

	REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA
DIREZIONE CENTRALE SALUTE, INTEGRAZIONE SOCIO SANITARIA, POLITICHE SOCIALI E FAMIGLIA	
tel + 39 0403775551 fax + 39 0403775523	salute@regione.fvg.it salute@certregione.fvg.it I - 34124 Trieste, Riva Nazario Sauro 8

APPENDICE AL PDTA PER LE PERSONE CON SCLEROSI MULTIPLA

Sommario

1. Criteri Diagnostici per la Sclerosi Multipla di McDonald (revisione del 2017).....	3
2. Terapie attualmente disponibili per la sclerosi multipla: note introduttive e overview... 4	4
3. Terapie di prima linea.....	4
3.1 Interferone Beta 1a e 1b.....	6
3.2 Glatiramer Acetato e Glatiramer Acetato generico/equivalente	11
3.3 Teriflunomide	15
3.4 Dimetilfumarato	18
4. Terapie di seconda e terza linea	20
4.1 Natalizumab	21
4.2 Fingolimod	33
4.3 Alemtuzumab.....	49
4.4 Daclizumab	63
5. Altre terapie	74
5.1 Mitoxantrone.....	74
5.2 Ciclofosfamide.....	76
5.3 Azatioprina.....	78
6. Trattamento “modificante il decorso” (disease modifying drug o DMD) in età pediatrica	81
7. Terapie sintomatiche	82
7.1 Spasticità.....	82
<i>Scala di Ashworth modificata</i>	<i>89</i>
<i>Spasm Frequency Scale</i>	<i>89</i>
7.2 Fatica.....	89
7.3 Disturbi urinari	90
7.4 Disturbi sessuali.....	90
7.5 Disturbi del transito intestinale	90
7.6 Disturbi parossistici sensitivi e/o dolorosi	91
7.7 Disturbi dell’umore.....	91
Bibliografia	93

1. Criteri Diagnostici per la Sclerosi Multipla di McDonald (revisione del 2017)

La più recente formulazione dei criteri diagnostici per la malattia è rappresentata dalla revisione dei Criteri di McDonald del 2017 (Thompson, 2018, 2011); si rimanda allo schema sottostante.

Presentazione clinica	Requisiti supplementari per la diagnosi
2 o più attacchi; evidenza clinica oggettiva di 2 o più lesioni o di 1 lesione soltanto con anamnesi attendibile di un attacco precedente	Nessuno, sono sufficienti i segni clinici
2 o più attacchi; evidenza clinica oggettiva di 1 lesione	Disseminazione spaziale in RM dimostrata da: ≥ 1 lesione in T2 in almeno 2 su 4 regioni tipiche di SM (periventricolare, corticale o juxtacorticale, infratentoriale, spinale); <i>oppure</i> attesa di 1 ulteriore attacco clinico in una sede differente
1 attacco; evidenza clinica oggettiva di 2 o più lesioni	Disseminazione temporale in RM dimostrata da: presenza contemporanea di lesioni asintomatiche attive e non Gd in qualsiasi epoca; <i>oppure</i> 1 nuova lesione in T2 e/o lesioni attive in una RM successiva in una qualsiasi epoca dopo quella baseline <i>oppure</i> presenza di bande oligoclonali liquorali <i>oppure</i> attesa di un secondo attacco clinico
1 attacco; evidenza clinica oggettiva di 1 lesione (sindrome clinicamente isolata)	Disseminazione nello spazio e nel tempo in RM dimostrata da: <u>per la disseminazione nello spazio (DIS):</u> ≥ 1 lesione in T2 in almeno 2 su 4 regioni tipiche di SM (periventricolare, corticale o juxtacorticale, infratentoriale, spinale); <i>oppure</i> attesa di 1 ulteriore attacco clinico in una sede differente; <u>per la disseminazione nel tempo (DIT):</u> presenza contemporanea di lesioni asintomatiche attive e non al Gd in qualsiasi epoca; <i>oppure</i> 1 nuova lesione in T2 e/o lesioni attive in una RM successiva in qualsiasi epoca dopo quella baseline <i>oppure</i> presenza di bande oligoclonali liquorali <i>oppure</i> attesa di un secondo attacco clinico
Progressione dei sintomi neurologici suggestivi di SM	Progressione di malattia per 1 anno (determinata in modo prospettico o retroattivo) più di 2 su 3 dei criteri seguenti: 1. evidenza di DIS alla RM cerebrale (≥ 1 lesioni in T2 nelle regioni tipiche di SM: periventricolare, corticale o juxtacorticale, infratentoriale, spinale); 2. evidenza di DIS nel midollo spinale (≥ 2 lesioni in T2) 3. liquor positivo (presenza di bande oligoclonali)

Tale formulazione dei criteri diagnostici introduce le novità di seguito riportate:

In un paziente con una tipica CIS e in cui siano soddisfatti i criteri clinici o di RM per DIS e non vi sia una migliore spiegazione del quadro clinico, la dimostrazione di Bande Oligoclonali nel CSF permette di formulare diagnosi di SM

- 1) Nella determinazione di DIS e DIT possono essere considerate lesioni di RM sia sintomatiche che asintomatiche

- 2) Sia lesioni corticali che juxtacorticali contribuiscono alla conta per soddisfare i criteri di RM per DIS
- 3) I criteri diagnostici per SM PP rimangono invariati, a parte per quanto già indicato (rimozione della distinzione tra lesioni sintomatiche e asintomatiche e validità sia di lesioni corticali che juxtacorticali per la conta).

2. Terapie attualmente disponibili per la sclerosi multipla: note introduttive e overview

A seconda del principio attivo considerato, come illustrato nella tabella sottostante, le modalità di prescrizione e dispensazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sono diverse. Alcuni principi attivi sono soggetti alla nota 65, altri a registri di monitoraggio AIFA, altri ancora sono approvati per un utilizzo fuori indicazione (OFF-LABEL) "per uso consolidato" (L. 648/96).

NOTA 65	<i>glatiramer acetato</i>
	<i>interferone beta-1a ricombinante</i>
	<i>interferone beta -1b ricombinante</i>
	<i>teriflunomide</i>
	<i>dimetilfumarato</i>
	<i>peginterferone beta-1a</i>
REGISTRO AIFA	fingolimod
	alemtuzumab
	natalizumab
	daclizumab
FARMACI APPROVATI "PER USO CONSOLIDATO"(L.648/96)	azatioprina ciclofosfamide
ALTRE TERAPIE RIMBORSATE	mitoxantrone

3. Terapie di prima linea

I farmaci vengono distinti in farmaci di prima linea, la cui prescrizione è regolamentata dalla nota AIFA 65, e farmaci di seconda linea. La determinazione AIFA pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2016, che ha modificato la nota 65 di cui alla determinazione dell'8 novembre 2011, ha stabilito che la prescrizione e la dispensazione a carico del SSN, da parte di Centri specializzati, Universitari e delle Aziende Sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- 1) per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (RRMS) definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2017 per la diagnosi di sclerosi multipla (Thompson 2018). Per tale setting di pazienti sono resi rimborsabili i seguenti principi attivi:

- *glatiramer acetato*
- *interferone beta-1a ricombinante*
- *interferone beta -1b ricombinante*
- *teriflunomide*
- *dimetilfumarato*
- *peginterferone beta-1a*

- 2) per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva evidenziata da recidive sono rese rimborsabili le sole specialità medicinali contenenti *interferone beta-1b ricombinante*.

