

Scheda cartacea per la prescrizione dei farmaci *disease modifying* per la Sclerosi Multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida

La prescrivibilità dei medicinali è consentita ai soli medici appartenenti a strutture ospedaliere e sanitarie territoriali espressamente autorizzate dalla Regione di rispettiva pertinenza (Centri specialistici Sclerosi Multipla).

SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE REMITTENTE (SMRR) E SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE (SMR) (la SMR include sia le forme recidivanti remittenti che le forme secondariamente progressive con recidive)

ADULTI

Indicazioni terapeutiche autorizzate

- **Alemtuzumab, fingolimod, natalizumab e ozanimod** sono indicati in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, negli adulti con **SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE REMITTENTE (SMRR)** attiva per ozanimod, e ad elevata attività per alemtuzumab, fingolimod e natalizumab, definita clinicamente e attraverso le immagini di risonanza magnetica (**Vedi allegato 1 per le definizioni di elevata attività nelle indicazioni autorizzate**).

- **Cladribina, ocrelizumab, ofatumumab e ponesimod** sono indicati in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, negli adulti con **SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE (SMR)** (che include sia le forme recidivanti remittenti che le forme secondariamente progressive con recidive) attiva per ocrelizumab, ofatumumab e ponesimod, e ad elevata attività per cladribina; attività di malattia definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica.

Vedere Allegato 1 per l'indicazione autorizzata e per l'indicazione in regime di rimborso SSN per ciascun farmaco

Indicazioni terapeutiche in regime di rimborso SSN

SMRR (per **alemtuzumab, cladribina, fingolimod, natalizumab***, **ofatumumab, ozanimod, ponesimod**) e SMR (per **ocrelizumab**) ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti:

- **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 (6-12 mesi 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 1 nuova 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

- **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

- **Criterio di sicurezza/tollerabilità:** paziente in terapia con altro farmaco di II linea sospeso per problematiche di sicurezza/tollerabilità (sempre che al momento dell'inizio della terapia con il farmaco precedente esistessero i criteri di rimborsabilità per il farmaco prescritto attualmente).

***per quanto riguarda la formulazione sottocute di natalizumab, la rimborsabilità a carico del SSN è limitata ai pazienti adulti già in trattamento con la formulazione EV per almeno 12 mesi e che hanno risposto positivamente al trattamento.**



Indicare il farmaco prescritto (NB: considerare le eccezioni specificate sotto ogni farmaco)☐ **alemtuzumab**

Tenere presente le nuove controindicazioni e misure di minimizzazione del rischio a seguito della rivalutazione EMA sul profilo di sicurezza (16/01/2020)

☐ **cladribina**☐ **fingolimod**☐ **natalizumab**☐ **ocrelizumab**☐ **ofatumumab**☐ **ozanimod**☐ **ponesimod****ETÀ PEDIATRICA****Fingolimod**

SMRR ad elevata attività nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e 17 anni secondo i Criteri 1 o 2 sopra riportati.

Natalizumab

Negli adolescenti di età compresa fra i 12 ed i 18 anni l'uso di natalizumab ai sensi della legge 648/96 è consentito unicamente nei casi specificati nella relativa scheda, e di seguito riportati:

Trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due 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 effettuata di recente:

- ☐ che sono in trattamento con il farmaco e hanno mostrato una risposta clinica soddisfacente;
- ☐ nei quali l'uso di Fingolimod sia controindicato, non sia stato tollerato o non si sia mostrato efficace

SCLEROSI MULTIPLA PRIMARIAMENTE PROGRESSIVA (SMPP)☐ **Ocrelizumab****Indicazioni terapeutiche autorizzate:**

- Ocrelizumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da SMPP in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria (vedere paragrafo 5.1).

Indicazioni terapeutiche in regime di rimborso SSN:

- Trattamento di pazienti adulti affetti da SMPP in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità (in base ai principali criteri di inclusione dello studio registrativo ORATORIO, ossia età compresa tra 18 e 55 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3,0 e 6,5, durata della malattia dall'insorgenza di sintomi di SM inferiore a 10 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo screening $\leq 5,0$ o inferiore a 15 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo screening $> 5,0$), e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria (ossia lesioni in T1 captanti Gd e/o lesioni in T2 attive [nuove o in espansione]). Le evidenze alla RM devono essere usate per confermare l'attività infiammatoria in tutti i pazienti.



SCLEROSI MULTIPLA SECONDARIAMENTE PROGRESSIVA (SMSP) ATTIVA☐ **Siponimod****Indicazioni terapeutiche autorizzate:**

- Siponimod è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria.

