

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

Foglio informativo e consenso all'uso terapeutico di Fingolimod (Gilenya) 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 **Fingolimod (GILENYA)**.

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 Fingolimod (Gilenya)?

Fingolimod 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.

Fingolimod 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. Fingolimod è un farmaco con potenziali effetti immunosoppressivi e potrebbe, pertanto, essere causa di una risposta immunitaria meno efficace nei confronti delle infezioni.

Fingolimod è un farmaco di seconda linea e viene prescritto secondo indicazione dell'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) in due situazioni:

- A. Pazienti con SM-RR ad elevata attività di malattia nonostante la terapia con farmaci di prima linea (ad es. Interferone beta o glatiramer acetato, dimetilfumarato, teriflunomide).
- B. Pazienti con una SM-RR grave a rapida evoluzione anche se non in precedenza trattati con farmaci di prima linea.

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

Le proponiamo il trattamento con Fingolimod 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). In particolare nel caso specifico lei rientra nella seguente situazione sopra descritta:

- Classe A (pazienti con elevata attività di malattia nonostante la terapia con farmaci di I linea)
- Classe B (pazienti con una SM-RR grave a rapida evoluzione anche se non in precedenza trattati con farmaci di I linea).

Fingolimod “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 Fingolimod 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 Fingolimod?

La terapia con Fingolimod 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, storia di bradicardia sintomatica o sincope ricorrente, o significativo prolungamento del tratto QT (QTc >470 ms nelle donne o >450 ms negli uomini)
- Cardiopatia ischemica (compresa angina pectoris), malattia cerebrovascolare, storia di infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, storia di arresto cardiaco, ipertensione non controllata o severa apnea notturna
- trattamento concomitante con antiaritmici di classe Ia (es. chinidina, disopiramide) o classe III (es. amiodarone, sotalolo), beta-bloccanti, bloccanti del canale del calcio che provocano diminuzione della frequenza cardiaca (come verapamile, diltiazem o ivabradina), o con altri farmaci che possono diminuire la frequenza cardiaca (es. digossina, farmaci anticolinesterasici o pilocarpina)
- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti

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

Quali sono i potenziali rischi del trattamento?

Come tutti i medicinali, Fingolimod **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 Gilenya raggruppati in base alla loro frequenza.

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

- Infezione da virus dell'influenza con stanchezza, brividi, mal di gola, dolori articolari e muscolari, febbre
- Mal di testa
- Diarrea
- Mal di schiena
- Sinusite (sensazione di pressione sulle guance e sulla fronte)
- Tosse
- Aumento dei risultati degli esami di funzionalità del fegato (ALT, GGT, AST)

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

- Bronchite con sintomi quali tosse con muco, dolore al petto, febbre
- Gastroenterite con sintomi quali vomito, nausea, diarrea, febbre
- Infezioni da virus dell'herpes ("fuoco di Sant'Antonio o herpes zoster) con sintomi come febbre e debolezza nelle prime fasi dell'infezione e successivamente intorpidimento, prurito, macchie rosse sul viso o sul tronco
- Diminuzione della frequenza cardiaca (bradicardia)
- Infezione da funghi che colpisce la pelle, i capelli o le unghie (tinea versicolor)
- Capogiro
- Formicolio o intorpidimento
- Mal di testa severo, spesso accompagnato da nausea, vomito e sensibilità alla luce (segni di emicrania)
- Debolezza

- Eruzione cutanea con prurito, rossore e sensazione di bruciore (eczema)
- Perdita di capelli
- Aumento dei trigliceridi nel sangue
- Perdita di peso
- Mancanza di respiro
- Anormalità nei test di funzionalità epatica
- Diminuzione del livello dei linfociti nel sangue (linfopenia)
- Diminuzione dei livelli di globuli bianchi nel sangue (leucopenia)
- Depressione
- Dolore agli occhi
- Offuscamento della vista
- Ipertensione (aumento della pressione arteriosa)

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

- Polmonite con febbre, tosse e difficoltà a respirare
- 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
- Diminuzione del numero dei neutrofili nel sangue (globuli bianchi con funzioni di difesa contro infezioni fungine e batteriche) nel sangue

Eventi avversi seri

- Dopo la 1° somministrazione di Fingolimod (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. Tuttavia, l'uso di Fingolimod nella pratica clinica, ha portato alla segnalazione di isolati eventi a carico del sistema cardiocircolatorio potenzialmente correlabili al farmaco verificatisi nelle 24 ore successive all'assunzione della prima dose. Fra questi un caso di asistolia transitoria (breve interruzione del battito cardiaco) ed un caso di morte improvvisa. La correlazione tra questi eventi e Fingolimod è dubbia in quanto verificatisi in pazienti che assumevano terapie

concomitanti o erano portatori di patologie pre-esistenti potenzialmente interferenti con l'azione del farmaco.

