

**Natalizumab (Tysabri): anticorpo anti- $\alpha$ 4 integrina usato in pazienti con sclerosi multipla**  
(DA SCHEDA TECNICA)

In corso di terapia, rilevato aumento di patologie opportunistiche e di forme gravi di infezioni da VZV.

Utilizzo di vaccino anti-tetanico non ha dato luogo a risposte ridotte, nessun dato per utilizzo di vaccini vivi in corso di terapia.

Suggerimenti pratici: somministrare vaccini uccisi o costituiti da antigeni. Cautela nella eventuale somministrazione di vaccini vivi, se indispensabili per rischio epidemiologico (valutazione solo con consulenza immunologica, caso per caso).

**Alemtuzumab (Lemtrada): anticorpo anti-glicoproteina CD52 usato in pazienti con sclerosi multipla**  
(DA SCHEDA TECNICA)

Si raccomanda che i pazienti abbiano completato le immunizzazioni locali richieste almeno 6 settimane prima del trattamento con LEMTRADA. Non è stata studiata la capacità di generare una risposta immunitaria al vaccino dopo il trattamento con LEMTRADA.

La sicurezza della vaccinazione con vaccini virali vivi dopo un ciclo di trattamento con LEMTRADA non è stata formalmente studiata negli studi clinici controllati sulla SM e non deve essere somministrata nei pazienti con SM che hanno recentemente ricevuto un ciclo di LEMTRADA.

*Test dell'anticorpo del virus della varicella zoster/vaccinazione*

Come per un qualsiasi farmaco immunomodulante, prima di iniziare un ciclo di trattamento con LEMTRADA, i pazienti senza precedenti di varicella o non vaccinati contro il virus della varicella zoster (VZV) devono essere testati per gli anticorpi contro VZV. La vaccinazione contro VZV dei pazienti con anticorpi negativi deve essere considerata prima dell'inizio del trattamento con LEMTRADA. Per consentire di ottenere il pieno effetto della vaccinazione contro VZV, occorre posticipare il trattamento con LEMTRADA di 6 settimane dopo la vaccinazione.

**Rituximab (MabThera): anticorpo che si lega in modo specifico all'antigene transmembranico CD20, una fosfoproteina non glicosilata, che si trova sui linfociti pre-B e sui linfociti B maturi. Utilizzato per linfomi, leucemie e artrite reumatoide**  
(DA SCHEDA TECNICA)

*Immunizzazione*

I medici devono rivedere lo status delle vaccinazioni del paziente e seguire le linee guida vigenti per l'immunizzazione prima della terapia con MabThera. La vaccinazione deve essere completata almeno 4 settimane prima della prima somministrazione di MabThera.

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi seguente alla terapia con MabThera non è stata studiata. Perciò la vaccinazione con vaccini con virus vivo non è raccomandata durante la terapia con MabThera o durante il periodo di deplezione delle cellule B periferiche.

I pazienti trattati con MabThera possono ricevere vaccinazioni con virus non vivo. Comunque, le percentuali di risposta ai vaccini con virus non vivo possono essere ridotte. In uno studio randomizzato, pazienti con artrite reumatoide trattati con MabThera e metotrexato hanno avuto percentuali di risposta sovrapponibili a quelle dei pazienti che hanno ricevuto solo metotrexato agli antigeni di richiamo del tetano (39% rispetto a 42%), ridotte percentuali al vaccino polisaccaride del pneumococco (43% rispetto a 82% ad almeno 2 sierotipi di anticorpi anti-pneumococco) e ai neoantigeni KLH (47% rispetto a 93%), quando dati 6 mesi dopo MabThera. Se vengono richieste vaccinazioni con virus non vivo durante la terapia con MabThera, queste devono essere completate almeno 4 settimane prima dell'inizio del successivo ciclo di MabThera.

Nell'esperienza globale di ripetuti trattamenti di MabThera in un anno nell'ambito dell'artrite reumatoide, le percentuali di pazienti con titoli anticorpali positivi contro *S. pneumoniae*, influenza, parotite, rosolia, varicella e tossina del tetano sono state generalmente simili alle percentuali al basale.

**Fingolimod (Gylenia): modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P), azione immunosoppressiva, usato in pazienti con sclerosi multipla**

(DA SCHEDA TECNICA)

**Vaccinazioni**

Durante il trattamento e fino a due mesi dopo l'interruzione del trattamento con Gilenya le vaccinazioni possono risultare meno efficaci. L'uso di vaccini vivi attenuati può determinare un rischio di infezioni e deve pertanto essere evitato (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

**Ocrelizumab (Ocrevus): anticorpo monoclonale anti-CD20, usato in pazienti con sclerosi multipla**

(DA SCHEDA TECNICA)

**Vaccinazioni**

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi o vivi attenuati dopo la terapia con Ocrevus non è stata studiata e la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati non è raccomandata durante il trattamento e fino a ricostituzione delle cellule B (negli studi clinici, il tempo mediano alla ricostituzione delle cellule B è stato di 72 settimane). Vedere paragrafo 5.1.