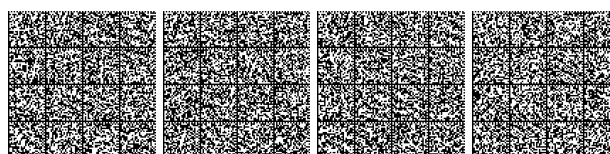
Indicazioni terapeutiche in regime di rimborso SSN:

- Siponimod è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria (per esempio lesioni in T1 captanti gadolinio o lesioni in T2 nuove o inequivocabilmente ingrandite di volume). Le caratteristiche dei pazienti eleggibili al trattamento devono riflettere i principali criteri di inclusione dello studio registrativo EXPAND ossia età compresa tra 18 e 60 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3 e 6.5, una progressione documentata del punteggio EDSS nei 2 anni prima dello screening, di ≥ 1 per i pazienti con EDSS < 6.0 allo screening, e ≥ 0.5 punti per i pazienti con EDSS ≥ 6.0 allo screening.

Centro prescrittore: _____	Data: ____ / ____ / ____
Paziente (nome, cognome): _____ Data di nascita: ____ / ____ / ____	
Sesso: F M Codice Fiscale o Tessera Sanitaria dell'Assistito: _____	
Residenza: _____ Provincia: _____ Regione: _____	
ASL di Residenza: _____ Medico curante: _____	

Diagnosi (vedi indicazioni terapeutiche in regime di rimborso SSN per il farmaco prescritto)	
SMRR/SMR (Criterio 1)	
SMRR/SMR (Criterio 2)	
SMRR (età pediatrica)	
SMRR/SMR (Criterio di sicurezza/tollerabilità)	
SMPP	
SMSP	
Diagnosi Formulata in data:	____ / ____ / ____
Dal centro di Riferimento:	_____
Sede:	_____

Punteggio EDSS alla diagnosi: _____	Punteggio EDSS attuale: _____	Data: ____ / ____ / ____
Numero di ricadute negli ultimi 12 mesi: _____ Una RICADUTA è la comparsa di almeno un nuovo sintomo neurologico dovuto a sclerosi multipla o un peggioramento di un sintomo/i pre-esistente/i, che persiste almeno 24 h e che determina la modificazione di almeno 1 punto in uno o più sistemi funzionali o almeno 0.5 punti nell'EDSS. Un sintomo è parte di nuova ricaduta se inizia dopo almeno 30 gg dalla conclusione della ricaduta precedente.		



Precedente terapia *Disease Modifying* (nome commerciale e periodo di trattamento):

_____ da: ____ / ____ / ____ a: ____ / ____ / ____

_____ da: ____ / ____ / ____ a: ____ / ____ / ____

Motivo della sospensione: ☐ Efficacia ☐ Sicurezza ☐ Tollerabilità ☐ Altro (specificare _____)**Nota bene:** si ricorda di segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse.**PROGRAMMI TERAPEUTICI**☐ **PROGRAMMA TERAPEUTICO per alemtuzumab**

Posologia

Primo ciclo di trattamento: ☐ 12 mg/die per 5 giorni consecutivi (dose totale di 60 mg);

Secondo ciclo di trattamento: ☐ 12 mg/die per 3 giorni consecutivi (dose totale di 36 mg), somministrata 12 mesi dopo il primo ciclo di trattamento.

NOTA BENE: La scheda dovrà essere ricompilata prima di ogni ciclo di trattamento.☐ **PROGRAMMA TERAPEUTICO per cladribina**

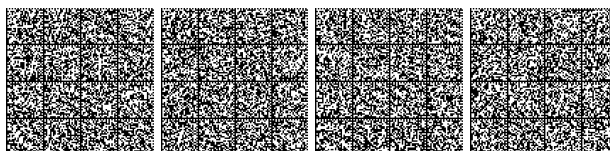
Posologia: La dose raccomandata cumulativa di cladribina è di 3,5 mg/kg di peso corporeo in 2 anni, somministrata come 1 ciclo di trattamento da 1,75 mg/kg per anno. Ogni ciclo di trattamento consiste di 2 settimane di trattamento, una all'inizio del primo mese e una all'inizio del secondo mese dell'anno di trattamento corrispondente. Ogni settimana di trattamento consiste di 4 o 5 giorni in cui il paziente assume 10 mg o 20 mg (una o due compresse) come singola dose giornaliera, in base al peso corporeo. Per informazioni dettagliate, vedere le Tabelle 1 e 2 riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Specificare di seguito il numero di compresse di cladribina da 10 mg da assumere per giorno della settimana

	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	Giorno 5
Settimana 1					
Settimana 2					

