzumab (nome commerciale: Lemtrada), Fingolimod (nome commerciale: Gilenya), Ocrelizumab (nome commerciale: Ocrevus), Cladribina (nome commerciale: Mavenclad), Mitoxantrone (nome commerciale: Novantrone) e Ciclofosfamide (nome commerciale: Endoxan).

Rischi se rifiuto o ritardo la 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 trattamento prevede l'assunzione di una capsula di ozanimod 0.92 mg una volta al giorno

E' prevista una fase di titolazione ovvero un aumento graduale del dosaggio nell'arco della prima settimana di trattamento: 1 capsula da 0.23 mg nei giorni 1-4, 1 capsula da 0.46 mg nei giorni 5-7. A partire dall'ottavo giorno è prevista la dose piena ovvero una capsula di ozanimod 0.92 mg una volta al giorno.

E' molto importante che Lei assuma il farmaco regolarmente non saltando nessuna capsula.

Nel caso dovesse saltare una o più dosi dovrà informare il medico.

Non deve ricominciare ad assumere il farmaco di sua iniziativa.

Lo stesso regime di aumento graduale della dose andrà ripetuto in caso interruzione del trattamento per:

- 1 giorno o più durante i primi 14 giorni di trattamento
- più di 7 giorni consecutivi tra il giorno 15 e il giorno 28 di trattamento
- più di 14 giorni consecutivi dopo il giorno 28 di trattamento

Esami da effettuare prima di iniziare la terapia.

Prima di iniziare il trattamento con ozanimod il neurologo le chiederà di effettuare degli esami del sangue e delle urine per escludere condizioni che possano controindicare l'uso del farmaco.

Prima di iniziare la terapia con ozanimod lei dovrà effettuare:

- il dosaggio degli anticorpi verso il virus Varicella Zoster (VZV).
Se Lei non possiede gli anticorpi anti varicella Zoster nel sangue dovrà procedere con la vaccinazione verso il VZV; in tal caso l'inizio del trattamento con ozanimod sarà posticipato di un mese rispetto alla somministrazione della seconda dose del vaccino, previo controllo del titolo anticorpale verso il VZV per valutare l'avvenuta immunizzazione.
- Visita oculistica, in particolare nei pazienti con diabete mellito, uveite o anamnesi positiva per retinopatia.
- Elettrocardiogramma basale (ECG)
E' richiesta una valutazione cardiologica prima di iniziare il trattamento con ozanimod nelle seguenti condizioni: anamnesi positiva per arresto cardiaco, patologia cerebrovascolare, ipertensione non controllata, apnea del sonno severa non trattata, sincope o bradicardia sintomatica ricorrente, prolungamento significativo dell'intervallo QT (QTc maggiore di 500 ms), trattamento con farmaci che possono ridurre la frequenza cardiaca (es. beta-bloccanti e bloccanti dei canali del calcio). Non sono stati studiati con ozanimod i pazienti trattati con farmaci anti-aritmici di classe Ia (es. chinidina, disopiramide) o di classe III (es. amiodarone, sotalolo)
- Esami ematochimici (emocromo completo con formula leucocitaria, transaminasi, gammaGT e bilirubina) recenti eseguiti negli ultimi sei mesi.

- Si deve prendere in considerazione la vaccinazione contro il virus HPV prima di iniziare il trattamento con ozanimod, tenendo conto delle raccomandazioni sulla vaccinazione.

Monitoraggio

- In caso di patologie cardiache preesistenti si raccomanda il monitoraggio ECG all'assunzione della prima dose di ozanimod.
- Il trattamento con ozanimod potrebbe determinare una transitoria diminuzione della frequenza cardiaca, pertanto è raccomandato un monitoraggio di 6 ore dopo la prima dose nei pazienti con frequenza cardiaca a riposo <55 bpm, blocco Atrio-Ventricolare di secondo grado (tipo I Mobitz) o anamnesi positiva per infarto miocardico, al fine di rilevare eventuali segni e sintomi di bradicardia sintomatica.

Il monitoraggio prevede una misurazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa ogni ora durante le 6 ore di osservazione e un ECG prima e al termine di questo periodo.