Per i casi di sindrome clinicamente isolata, in assenza di evidenze di disseminazione spaziale e temporale secondo quanto previsto dai criteri di Mc Donald del 2010 viene confermata la non rimborsabilità a carico del SSN anche considerando l'assenza di criteri prognostici certi e i potenziali rischi connessi all'utilizzo dei farmaci nel caso di diagnosi non confermate di SM.

Terapie di prima linea

Principio attivo	Dosaggi disponibili	Dosaggio a regime
Interferone beta 1a	44 mcg	44 mcg s.c. tre volte alla settimana
	22mcg	22 mcg s.c. tre volte alla settimana
	30 mcg	30 mcg i.m. una volta alla settimana
Peginterferone beta-1a	63 mcg; 94 mcg; 125 mcg	125 mcg s.c. una volta ogni due settimane
Interferone beta 1b	250 mcg/ml	250 mcg/ml s.c. a giorni alterni
Glatiramer Acetato	20 mg	20 mg 1 fl s.c. die
	40 mg	40 mg 1 fl s.c. tre volte alla settimana
Glatiramer Acetato generico/ equivalente	20 mg	20 mg 1 fl s.c. die
Teriflunomide	14 mg	14 mg 1 cpr die
Dimetilfumarato	120 mg; 240mg	240 mg 1cpr due volte al giorno

Vantaggi e svantaggi delle terapie di prima linea

Farmaco	Vantaggi	Svantaggi
Interferone beta 1 a sc 44mcg	Rapidità d'azione Profilo di efficacia Dati di sicurezza a lungo termine	Via di somministrazione iniettiva Sindrome simil influenzale plurisettimanale Immunogenicità Induzione di autoimmunità Reazioni in sede di iniezione Peggioramento spasticità e sdr depressive Utilizzo del device
Interferone beta 1 a sc 22mcg	Possibilità di utilizzo anche in pazienti con BMI basso Dati di sicurezza	Via di somministrazione iniettiva Sindrome simil influenzale plurisettimanale Immunogenicità Induzione di autoimmunità Reazioni in sede di iniezione Peggioramento spasticità e sdr depressive Utilizzo del device

Interferone beta 1a im 30 mcg	Somministrazione monosettimanale Dati di sicurezza Bassa immunogenicità	Via di somministrazione iniettiva Sindrome simil influenzale Peggioramento sdr depressive Induzione di autoimmunità
Interferone beta 1a sc 125 mcg	Somministrazione bi-mensile Non descritta immunogenicità	Via di somministrazione iniettiva Sindrome simil influenzale Peggioramento sdr depressive Induzione di autoimmunità
Interferone beta 1b sc	Unico indicato in forme SP Dati di sicurezza	Via di somministrazione iniettiva Sindrome simil influenzale plurisettimanale Peggioramento spasticità e sdr depressive Immunogenicità Induzione di autoimmunità Reazioni in sede di iniezione Utilizzo del device Necessità di ricostituzione del farmaco
Glatiramer acetato e generico/equivalente	Scarsi effetti collaterali Dati di sicurezza Possibilità di assunzione anche in comorbidità Controlli ematochimici poco frequenti Assenza di immunogenicità Non controindicato in gravidanza	Via di somministrazione iniettiva Reazioni in sede di iniezione Utilizzo del device
Teriflunomide	Somministrazione orale Profilo di efficacia Buona tollerabilità	Teratogenicità Persistenza nei tessuti fino a 48 mesi dopo la sospensione Controlli ematochimici molto frequenti Maggiore suscettibilità ad infezioni Rarefazione dei capelli Disturbi gastrointestinali Possibile induzione di ipertensione arteriosa
Dimetilfumarato	Profilo di efficacia Somministrazione orale	Frequenti disturbi gastrointestinali Flushing cutaneo Descritti casi di PML Rischio linfopenia

3.1 Interferone Beta 1a e 1b

Gli interferoni (IFN) sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative.

L'IFN beta-1a condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno; viene prodotto in cellule di mammifero ed è quindi glicosilato come la proteina naturale. L'interferone beta-1b viene prodotto tramite tecniche di DNA ricombinante su E.coli, non è glicosilato e presenta una sostituzione aminoacidica rispetto alla molecola umana (serina al posto di cistina in posizione 17). Il più recente, interferone beta 1a sc 125 mcg, deriva dalla peghilaione dell'interferone beta1-a, ovvero dall'aggiunta di una molecola di polietilenglicole al fine di aumentarne l'emivita.

I meccanismi d'azione degli interferoni non sono ancora del tutto noti, ma si ritiene che essi inibiscano l'attivazione di linfociti T, riducano la produzione di citochine pro-infiammatorie, riducano la permeabilità della barriera emato-encefalica e limitino la migrazione dei linfociti T nel SNC.

Nel 1993 l'IFN beta somministrato sottocute è stato il primo farmaco approvato per il trattamento della sclerosi multipla relapsing-remitting.

I farmaci a base di interferone beta differiscono per dose e modalità di somministrazione. Si distinguono IFN beta 1a (somministrabili per via sottocutanea con frequenza trisettimanale o una volta ogni due settimane nella formulazione peghilata o per via intramuscolare in monosomministrazione settimanale) ed IFN beta 1b (somministrabile per via sottocutanea a giorni alterni). Gli studi registrativi delle varie formulazioni di interferoni hanno dimostrato che questi farmaci riducono in modo significativo il tasso annuale di ricadute rispetto al placebo, in percentuali variabili dal 29 al 36% circa. Gli interferoni, confrontati con placebo, agiscono anche riducendo l'attività di malattia alla risonanza magnetica.

Anche i pazienti che hanno presentato un singolo episodio clinico traggono beneficio dalla terapia con interferone: si osserva un significativo ritardo del secondo episodio clinico nei soggetti trattati.

Nei soggetti con SM secondariamente progressiva le prove di efficacia della terapia con interferone sono meno forti: solo l'IFN beta 1b, e non in tutti gli studi eseguiti, sembra avere una certa azione protettiva nei pazienti in fase progressiva, peraltro correlata con la presenza residua di attività di malattia dimostrata alla risonanza.