Prima prescrizione: ☐

Prosecuzione cura
(secondo ciclo di
trattamento) ☐

NOTA BENE: La scheda dovrà essere ricompilata prima di ogni ciclo di trattamento.☐ **PROGRAMMA TERAPEUTICO per fingolimod**Posologia: **PAZIENTI ADULTI:** 1 capsula da 0.5 mg/diePrima prescrizione: ☐Prosecuzione cura: ☐Posologia: **PAZIENTI PEDIATRICI (età compresa tra 10 e 17 anni di età):**- Pazienti pediatrici con peso corporeo ≤ 40 kg: una capsula da 0,25 mg per via

Prima prescrizione: ☐ Prosecuzione cura: ☐	orale una volta al giorno. - Pazienti pediatrici con peso corporeo >40 kg: una capsula da 0,5 mg per via orale una volta al giorno. I pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con le capsule da 0,25 mg e successivamente raggiungono un peso corporeo stabile superiore a 40 kg devono passare al trattamento con le capsule da 0,5 mg.
---	--

☐ PROGRAMMA TERAPEUTICO per natalizumab	
Posologia: Prima prescrizione: ☐ Prosecuzione cura: ☐	- <i>Formulazione endovenosa (EV)</i> Natalizumab 300 mg deve essere somministrato attraverso un'infusione EV una volta ogni 4 settimane - <i>Formulazione sottocutanea (SC; 2 siringhe preriempite SC 1 ml 150 mg/ml- AIC n. 037150024).</i> La dose raccomandata per la somministrazione SC è di 300 mg ogni 4 settimane. Poiché ogni siringa preriempita contiene 150 mg di natalizumab, è necessario somministrare al paziente due siringhe preriempite. L'utilizzo della formulazione SC è limitata ai pazienti adulti già in trattamento con la formulazione EV per almeno 12 mesi e che hanno risposto positivamente al trattamento

☐ PROGRAMMA TERAPEUTICO per ocrelizumab	
Primo ciclo di trattamento: Cicli successivi:	☐ La dose iniziale di 600 mg è somministrata mediante due diverse infusioni endovenose: una prima infusione da 300 mg, seguita da una seconda infusione da 300 mg 2 settimane più tardi In seguito le dosi successive di ocrelizumab vengono somministrate mediante singola infusione endovenosa da 600 mg ogni 6 mesi. La prima dose successiva da 600 mg deve essere somministrata 6 mesi dopo la prima infusione della dose iniziale. Si deve mantenere un intervallo minimo di 5 mesi tra le dosi di ocrelizumab

☐ PROGRAMMA TERAPEUTICO per ofatumumab	
Posologia	La dose raccomandata è 20 mg di ofatumumab da somministrare tramite iniezione sottocutanea con: • una somministrazione iniziale alle settimane 0, 1 e 2, seguita da • una somministrazione mensile successiva, a partire dalla settimana 4.

☐ PROGRAMMA TERAPEUTICO per ozanimod			
Posologia: Regime di aumento graduale della dose:	☐ La dose raccomandata è di 0,92 mg una volta al giorno. Il regime di aumento graduale della dose iniziale di ozanimod deve essere seguito dal giorno 1 al giorno 7. Dopo i 7 giorni di aumento graduale della dose, la dose di mantenimento è di 0,92 mg una volta al giorno, a partire dal giorno 8. <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 50%;">Giorni 1-4</td> <td style="width: 50%;">0,23 mg una volta al giorno</td> </tr> </table>	Giorni 1-4	0,23 mg una volta al giorno
Giorni 1-4	0,23 mg una volta al giorno		



Giorni 5-7	0,46 mg una volta al giorno
Giorno 8 e successivamente	0,92 mg una volta al giorno

☐ **PROGRAMMA TERAPEUTICO per ponesimod**

Posologia: ☐ *Inizio del trattamento*

Il trattamento deve essere iniziato con la confezione di inizio del trattamento da 14 giorni. Il trattamento ha inizio il giorno 1 con una compressa da 2 mg per via orale una volta al giorno, e l'incremento della dose procede secondo lo schema di titolazione specificato nella Tabella.

Giorno di titolazione	Dose giornaliera
Giorni 1 e 2	2 mg
Giorni 3 e 4	3 mg
Giorni 5 e 6	4 mg
Giorno 7	5 mg
Giorno 8	6 mg
Giorno 9	7 mg
Giorno 10	8 mg
Giorno 11	9 mg
Giorni 12, 13 e 14	10 mg

☐ *Dose di mantenimento*

Dopo il completamento della titolazione della dose (vedere anche paragrafo 4.2 "Inizio del trattamento"), la dose di mantenimento raccomandata di Ponvory è una compressa da 20 mg assunta per via orale una volta al giorno.