In uno studio randomizzato in aperto, i pazienti affetti da SMR sono stati in grado di produrre risposte umorali, anche se ridotte, al vaccino con tossoide tetanico, al vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente con o senza richiamo, al vaccino con il neoantigene emocianina di *Megathura crenulata* e al vaccino antinfluenzale stagionale. Vedere paragrafi 4.5 e 5.1.

Si raccomanda di vaccinare i pazienti trattati con Ocrevus con vaccini antinfluenzali stagionali inattivati.

Nel considerare il trattamento con Ocrevus i medici devono valutare lo stato di immunizzazione del paziente. I pazienti che necessitano di una vaccinazione devono completare la propria immunizzazione almeno 6 settimane prima di iniziare la terapia con Ocrevus.

Per maggiori informazioni sulle vaccinazioni, vedere paragrafi 4.5 e 5.1.

**Mitoxantrone (Onkotrone): agente reattivo al DNA che si inserisce nell'acido desossiribonucleico (DNA) tramite legami idrogeno, causa legami incrociati e punti di rottura dei filamenti. Utilizzato in svariate forme tumorali avanzate**

(DA SCHEDA TECNICA)

**Vaccinazione**

L'immunizzazione con vaccini di virus vivi (ad es. vaccinazione contro la febbre gialla) aumenta il rischio di infezioni e di altre reazioni avverse come vaccinia gangrenosa e vaccinia generalizzata, nei pazienti con immunocompetenza ridotta, ad esempio durante il trattamento con mitoxantrone. Pertanto non si devono somministrare vaccini di virus vivi durante la terapia. Si consiglia di usare i vaccini con virus vivi con cautela dopo l'interruzione della chemioterapia, e di vaccinare non prima di 3 mesi dopo l'ultima dose di chemioterapia (vedere paragrafo 4.5).

**Cladribina (Mavenclad): analogo nucleosidico della deossiadenosina, usato in pazienti con sclerosi multipla**

(DA SCHEDA TECNICA)

Vaccini vivi o vivi attenuati

Il trattamento con MAVENCLAD non deve essere iniziato nelle 4-6 settimane successive a una vaccinazione con vaccini vivi o attenuati, a causa del rischio di infezione vaccinica attiva. Una vaccinazione con vaccini vivi o attenuati va evitata durante e dopo il trattamento con cladribina finché la conta leucocitaria non rientra nei limiti della norma.

### **Anticorpi monoclonali**

Vaccini vivi no vedi nota 1

T si vedi nota 1,2 e 3

tutti gli altri si vedi nota 1 e 3

Nota 1: la decisione se somministrare un vaccino dipende dalla malattia di base e dalla modalità di utilizzo (tipo, dosaggio e durata) del farmaco. I vaccini vivi sono controindicati a causa della possibilità di reazioni avverse.<sup>209</sup> La valutazione deve essere effettuata dal medico vaccinatore, eventualmente con la consulenza del medico specialista che ha in cura il caso.<sup>7</sup>

Gli anticorpi monoclonali possono compromettere efficacia e sicurezza dei vaccini vivi. Questi vaccini sono controindicati fino a quando non sono trascorsi 6 mesi dalla sospensione della terapia con questo tipo di farmaci,<sup>11</sup> ad eccezione di palivizumab, per la profilassi da RSV. Vedi anche —Anticorpi monoclonali contro linfociti B||, —Anticorpi anti RSV||, —Eculizumab||, —Fingolimod||, —Inibitori del fattore di necrosi tumorale||) e Allegato 8.

Nota 2: poiché non esistono dati sull'efficacia del tossoide tetanico in pazienti che hanno ricevuto rituximab nelle ultime 24 settimane, in caso di ferite di entità severa e/o contaminate deve essere effettuata la profilassi passiva con immunoglobuline anti-tetano.<sup>114,115</sup>

Nota 3: vaccini inattivati, ricombinanti, subunità, polisaccaridici, coniugati e tossoidi possono essere somministrati a tutti i pazienti immunocompromessi ma la risposta alla maggior parte dei vaccini può non essere adeguata e quindi l'immunogenicità dei vaccini può essere sostanzialmente ridotta.