Tra gli effetti collaterali degli interferoni il più frequente è la sindrome simil-influenzale, ovvero un insieme di disturbi che comprende febbre, artromialgie, cefalea ed astenia, che si sviluppa poco dopo la somministrazione del farmaco. Essa è molto frequente all'inizio della terapia, interessando fino al 70% dei pazienti e tende poi a diminuire dopo i primi sei mesi di trattamento. Piuttosto comuni, in particolare con gli interferoni iniettati sottocute, sono anche le reazioni nel sito di iniezione (eritema, noduli, più raramente lipoatrofia e necrosi cutanea). Durante il trattamento è importante monitorare regolarmente alcuni parametri ematochimici in quanto gli interferoni possono essere causa di leucopenia, anemia, piastrinopenia, possono provocare rialzo delle transaminasi (in genere lieve e transitorio, ma è possibile un rialzo di ALT > 5x fino nel 5% dei casi, oltre a rari casi di epatite acuta con insufficienza epatica) e possono indurre disfunzioni tiroidee o aggravare distiroidismi già esistenti. E' noto poi che gli interferoni favoriscano un'aumentata produzione di auto-anticorpi, come ad es. anticorpi anti-tiroide e anti-nucleo, e raramente sono causa di LES iatrogeno. L'immunogenicità degli interferoni si può manifestare anche con la formazione di anticorpi neutralizzanti la molecola stessa (NABs): si ritiene che l'IFN beta 1a induca una percentuale di NABs nell'ordine del 16-17% se somministrato sottocute e <5% se somministrato intramuscolo vs un 38-40% indotto dall'IFN beta 1b. E' segnalata cross-reazione tra formulazioni di IFN beta.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Sono state elaborate delle linee guida internazionali per il monitoraggio dei NAb e per i comportamenti clinici da attuare.

Da ricordare poi che gli interferoni possono determinare un incremento della spasticità e vanno usati con cautela nei pazienti con depressione o ideazione suicide per il possibile effetto negativo sull'umore.

Screening e monitoraggio delle terapie con Interferoni

Screening

- 89.13 VISITA NEUROLOGICA
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.25.5 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)
- 90.16.3 CREATININA
- 90.4431 URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
- 90.42.1 TIREOTROPINA (TSH)
- 90.47.3 ANTICORPI ANTI ANTIGENI NUCLEARI ESTRAIBILI (ENA)
- 90.48.2 ANTICORPI ANTI CITOPLASMA DEI NEUTROFILI (ANCA)
- 90.48.3 ANTICORPI ANTI DNA NATIVO
- 90.52.4 ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA)
- 90.54.4 ANTICORPI ANTI TIREOGLOBULINA (AbTg)
- 90.51.4 ANTICORPI ANTI TIREOPEROSSIDASI (Ab TPO)
- 90.47.5 ANTICORPI ANTICARDIOLIPINA IgM e IgG
- 90.51.71 ANTICORPI ANTIBETA2GLICOPROTEINA1 IgM e IgG
- 90.46.5 LAC
- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.

Avvio terapia

Addestramento alla somministrazione del farmaco e norme igienico-infermieristiche:

- Spiegazione dei meccanismi d'azione del farmaco, consegna di materiale informativo,
- Modalità di auto-somministrazione, sotto la guida dell'infermiera,
- Guida alla gestione degli effetti collaterali e indicazioni per minimizzarli

Figure coinvolte

- Infermiere
- Neurologo

Primo mese

- 89.01 ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.25.5 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)
- 90.16.3 CREATININA
- 90.4431 URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.

Terzo/quarto mese

- 89.01 ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.25.5 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)
- 90.16.3 CREATININA
- 90.4431 URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
- 90.42.1 TIREOTROPINA (TSH)
- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.

Quarto/sesto mese

- 88.91.2 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO
- 88.93.1 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELLA COLONNA, SENZA E CON CONTRASTO

Sesto/ottavo mese

- 89.01 ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.25.5 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)
- 90.16.3 CREATININA
- 90.4431 URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
- 90.42.1 TIREOTROPINA (TSH)
- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.

Dodicesimo mese

- 89.01 ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.25.5 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)
- 90.16.3 CREATININA
- 90.4431 URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
- 90.42.1 TIREOTROPINA (TSH)
- 90.47.3 ANTICORPI ANTI ANTIGENI NUCLEARI ESTRAIBILI (ENA)
- 90.48.3 ANTICORPI ANTI DNA NATIVO
- 90.52.4 ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA)
- 90.48.2 ANTICORPI ANTI CITOPLASMA DEI NEUTROFILI (ANCA)
- 90.54.4 ANTICORPI ANTI TIREOGLOBULINA (AbTg)
- 90.51.4 ANTICORPI ANTI TIREOPERROSSIDASI (Ab TPO)
- 90.47.5 ANTICORPI ANTICARDIOLIPINA IgM e IgG
- 90.51.71 ANTICORPI ANTIBETA₂GLICOPROTEINA₁ IgM e IgG
- 90.46.5 LAC
- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.

Secondo anno e anni successivi

Sesto mese

- 89.01 ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.25.5 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)
- 90.16.3 CREATININA
- 90.4431 URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
- 90.42.1 TIREOTROPINA (TSH)
- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.

Dodicesimo mese

- 89.01 ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.25.5 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)
- 90.16.3 CREATININA
- 90.4431 URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
- 90.42.1 TIREOTROPINA (TSH)
- 90.47.3 ANTICORPI ANTI ANTIGENI NUCLEARI ESTRAIBILI (ENA)
- 90.48.3 ANTICORPI ANTI DNA NATIVO
- 90.52.4 ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA)
- 90.48.2 ANTICORPI ANTI CITOPLASMA DEI NEUTROFILI (ANCA)
- 90.54.4 ANTICORPI ANTI TIREOGLOBULINA (AbTg)
- 90.51.4 ANTICORPI ANTI TIREOPEROSSIDASI (Ab TPO)
- 90.47.5 ANTICORPI ANTICARDIOLIPINA IgM e IgG
- 90.51.71 ANTICORPI ANTIBETA₂GLICOPROTEINA₁ IgM e IgG
- 90.46.5 LAC
- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.

3.2 Glatiramer Acetato e Glatiramer Acetato generico/equivalente

Il Glatiramer Acetato (GA) è un farmaco immunomodulante, analogo sintetico della Proteina Basica della Mielina (MBP). I meccanismi d'azione del GA sono principalmente rappresentati da: modulazione della risposta immuno-infiammatoria; effetti neuroprotettivi. Il legame competitivo del GA al complesso maggiore di istocompatibilità di cellule presentanti l'antigene che riconoscono la MBP impedisce la presentazione di quest'ultima a linfociti T specifici (CD4 e CD8), bloccandone così la proliferazione. Inoltre, il GA induce, nei linfociti T CD4 o helper (Th), uno shift da un pattern di secrezione citochinica di tipo Th 1 (proinfiammatoria) ad uno di tipo Th 2 (antinfiammatoria). E' stata registrata inoltre un'induzione di linfociti T regolatori (associati a remissione di malattia) e ad una soppressione di linfociti Th17 (associati a esacerbazione di malattia). Durante il trattamento con GA sono stati inoltre rilevati aumentati livelli di Fattore Neurotrofico cervello-derivato (BDNF), stimolazione di rimielinizzazione e neurogenesi.