☐ **PROGRAMMA TERAPEUTICO per siponimod**

Posologia: ☐ Il trattamento deve essere iniziato con una confezione di titolazione che ha una durata di 5 giorni. Il trattamento inizia con 0,25 mg una volta al giorno nei giorni 1 e 2, seguiti da dosi di 0,5 mg una volta al giorno nel giorno 3, 0,75 mg una volta al giorno nel giorno 4 e 1,25 mg una volta al giorno nel giorno 5, per raggiungere la dose di mantenimento di siponimod prescritta al paziente a partire dal giorno 6.

Nei pazienti con un genotipo CYP2C9*2*3 o *1*3, la dose di mantenimento raccomandata è di 1 mg, assunta una volta al giorno (1 x 1 mg o 4 x 0,25 mg).

La dose di mantenimento raccomandata di siponimod in tutti gli altri pazienti con genotipo CYP2C9 è di 2 mg.

Nei pazienti con un genotipo CYP2C9*3*3, siponimod non deve essere utilizzato.

La prescrizione ed il monitoraggio di sicurezza per ognuno di questi farmaci vanno effettuati in accordo con il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

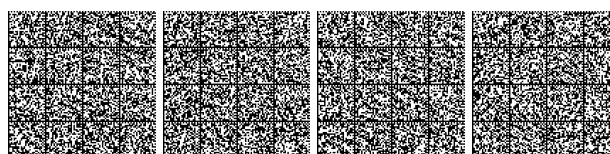
La scheda di prescrizione ha una validità massima di 12 mesi.

Nome e cognome del Medico Prescrittore*: _____

Recapiti del Medico: _____

* La prescrivibilità di questo medicinale è consentita ai soli medici appartenenti a strutture ospedaliere e sanitarie territoriali espressamente autorizzate dalla Regione di rispettiva pertinenza (Centri specialistici Sclerosi Multipla).

TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO RICHIEDENTE



[illegible]

con sclerosi multipla recidivante-remittente attiva per i seguenti gruppi di pazienti:	capitante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente <i>non responder</i> 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 (Criterio 1). Oppure Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive	capitante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente <i>non responder</i> 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 (Criterio 1). Oppure Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive	precedente RM effettuata di recente.	effettuata di recente.	Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo e adeguato (6-12 mesi di trattamento) con almeno una terapia <i>disease modifying</i> . I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 1 nuova lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente <i>non responder</i> 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 (Criterio 1). Oppure Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive	aumentato o che presenta recidive gravi (Criterio 1). Oppure - trattamento dei pazienti adulti di età ≥ 18 anni con SMRR 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 effettuata (Criterio 2).	avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 1 nuova lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente <i>non responder</i> 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 (Criterio 1). Oppure Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive	completo ed adeguato (6-12 mesi di trattamento) con almeno una terapia <i>disease modifying</i> . I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 1 nuova lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente <i>non responder</i> 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 (Criterio 1). Oppure Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive	trattamento devono riflettere i principali criteri di inclusione dello studio registrativo EXPAND ossia età compresa tra 18 e 60 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3 e 6.5, una progressione documentata del punteggio EDSS nei 2 anni prima dello screening, di ≥1 per i pazienti con EDSS <6.0 allo screening, e ≥0.5 punti per i pazienti con EDSS ≥6.0 allo screening.
--	---	---	--------------------------------------	------------------------	--	--	--	--	---



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 (Criterio 2).	una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad esame RM. Un altro recente paziente <i>non responder</i> 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 (Criterio 1). Oppure Pazienti adulti di età pari o superiore ai 18 anni con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due 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 (Criterio 2).	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 (Criterio 1). Oppure Pazienti adulti di età pari o superiore ai 18 anni con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente (Criterio 2). TYSABRI 2 siringhe preriempite SC 1 ml 150 mg/ml (AIC Nr. 037150024) La formulazione SC di natalizumab è rimborsata a carico del SSN e limitatamente ai pazienti adulti già in trattamento con la formulazione EV per almeno 12 mesi e che hanno risposto positivamente al trattamento.	aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata (Criterio 2). Indicazione SMPP - trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità (in base ai principali criteri di inclusione dello studio registrativo ORATORIO, ossia età compresa tra 18 e 55 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3,0 e 6,5, durata della malattia dall'insorgenza di sintomi di SM inferiore a 10 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo screening ≤ 5,0 o inferiore a 15 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo screening > 5,0), e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria (ossia lesioni in T1 captanti Gd e/o lesioni in T2 attive [nuove o in espansione]). Le evidenze alla RM devono essere usate per confermare l'attività infiammatoria in tutti i pazienti.			T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata (Criterio 2)".	
---	---	---	---	--	--	--	--