- In corso di terapia con Fingolimod sono state segnalati casi molto rari di infezioni virali da herpes con esito fatale compresi casi di infezione da varicella zoster e 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 Fingolimod, 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 Fingolimod 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 Fingolimod 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 Fingolimod sono stati inoltre segnalati casi di linfoma, carcinoma basocellulare (tumore a lento accrescimento della cute) ed altre infezioni opportunistiche, comprese infezioni del sistema nervoso centrale come la meningite criptococcica ed infezioni da micobatteri.

- Nella fase successiva all'immissione in commercio, casi di papilloma, displasia, condilomi e cancro correlati ad infezione da papilloma virus umano (HPV), sono stati riportati durante il trattamento con fingolimod.

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

- Non vi sono prove che l'utilizzo di Fingolimod sia associato ad una riduzione della fertilità
- Le donne fertili devono utilizzare un metodo anticoncezionale efficace per tutta la durata del trattamento con Fingolimod e fino a due mesi dopo la sua interruzione. I rischi per il feto o il neonato causati dall'esposizione in utero a Fingolimod 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 Fingolimod.
- E' controindicato l'allattamento al seno durante il trattamento con Fingolimod.

Esistono alternative terapeutiche?

Poiché il Fingolimod 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), 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:

La terapia prevede l'assunzione di una capsula di Fingolimod 0.5 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.

Esami da effettuare prima di iniziare la terapia.

Prima di iniziare il trattamento con Fingolimod 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 Fingolimod 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 Fingolimod 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
- visita cardiologica con ECG
- visita dermatologica
- esami ematochimici (markers epatite A, B, C, HIV, emocromo con formula leucocitaria, transaminasi e gammaGT, glicemia e funzionalità renale).

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

Monitoraggio

In relazione alla possibilità che si verifichi una diminuzione della frequenza cardiaca (numero di volte in cui il cuore batte ogni minuto) nelle prime 4 o 5 ore dopo la prima dose di Fingolimod, la prima dose di farmaco le verrà somministrata in ospedale dove verrà monitorata l'attività cardiaca per almeno 6 ore. Se il suo medico lo riterrà opportuno, in caso di alterazioni dell'elettrocardiogramma, potrebbe chiederLe di rimanere al Centro anche durante la notte per un monitoraggio prolungato.

Si raccomanda di eseguire lo stesso monitoraggio previsto dopo la prima dose di Fingolimod qualora il trattamento venga interrotto per:

- 1 o più giorni durante le prime due settimane di trattamento
- più di 7 giorni durante la terza e la quarta settimana di trattamento
- più di 2 settimane dopo un mese di trattamento.

Monitoraggio a lungo termine della terapia

Sarà opportuno effettuare un monitoraggio trimestrale (e tutte le volte aggiuntive che il medico responsabile lo riterrà necessario) degli esami del sangue (emocromo + funzionalità epatica).

Un effetto rilevante di Fingolimod è la riduzione dose-dipendente della conta dei linfociti periferici fino al 20-30% 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.

Le sarà inoltre richiesto di eseguire periodicamente una visita oculistica e una visita dermatologica. Oltre alle visite programmate, lei potrebbe essere sottoposto a visite non programmate nel caso in cui il medico rilevi anomalie negli esami o nella visita.

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 Fingolimod

Poiché la sicurezza dell'assunzione di Fingolimod 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 Fingolimod. 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 Fingolimod andrebbe evitato, potendo aumentare il rischio di infezioni.

Durante il trattamento non è consentito l'utilizzo di alcuni farmaci poiché Gilenya 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 Gilenya nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati derivanti da uno studio nel trapianto renale che ha incluso 7 bambini di età superiore a 11 anni sono limitati (studio FTY720A0115).

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Chi può contattare per ulteriori informazioni

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

Per ulteriori informazioni e comunicazioni sarà a disposizione il seguente personale sanitario:

Neurologo curante

Altro personale sanitario di riferimento

Il sottoscritto/a _____ nato/a a _____ il _____,
dettagliatamente informato/a dal Dott. _____ sull'opportunità di essere
sottoposto/a trattamento con Fingolimod (Gilenya®) 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

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

**DICHIARAZIONE DI CONSENSO AL TRATTAMENTO TERAPEUTICO CON GILENYA NELLA SCLEROSI
MULTIPLA**

Io sottoscritto/a _____ nato/a il ____/____/____ a _____,
residente in _____, Via _____, in qualità di:

paziente

genitore esercente la potestà genitoriale di _____

tutore 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 Fingolimod (**Gilenya**);

- 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 Gilenya

a che _____ sia sottoposto a trattamento con Gilenya

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

data

(leggibile)

firma del medico

data

(leggibile)

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

data

(leggibile)

firma del medico

data

(leggibile)

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 _____