Un totale di 540 pazienti con Sclerosi Multipla Recidivante-Remittente (RRSM) è stato trattato con GA in tre studi controllati con placebo; nello studio controllato a maggior numerosità (251), i pazienti trattati con GA hanno beneficiato di una diminuzione del tasso di recidive maggiore di circa il 32% rispetto a quella riscontrata nei soggetti trattati con placebo. Negli studi di confronto con interferone (IFN) beta-1b

e con IFN beta-1a sottocutaneo ad alta dose (BECOME, BEYOND, REGARD) non sono state osservate differenze statisticamente significative tra le due terapie per quanto riguarda la riduzione del tasso di recidive. Il GA ha dimostrato effetti benefici rispetto al placebo anche sui parametri di MRI (es. numero di nuove lesioni captanti gadolinio in sequenze T1-pesate, numero di lesioni ipointense – segni di danno permanente - in sequenze T1-pesate). In termini di disabilità, la maggioranza dei pazienti trattati con GA ha beneficiato di una stabilizzazione, ed una parte anche di un miglioramento (risultati sovrapponibili, inoltre, a IFN beta-1b/1a negli studi di confronto). In uno studio condotto su pazienti con Sindrome Clinicamente Isolata (CIS) (PRECISE), il GA ha dimostrato una migliore efficacia nel ritardare la progressione a SM clinicamente definita (CDSM) (di circa il 45%), confermando quanto già osservato con altri farmaci, e sottolineando ulteriormente la maggior efficacia, e dunque l'importanza, di un trattamento precoce della SM.

Il farmaco è prodotto in siringhe preriempite di 1 mL di soluzione contenente 20 mg di GA. La posologia raccomandata negli adulti è di 20 mg di GA (una siringa preriempita) somministrato per via sottocutanea una volta al giorno. Deve essere scelta ogni giorno una diversa sede per l'iniezione, in modo da ridurre le possibilità di un'eventuale irritazione/dolore nella sede dell'iniezione. Le sedi di auto-iniezione comprendono: addome, braccia, anche e cosce. Recentemente è stata approvata una formulazione ad alta concentrazione di GA da 40 mg/mL somministrata tre volte a settimana, con le medesime indicazioni terapeutiche della formulazione da 20 mg/mL. In uno studio di fase III randomizzato con placebo (GALA), il GA da 40 mg/dL, somministrato trisettimanalmente in pazienti con RRSM, ha dimostrato una riduzione del tasso annuale di ricadute significativamente maggiore rispetto al placebo e simile a quella della formulazione giornaliera da 20 mg/dL; inoltre, un ulteriore studio (GLACIER) ha dimostrato che il regime trisettimanale riduce il rischio di reazioni sul sito di iniezione del 50%, associandosi a maggiore compliance dei pazienti rispetto al regime giornaliero. Entro alcuni minuti dopo l'iniezione del farmaco può verificarsi una reazione associata ad almeno uno dei seguenti sintomi: vampate di calore, dolore toracico, dispnea, palpitazioni o tachicardia. La maggior parte di questi sintomi è di breve durata e si risolve spontaneamente senza lasciare alcuna conseguenza. Se si manifesta un evento avverso grave, il paziente deve sospendere immediatamente il trattamento. E' necessaria cautela quando si somministra GA a pazienti con disturbi cardiaci pre-esistenti, seguendo questi pazienti regolarmente durante il trattamento. In tutti gli studi clinici le reazioni avverse osservate più frequentemente sono state reazioni nella sede dell'iniezione, fra le quali le più comuni sono risultate: eritema, dolore, presenza di masse, prurito, edema, infiammazione e ipersensibilità. Raramente sono state segnalate: convulsioni, reazioni anafilattoidi o allergiche o di ipersensibilità (es. broncospasmo, anafilassi od orticaria). Se le reazioni sono gravi, bisogna istituire un trattamento appropriato e sospendere il GA. Anticorpi reattivi contro il GA sono stati riconosciuti nel siero di pazienti durante il trattamento cronico giornaliero, tuttavia non vi sono prove che questi anticorpi reattivi influenzino l'efficacia clinica del farmaco. E' stato osservato che il GA ha la

possibilità di alterare la distribuzione di sostanze legate alle proteine plasmatiche, pertanto deve essere accuratamente monitorato l'impiego concomitante di farmaci che abbiano un importante legame alle proteine plasmatiche (es. antiepilettici). Il farmaco non è controindicato durante la gravidanza. Sebbene non vi siano prove di un deposito di immunocomplessi legati a GA a livello renale glomerulare nei pazienti, non si può escludere tale possibilità; pertanto in pazienti con alterazione della funzione renale, quest'ultima deve essere monitorata durante il trattamento.

Nel 2017, a seguito dei risultati ottenuti in due studi clinici condotti su Pazienti affetti da SM, è stato approvato l'utilizzo di una formulazione da 20 mg di Glatiramer Acetato generico/equivalente (GA generico/equivalente). Nel primo studio, denominato GATE, randomizzato e controllato con placebo, sono stati inclusi 796 Pazienti suddivisi in tre bracci con somministrazione di GA generico/equivalente, GA e placebo. Al termine dello studio non sono state evidenziate differenze significative tra i due bracci attivi per quanto riguarda l'endpoint primario, costituito dal numero di lesioni captanti gadolinio in RM eseguite a 7-9 mesi. Il tasso annualizzato di ricadute a 9 mesi e gli eventi avversi sono risultati sovrapponibili nei tre gruppi. Allo studio GATE è seguito uno studio di estensione in aperto, nel quale tutti i 728 Pazienti partecipanti sono stati inclusi in un unico braccio trattato con GA generico/equivalente. Tale studio, completato da 670 Pazienti (92%), ha confermato i risultati ottenuti dallo studio GATE.

Il GA generico/equivalente è attualmente disponibile esclusivamente nella formulazione 20 mg a somministrazione sottocutanea quotidiana.

Screening e monitoraggio della terapia con Glatiramer Acetato e Glatiramer Acetato generico/equivalente

Screening

- 89.13 VISITA NEUROLOGICA
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.25.5 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)
- 90.16.3 CREATININA
- 90.4431 URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.