### **Anticorpi monoclonali contro linfociti B**

BCG no vedi nota 1,2 e 3

Vaccini vivi no vedi nota 1 e 3

Tutti gli altri vedi nota 1 e 4

Nota 1: la valutazione deve essere effettuata dal medico vaccinatore, eventualmente con la consulenza del medico specialista che ha in cura il caso.<sup>7</sup>

Nota 2: la vaccinazione antitubercolare è controindicata. In caso di somministrazione accidentale di BCG sottoporre la persona a chemioprophilassi antibiotica per tubercolosi latente.<sup>114,115</sup>

Nota 3: i vaccini vivi non devono essere somministrati e l'intervallo necessario per la ricostruzione della risposta immune dipende dal tipo di farmaco, dalla dose e dalla malattia sottostante. Se possibile completare le immunizzazioni prima dell'inizio della terapia. Idealmente le vaccinazioni dovrebbero precedere il trattamento di almeno 4 settimane per i vaccini vivi e 2 settimane per i vaccini inattivati.<sup>11,61</sup> Eventualmente prendere in considerazione l'effettuazione di test in vitro per la valutazione della funzione immunitaria.

Nota 4: la decisione se somministrare vaccini inattivati, ricombinanti, subunità, polisaccaridici, coniugati e tossoidi è legata al tipo e livello dell'immunocompromissione provocata dalla terapia immunosoppressiva, che determina una risposta non adeguata e quindi l'immunogenicità dei vaccini può essere ridotta.

Inoltre l'intervallo necessario per il ripristino di una normale risposta immune dipende dal tipo di farmaco, dalla dose e dalla malattia sottostante oltre che dalla combinazione con altri immunosoppressori. Certamente non si può considerare alcuna alterazione immunologica dopo 24 mesi dalla sospensione. Se possibile completare le immunizzazioni prima dell'inizio della terapia. Idealmente le vaccinazioni dovrebbero precedere il trattamento di almeno 4 settimane per i vaccini vivi e 2 settimane per i vaccini inattivati.<sup>11,</sup>

## **Corticosteroide**

(vedi anche Allegato 9)

terapia topica (pelle o mucose), inalante, tutti si

iniezione intrarticolare, borsale o tendinea dose fisiologica di mantenimento tutti si

dose bassa o moderata per via sistemica tutti si vedi nota

tutti i giorni o a giorni alterni o a breve emivita

Nota: per dose bassa o moderata si intende meno di 2 mg/kg/die di prednisone o suo equivalente o meno di 20 mg/die se il peso è >10 kg.<sup>4,17,204</sup> Valutare anche la malattia di base. Le considerazioni riguardano la sicurezza dei vaccini a virus vivi, non necessariamente la loro efficacia ottimale. Vedi Allegato 9.

dose alta per via sistemica tutti i giorni MPR vedi nota 1

o a giorni alterni per meno di 7 giorni MPRV vedi nota 1

Varicella vedi nota 1

Altri vaccini vivi vedi nota 1

tutti gli altri si vedi nota 2

Nota 1: per dose alta si intende più di 2 mg/kg/die di prednisone o suo equivalente o una dose di 20 mg/die o più se il peso è >10kg.<sup>204</sup> In questo caso il soggetto può essere vaccinato immediatamente dopo la fine del trattamento anche se alcuni esperti consigliano di aspettare, se possibile, almeno 2/47 settimane dalla fine del trattamento. Valutare anche la malattia di base. Le considerazioni riguardano la sicurezza dei vaccini a virus vivi, non necessariamente la loro efficacia ottimale. Vedi Allegato 9.

Nota 2: valutare anche la malattia di base.

dose alta per via sistemica tutti i giorni Vaccini vivi no vedi nota 1

per 7 o più giorni o a giorni alterni per Rabbia si vedi nota 2 e 3

14 giorni tutti gli altri si vedi nota 3

Nota 1: i bambini che ricevono più di 2 mg/kg/die di prednisone o suo equivalente o una dose di 20 mg/die o più se il peso è >10 kg per 73,9 giorni o più o 1mg/kg/die di prednisone o suo equivalente per un mese non devono ricevere vaccini a virus vivi fino a che la terapia non sia stata sospesa da almeno un mese. Per gli adulti è più difficile stabilire la dose immunosoppressiva e potrebbe essere quantificabile in 40-603 mg/die per 1 settimana.<sup>3,9</sup> Valutare anche la malattia di base. Le considerazioni riguardano la sicurezza dei vaccini a virus vivi, non necessariamente la loro efficacia ottimale. Vedi Allegato 9.

Nota 2: i soggetti immunodepressi a rischio immediato di esposizione al virus rabbico debbono comunque essere vaccinati; essi riceveranno possibilmente una dose doppia di vaccino anti-rabbico e saranno sottoposti a titolazione anticorpale, stante il maggior rischio legato alla esposizione.<sup>214</sup>

Nota 3: se possibile posticipare la somministrazione della vaccinazione a un mese dopo la sospensione del trattamento in modo da ottenere una risposta immune migliore.<sup>4</sup>