E' richiesto un monitoraggio supplementare se a 6 ore dopo la prima dose la frequenza cardiaca è inferiore a 45 bpm o in caso di anomalie cardiache non riscontrate prima dell'assunzione di ozanimod. In questi casi Le verrà chiesto di rimanere in osservazione fino alla risoluzione dei sintomi o delle alterazioni all'ECG.

Monitoraggio a lungo termine della terapia

- Sarà opportuno effettuare un monitoraggio degli esami della funzionalità epatica (transaminasi e bilirubina) prima di iniziare il trattamento e ai mesi 1, 3, 6, 9 e 12 durante il primo anno di trattamento e in seguito periodicamente, secondo le indicazioni del suo medico, fino a 2 mesi dopo l'interruzione della terapia.
- Sarà inoltre necessario valutare periodicamente l'esame emocromocitometrico con conta linfocitaria, secondo le indicazioni del suo medico.

Un effetto rilevante di ozanimod è infatti la riduzione della conta dei linfociti periferici fino al 40-45% dei valori basali. Si raccomanda, quindi, durante il trattamento di valutare l'emocromo periodicamente e in caso d'insorgenza di segni di infezione. Una conta linfocitaria assoluta inferiore a $0,2 \times 10^9/l$, se confermata, deve condurre all'interruzione del trattamento fino al ripristino dei valori di normalità.

- E' richiesto un regolare monitoraggio della pressione arteriosa.
- Le sarà inoltre richiesto di eseguire periodicamente una visita oculistica se ha una storia di diabete mellito, uveite, retinopatia o se si manifestassero sintomi di edema maculare (vedi sopra).
- Si raccomanda lo screening per neoplasie maligne, compreso il Pap test o altro test diagnostico per la ricerca di HPV, come da standard di cura.

Interazioni e condizioni particolari

Altri medicinali e ozanimod

Poiché la sicurezza dell'assunzione di ozanimod in combinazione con altri farmaci per trattare la SM non è stata studiata, non sarà consentito assumere altri farmaci per il trattamento della SM durante la terapia con ozanimod. Le uniche eccezioni sono costituite dai corticosteroidi utilizzati per il trattamento di eventuali recidive. Tuttavia, l'uso protratto e ripetuto di corticosteroidi in corso di terapia con ozanimod andrebbe evitato, potendo aumentare il rischio di infezioni.

Durante il trattamento non è consentito l'utilizzo di alcuni farmaci poiché Zeposia potrebbe interagire con essi. La preghiamo quindi di informare il suo neurologo di tutti i farmaci che assume o che ha intenzione di assumere o che riceverà durante il trattamento. Ciò include i farmaci su prescrizione, i farmaci da banco, le vitamine e gli estratti erboristici.

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di Zeposia nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Zeposia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia talvolta, all'inizio del trattamento con Zeposia, possono verificarsi capogiri o sonnolenza.

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

DICHIARAZIONE DI CONSENSO AL TRATTAMENTO TERAPEUTICO CON ZEPOSIA
NELLA SCLEROSI MULTIPLA

Io sottoscritto/a _____ nato/a il ____ / ____ / ____ a _____,
residente in _____, Via _____, in qualità di:
opaziente
ogenitore esercente la potestà genitoriale di _____
otutoreo amministratore di sostegno di _____

DICHIARO

1. di essere stato/a 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/è affetto/a da Sclerosi Multipla
- che per la cura di tale patologia è indicato il trattamento con il farmaco ozanimod (Zeposia);
- 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 impegnarmi a praticare i controlli clinici e gli esami strumentali (esami ematochimici e delle urine, RM di controllo etc.) come da indicazione del medico.
9. 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.
10. di acconsentire al trattamento dei miei dati personali e sensibili c/o il Centro SM

Tutto ciò premesso, in piena coscienza e libertà

ACCONSENTO

NONACCONSENTO

ad essere sottoposto/a a trattamento con Zeposia

a che _____ sia sottoposto a trattamento con Zeposia

firma del paziente/rappresentante legale

data

(leggibile)

firma del medico

data

(leggibile)

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 _____