Terapia primo anno

Avvio terapia

Addestramento alla somministrazione del farmaco e norme igienico-infermieristiche:

- Spiegazione dei meccanismi d'azione del farmaco, consegna di materiale informativo,
- Modalità di auto-somministrazione, sotto la guida dell'infermiera,
- Guida alla gestione degli effetti collaterali e indicazioni per minimizzarli

Figure coinvolte

- Infermiere
- Neurologo

Primo mese

- 89.01 ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI

Sesto mese

- 88.91.2 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO
- 88.93.1 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELLA COLONNA, SENZA E CON CONTRASTO
- 89.01 ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.25.5 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)
- 90.16.3 CREATININA
- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.

Dodicesimo mese

- 89.01 ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.25.5 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)
- 90.16.3 CREATININA
- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.

Anni successivi

Due volte all'anno

- 89.01 ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI

Una volta all'anno

- 88.91.2 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO
- 88.93.1 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELLA COLONNA, SENZA E CON CONTRASTO
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.25.5 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)
- 90.16.3 CREATININA
- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.

3.3 Teriflunomide

La teriflunomide è un farmaco immunosoppressore che agisce inibendo in modo selettivo e reversibile l'enzima mitocondriale diidrorotato deidrogenasi, necessario per la sintesi de novo della pirimidina. Di conseguenza la teriflunomide riduce la proliferazione delle cellule in divisione. E' stato testato nella SM con l'obiettivo di ridurre la proliferazione dei linfociti attivati, senza provocare un marcato effetto citolitico e linfopenizzante. L'efficacia di teriflunomide è stata valutata in diversi studi ai quali hanno partecipato oltre 5.000 pazienti adulti con SM recidivante-remittente.

Nei due studi registrativi TEMSO (Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral) e TOWER (Teriflunomide Oral in people With relapsing remitting multiple sclerosis) Teriflunomide si è rivelata più efficace del placebo: nei pazienti trattati la diminuzione delle recidive è stata superiore di circa il 30% rispetto a quella riscontrata nei soggetti trattati con placebo e il rischio di aumento della disabilità risultava inferiore del 30% rispetto a quello ottenuto con il placebo, dopo circa due anni e mezzo (132 settimane) di trattamento. Nello studio di confronto con interferone ad alta dose e alta frequenza di somministrazione (TENERE, Teriflunomide and Rebif) non sono state osservate differenze statisticamente significative tra le due terapie, ma la teriflunomide è stata associata ad una maggiore soddisfazione per il trattamento, a un minore impatto negativo sulla fatica oltre che a un minore numero di interruzioni dovute ad eventi avversi. In uno studio su pazienti all'esordio clinico (TOPIC), la teriflunomide dimostrava una migliore efficacia nel ridurre il tasso di

ricadute (circa il 50%), confermando quanto già osservato con altri farmaci e ulteriormente sottolineando l'importanza e la maggior efficacia di un trattamento precoce della SM.

Il farmaco è prodotto in compresse da 14 mg, da assumere una volta al giorno. Una volta avviato il trattamento è necessario monitorare la pressione arteriosa e programmare un monitoraggio di emocromo completo con formula leucocitaria ogni due mesi e della funzionalità epatica ogni due settimane nei primi sei mesi e successivamente ogni due mesi. Il meccanismo di azione del farmaco non espone il paziente ad un elevato rischio di infezioni. Possibili infezioni latenti devono comunque essere ricercate ed eventualmente trattate prima dell'inizio della terapia (es. TBC). Come per tutte le terapie immunosoppressive, molta attenzione deve essere posta ad una linfopenia severa e persistente. E' un farmaco potenzialmente teratogeno pertanto è fortemente controindicato un concepimento durante l'assunzione della terapia. Gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati da alopecia (lieve e reversibile) e eventi gastrointestinali.

Le caratteristiche farmacocinetiche della molecola, per cui può rimanere nei tessuti fino a 2 anni dalla sospensione del trattamento, impongono l'esecuzione di una procedura di rapida eliminazione in caso di tossicità iatrogena, gravidanza, passaggio ad altre terapie.

L'eliminazione rapida viene effettuata attraverso due modalità:

- colestiramina 4-8 gr 3 volte al dì per 11 giorni
- carbone attivo 50 gr 2 volte al dì per 11 giorni.

Nel caso in cui si programmi una gravidanza, è necessario verificare che la concentrazione ematica del farmaco sia inferiore a 0.02mg/l.

Screening e monitoraggio della terapia con Teriflunomide

Screening

- 89.13 - VISITA NEUROLOGICA CON RILEVAZIONE PRESSIONE ARTERIOSA
- 90.62.2 - EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
- 90.70.3 Mantoux
- 90.77.4 Test di stimolazione linfocitaria con antigeni specifici sangue (Quantiferon) se Mantoux positiva
- 87.44.1 RX TORACE se Quantiferon positivo
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.16.3 - CREATININA
- 90.27.3 GONADOTROPINA CORIONICA UMANA URINE

Avvio terapia

- Spiegazione dei meccanismi d'azione del farmaco, consegna di materiale informativo,
- Guida alla gestione degli effetti collaterali e indicazioni per minimizzarli

Figure coinvolte

- Neurologo

Ogni due settimane per il primo semestre

- 90.09.2 - ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.04.5 - ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)

Ogni due mesi per tutta la durata della terapia

- 90.62.2 - EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
- 90.09.2 - ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.04.5 - ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)

Quarto/Sesto mese

- 89.01.C - VISITA NEUROLOGICA DI CONTROLLO
- 88.91.2 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO
- 88.93.1 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELLA COLONNA, SENZA E CON CONTRASTO

Anni successivi

Due volte all'anno

- 89.01.C - VISITA NEUROLOGICA DI CONTROLLO

Una volta all'anno

- 88.91.2 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO
- 88.93.1 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELLA COLONNA, SENZA E CON CONTRASTO
- 90.16.3 - CREATININA

3.4 Dimetilfumarato

Il dimetilfumarato è un farmaco immunomodulante che esercita i suoi effetti terapeutici sulla SM principalmente attraverso l'attivazione della via di trascrizione del fattore nucleare Nrf2 (fattore nucleare 2 eritroide 2-correlato). E' stato dimostrato che nei pazienti con SM il dimetilfumarato provoca la sovraregolazione dei geni antiossidanti Nrf2 dipendenti, con conseguenti proprietà antiinfiammatorie e immunomodulatorie, che portano ad una sottoregolazione dei profili delle citochine pro-infiammatorie favorendo la produzione di citochine anti-infiammatorie.

La sua efficacia e sicurezza clinica derivano dai risultati di due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo della durata di 2 anni: studio DEFINE (Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing-Relmitting MS) con 1.237 soggetti arruolati e studio CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Relmitting MS) con 1.430 soggetti arruolati (in quest'ultimo studio è stato introdotto un braccio di confronto a singolo cieco di trattamento con glatiramer acetato). Da entrambi gli studi è emersa la superiorità del trattamento con dimetilfumarato verso il placebo nel ridurre il tasso di ricadute (rispettivamente del 53% e del 44%) e nella capacità di ridurre il rischio di progressione della disabilità (studio Confirm del 38%). Dimetilfumarato si è dimostrato inoltre molto efficace su tutti i parametri di Risonanza Magnetica esaminati (incremento del numero e delle dimensioni delle lesioni in T2/lesioni Gad +/-nuove lesioni in T1). Importanti informazioni derivano dall'analisi dei dati nella sottopopolazione di pazienti neodiagnosticati, dove il farmaco esplica la maggiore efficacia su tutti i parametri (tasso di ricadute/RM/riduzione della progressione).

La dose terapeutica è di 1 capsula da 240 mg da assumere 2 volte al giorno con abbondante cibo. E' necessaria una titolazione, partendo da 120 mg 2 volte al giorno al fine di ridurre gli effetti collaterali.

Gli effetti collaterali principali (> 10%) sono rappresentati dal rossore (flushing) al volto e torace e dagli eventi gastrointestinali (nausea, diarrea, dolore addominale). Tali effetti tendono ad insorgere all'inizio della terapia (soprattutto durante il primo mese) per poi ridursi di frequenza ed intensità. Durante il trattamento con Dimetilfumarato la conta linfocitaria media è diminuita del 30% circa rispetto al valore basale ad un anno, rimanendo nella maggior parte dei casi entro i limiti di normalità. All'inizio del trattamento è necessario controllare emocromo completo con formula leucocitaria, funzionalità epatica e renale con monitoraggio di tali parametri ogni 3 mesi.

E' descritta la possibilità di sviluppo di una linfopenia persistente con conseguente possibile rischio di PML.

Screening e monitoraggio della terapia con Dimetilfumarato

Screening

- 89.13 VISITA NEUROLOGICA
- 88.91.2 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO
- 88.93.1 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELLA COLONNA, SENZA E CON CONTRASTO
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.16.3 CREATININA
- 90.44.1 UREA SANGUE
- 90.4431 URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.

Avvio terapia

- Educazione alle modalità di assunzione del farmaco
- Spiegazione dei meccanismi d'azione del farmaco, consegna di materiale informativo,
- Guida alla gestione degli effetti collaterali e indicazioni per minimizzarli

Figure coinvolte

- Infermiere
- Neurologo

Terzo mese

- 89.01 ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.25.5 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)
- 90.16.3 CREATININA
- 90.4431 URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.

Quarto/sesto mese

- 89.01 ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI
- 88.91.2 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO
- 88.93.1 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELLA COLONNA, SENZA E CON CONTRASTO

Dal sesto mese per tutta la durata della terapia

Ogni tre mesi

- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.

Due volte all'anno

- ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.25.5 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)
- 90.16.3 CREATININA
- 90.4431 URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO

Una volta all'anno

- 88.91.2 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO
- 88.93.1 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELLA COLONNA, SENZA E CON CONTRASTO

4. Terapie di seconda e terza linea

La prescrizione dei farmaci di seconda linea è soggetta a registro AIFA ed è regolamentata per le indicazioni autorizzate e rese rimborsabili dall'AIFA nei provvedimenti pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale per i singoli medicinali.

Farmaci di seconda line

Principio attivo	Dosaggi disponibili	Dosaggio a regime
Natalizumab	300 mg	300 mg fl ev 1 fl ogni 28 gg
Fingolimod	0,5 mg	0,5 mg 1 cpr di
Alemtuzumab	12 mg	12 mg ev. 1°ciclo 1 fl die per 5gg; dopo 12 mesi 2° ciclo 1 fl.die per 3gg
Daclizumab	150 mg	150 mg fl sc 1 fl sc ogni mese

REGISTRO AIFA

Per quanto riguarda i principi attivi fingolimod, alemtuzumab, natalizumab e daclizumab, AIFA ne monitora l'appropriatezza prescrittiva mediante specifici registri di Monitoraggio sulla piattaforma web dedicata che riportano i criteri di eleggibilità secondo le indicazioni terapeutiche rimborsate nei provvedimenti di rimborsabilità.

Generalmente, l'applicazione del registro di monitoraggio permette di:

- tracciare le singole indicazioni nel caso di farmaci con indicazioni multiple, attraverso la scheda di arruolamento e i criteri di eleggibilità, che assicurano appropriatezza prescrittiva ed evitano un uso off-label dei medicinali;
- monitorare la responsività del paziente in fase di rivalutazione, l'eventuale tossicità e le motivazioni di fine trattamento.

Per la prescrizione a carico del SSN di detti farmaci è previsto, come requisito indispensabile ai fini della rimborsabilità, la registrazione dei pazienti eleggibili sul registro web based. A tal fine il clinico deve essere in possesso delle credenziali di accesso sul sistema informativo AIFA, verificando che il proprio reparto sia nell'elenco dei centri individuati prima di effettuare la prescrizione.

Il sistema di registri è dunque principalmente finalizzato al monitoraggio d'uso dei medicinali, a cui sono collegati gli accordi di rimborso (payment by results cost sharing, risk sharing), condizionati alla risposta individuale dei pazienti, consente di garantire un uso appropriato dei farmaci, nonché la valutazione delle specifiche caratteristiche di efficacia e sicurezza che possono non emergere durante i trials registrativi dei medicinali.

4.1 Natalizumab

Il natalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'integrina $\alpha 4$ espressa dai linfociti. L'efficacia del natalizumab nel ridurre il tasso di ricadute, la progressione della disabilità e l'aumento del carico lesionale alla risonanza magnetica nei pazienti con SMRR è stata non solo ampiamente documentata da studi RCT di fase III, ma anche confermata da numerosi studi post-marketing di fase IV.

L'efficacia clinica di natalizumab si può considerare doppia rispetto a quella dei farmaci di prima linea, con una riduzione del tasso annuo di ricadute di circa il 70% e della disabilità a due anni del 50%. Il farmaco viene somministrato ogni 4 settimane per via endovenosa, alla dose di 300 mg. L'utilizzo di tale farmaco tuttavia è vincolato alle indicazioni dell'EMA e in Italia ai criteri di rimborsabilità AIFA, che ne limitano la somministrazione solo ai pazienti che presentino un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento con farmaci immunomodulanti di prima linea (criterio A di prescrizione), o che abbiano una malattia con andamento severo e rapidamente evolutivo fin dall'esordio (criterio B di prescrizione).

I criteri di rimborsabilità AIFA per natalizumab sono i seguenti:

Criterio A

- paziente adulto e adolescenti tra i 12 e i 18
- diagnosi di SM recidivante-remittente con elevata attività di malattia
- trattamento con terapia immunomodulante (interferone o glatiramer acetato) per almeno dodici mesi (il periodo può essere inferiore se la mancata risposta al trattamento è chiaramente documentabile in un arco di tempo più breve)
- presenza di 1 ricaduta nel corso dell'ultimo anno in terapia (se paziente Ac anti-JCV negativo) o di 2 ricadute o 1 con esiti (se paziente Ac anti-JCV positivo)
- presenza di almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM

oppure

- presenza di almeno 1 lesione gadolinio-positiva alla RM.

Criterio B

- paziente adulto di età uguale o superiore ai 18 anni
- diagnosi di SM recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida
- presenza di almeno 2 ricadute disabilitanti nel corso dell'ultimo anno con incompleto recupero, e comparsa di un aumento significativo del carico lesionale in T2

oppure

- comparsa di 1 o più lesioni captanti gadolinio rispetto a una precedente RM cerebrale effettuata di recente.

L'accurata selezione dei pazienti è motivata dal profilo di sicurezza del farmaco che, nonostante la discreta tollerabilità, determina un maggior rischio di infezioni a carico delle alte vie respiratorie e urinarie, una maggiore incidenza di effetti collaterali quali cefalea, artralgie, affaticamento, e la possibilità di reazioni anafilattiche, talora anche gravi.

Il più temibile evento avverso osservato in corso di terapia con natalizumab che può portare a morte o a gravi livelli di disabilità è la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), rara malattia infettiva del sistema nervoso centrale, causata dal poliomavirus JC (JCV).

Nei pazienti JCV positivi il rischio di evenienza di tale patologia varia da un minimo di 0,1/1000 a 10/1000 in base da alcune variabili quali durata di trattamento, titolo degli anticorpi anti JCV e pregresse terapie immunosoppressive

L'espressività clinica e neuroradiologica estremamente eterogenea può ritardare la diagnosi di questa grave patologia, rendendo mandatorio uno stretto monitoraggio dei pazienti in trattamento.

Si riporta di seguito il percorso diagnostico-terapeutico nella PML:

Nota informativa AIFA – aggiornamento sulle misure di minimizzazione del rischio di PML (11/3/2016)

Recenti analisi indicano che:

- una identificazione precoce della PML è associata ad esiti migliori
- e
- una PML clinicamente asintomatica alla diagnosi può presentarsi come malattia unilobare alla risonanza magnetica, più spesso rispetto a una PML sintomatica, con tassi di sopravvivenza più elevati e migliori esiti clinici.

Esami di RM più frequenti (ad es. ogni 3-6 mesi) usando un protocollo abbreviato di RM (FLAIR, T2-pesata e RM di diffusione) devono essere presi in considerazione per i pazienti a maggior rischio di PML.

Nei pazienti che non sono stati sottoposti a precedente terapia immunosoppressiva e che risultano positivi per gli anticorpi anti-JCV, il livello di risposta anticorpale anti-JCV (index) è associato al livello di rischio di PML.

- In base a recenti evidenze, il rischio di PML è basso per valori dell'index $\leq 0,9$ e aumenta considerevolmente a valori al di sopra di 1,5 in pazienti che hanno ricevuto il trattamento con Natalizumab per oltre 2 anni.
- Tra i pazienti a maggior rischio di PML, sono compresi quelli che:
 - Risultano positivi per gli anticorpi anti-JCV, hanno ricevuto il trattamento con Natalizumab per oltre 2 anni e hanno ricevuto precedentemente una terapia immunosoppressiva, oppure
 - Presentano un livello elevato di risposta anticorpale anti-JCV (index), hanno ricevuto il trattamento con Natalizumab per oltre 2 anni e non hanno ricevuto precedentemente una terapia immunosoppressiva.

Fig. 1: stime aggiornate del rischio di PLM nei pazienti in terapia con Natalizumab; in pazienti con anticorpi anti JCV il rischio è di 0.1/1000.

Positività agli anticorpi					
Durata del Trattamento con natalizumab	Valori stimati del rischio di PML su 1.000 pazienti				
	Pazienti senza precedente uso di immunosoppressori				Pazienti con precedente uso di immunosoppressori
	Nessun valore di Index	Index anticorpale $\leq 0,9$	Index anticorpale $>0,9 \leq 1,5$	Index anticorpale $>1,5$	
1-12 mesi	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 mesi	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 mesi	2	0,2	0,8	3	4
37-48 mesi	4	0,4	2	7	8
49-60 mesi	5	0,5	2	8	8
61-72 mesi	6	0,6	3	10	6

Si raccomandano le seguenti azioni al fine di minimizzare il rischio di PML:

• **Prima di iniziare il trattamento con Natalizumab:**

- Avvertire i pazienti e coloro che li assistono del rischio di PML, mediante l'uso del Modulo di inizio trattamento.
- Informare i pazienti e coloro che li assistono sui possibili sintomi clinici precoci a cui devono prestare attenzione e sulla necessità di riferirli urgentemente, qualora si manifestino.
- Eseguire un esame basale degli anticorpi anti-JCV a supporto della stratificazione del rischio di PML. Prima dell'inizio del trattamento, deve essere disponibile una RM basale (generalmente entro 3 mesi) a titolo di riferimento.

• **Durante il trattamento con Natalizumab:**

- Sottoporre i pazienti a monitoraggio clinico a intervalli regolari per rilevare eventualmente segni e sintomi di nuova disfunzione neurologica (es. sintomi motori, cognitivi o psichiatrici).
- Eseguire un esame di RM cerebrale completo almeno annualmente per tutta la durata della terapia.
- Considerare la PML nella diagnosi differenziale di qualsiasi paziente che manifesti sintomi neurologici e/o nuove lesioni cerebrali alla RM. Notare che sono stati riportati casi di PML

asintomatica sulla base della RM e della presenza nel liquido cerebrospinale di DNA JCV.

- Eseguire il test anticorpale anti-JCV ogni 6 mesi nei pazienti negativi per gli anticorpi. Anche i pazienti con bassi valori di index anticorpale anti-JCV che non hanno ricevuto precedentemente una terapia immunosoppressiva devono essere nuovamente sottoposti agli esami ogni 6 mesi una volta raggiunto il limite temporale di 2 anni di terapia.
- Dopo 2 anni di terapia, informare nuovamente i pazienti riguardo al rischio di PML associato a Natalizumab.

Per i pazienti a maggior rischio di PML:

Si deve considerare uno screening più frequente con RM cerebrale per la PML (es., ogni 3-6 mesi), utilizzando un protocollo abbreviato (che includa sequenze FLAIR, T2-pesate e di diffusione): l'identificazione più precoce della PML in pazienti asintomatici è associata a migliore esito.

- In caso di sospetto di PML, il protocollo di RM deve essere esteso ed includere immagini T1-pesate con mezzo di contrasto e deve essere presa in considerazione una valutazione del liquido cerebrospinale per la presenza di DNA JCV mediante esame PCR ultrasensibile.
- Occasionalmente, in particolari pazienti con piccole lesioni, è stato osservato alla RM un interessamento limitato alla sostanza grigia.

• **In qualsiasi momento viene sospettata una PML:** interrompere il trattamento con Natalizumab e investigare adeguatamente fino a esclusione della presenza di PML.

• **Dopo l'interruzione della terapia con Natalizumab:**

- Avvertire i pazienti e coloro che li assistono di continuare a tenere presente il rischio di PML fino ai 6 mesi successivi all'interruzione, utilizzando il Modulo di interruzione della terapia.
- Il protocollo di monitoraggio tramite RM già in atto deve continuare per un periodo ulteriore di 6 mesi, poiché alcuni pazienti hanno manifestato la PML in questo periodo successivo all'interruzione della terapia.

Algoritmo di monitoraggio e gestione del paziente in terapia con Natalizumab

Screening

- 88.91.2 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO
- 88.93.1 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELLA COLONNA, SENZA E CON CONTRASTO
- 94.09 COLLOQUIO PSICOLOGICO CLINICO + TEST VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA
- 89.13 VISITA NEUROLOGICA
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.16.3 CREATININA
- 90.4431 URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
- 90.38.4 PROTEINE (ELETTROFORESI DELLE)
- 90.44.1 UREA
- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
- 91.18.3 VIRUS EPATITE B [HBV] ANTICORPI HBsAg
- 91.18.5 VIRUS EPATITE B [HBV] ANTIGENE HBsAg
- 91.19.52 HCV ANTICORPI IgG SANGUE
- 91.22.4 VIRUS HIV 1-2 ANTICORPI
- 91.2711 VIRUS VARICELLA ZOSTER ANTICORPI Ig M
- 91.2712 VIRUS VARICELLA ZOSTER ANTICORPI Ig G
- 90.81.5 TIPIZZAZIONE LINFOCITARIA

Avvio terapia

- Spiegazione dei meccanismi d'azione del farmaco, di possibili effetti collaterali e delle modalità di somministrazione
- consegna di materiale informativo e carta d'allerta

Figure coinvolte

- Infermiere
- Psicologo
- Neurologo

Prima di ogni infusione (28 gg)

- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.25.5 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)
- 90.16.3 CREATININA
- 90.4431 URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO

Ogni tre mesi

- 89.13 VISITA NEUROLOGICA

Ogni sei mesi

- 90.81.5 TIPIZZAZIONE SOTTOPOPOLAZIONI DI CELLULE DEL SANGUE

Ogni dodici mesi

- 88.91.2 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO
- 88.93.1 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELLA COLONNA, SENZA E CON CONTRASTO
- 90.38.4 PROTEINE (ELETTROFORESI DELLE)
- 91.18.3 VIRUS EPATITE B [HBV] ANTICORPI HBsAg
- 91.18.5 VIRUS EPATITE B [HBV] ANTIGENE HBsAg
- 91.19.52 HCV ANTICORPI IgG SANGUE
- 91.22.4 VIRUS HIV 1-2 ANTICORPI

Scheda AIFA Natalizumab

TYSABRI (natalizumab) - SM

Classe di rimborsabilità OSP, Nota 65, centri di SM



1- Scheda Registrazione paziente (RP)

E	Età	[18;65]
		[12;18] Legge 648/96

Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)

Link al RCP Tysabri

1)	<p>TYSABRI è indicato come monoterapia disease-modifying nella sclerosi multipla recidivante remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti:</p> <p>Pazienti adulti di età uguale o superiore a 18 anni con un'elevata attività della malattia nonostante la terapia con interferone-beta o glatiramer acetato. Tali pazienti sono definiti come pazienti che hanno fallito nella risposta ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (di solito, almeno un anno di trattamento) con un interferone beta o glatiramer acetato. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia e devono presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica (RM) cerebrale o almeno 1 lesione captante Gadolinio. 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.</p>
----	--

Oppure,

2)	<p>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.</p>
648/96	<p>È ammesso l'utilizzo di natalizumab negli adolescenti di età compresa fra i 12 ed i 18 anni che rientrano nelle indicazioni approvate di Tysabri (punto 2).</p>

E	Sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività	Si	
		No	blocca
O	Il paziente è stato sottoposto ad un trattamento di almeno 12 mesi con almeno una terapia disease modifying?	Si	Criterio 1
		No	Criterio 2

Per l'eleggibilità al trattamento con Tysabri ogni Criterio deve soddisfare TUTTI I requisiti (tutte risposte Si)

Criterio 1	E	Paziente non responder ad un ciclo terapeutico completo e adeguato (normalmente almeno un anno) con interferone beta o glatiramer acetato	Si	
			No	blocca
	E	Paziente con almeno una ricaduta negli ultimi 12 mesi e/o che presenta rispetto all'anno precedente un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi durante la terapia con interferone beta o glatiramer acetato	Si	
		No	blocca	
E	Paziente con almeno 9 lesioni in T2 o almeno 1 lesione captante mezzo di contrasto	Si		
		No	blocca	
Criterio 2	E	Paziente in fase rapidamente peggiorativa con 2 o più recidive disabilitanti in un anno precedente	Si	
			No	blocca
E	Paziente con almeno 1 lesione in T1 GD positivo o un incremento significativo delle aree in T2 rispetto alla RMN precedente (effettuata di recente)	Si		
		No	blocca	

<i>Dati clinici</i>		
<input type="radio"/>	Data di esordio della patologia	.././....
<input type="radio"/>	Data di diagnosi	.././....
<input type="radio"/>	Data ultima ricaduta	.././....
<input type="radio"/>	Data ultima MRI (entro tre mesi dall'inizio del trattamento)	.././....
		Controlli di congruenza di data

EDSS	<input type="radio"/>	EDSS alla diagnosi (ad almeno 30 gg di distanza dall'ultima ricaduta)	..	valori da 0-9,5. I valori accettabili devono essere solo quelli riportati giù. Inoltre controlli di congruenza di data
	<input type="radio"/>	EDSS all'ultima valutazione (ad almeno 30 gg di distanza dall'ultima ricaduta)	...	
	<input type="radio"/>	Data EDSS all'ultima valutazione (ad almeno 30 gg di distanza dall'ultima ricaduta)	.. (obbligatorio anno, facoltativo il resto)	
	<input type="radio"/>	EDSS attuale (all'inizio del trattamento con natalizumab)	
	<input type="radio"/>	Data EDSS attuale (all'inizio del trattamento con natalizumab)	..	
	<input type="radio"/>	Δ % EDSS (attuale e all'ultima valutazione prima delle ricadute)	.././....	in automatico vedi formula

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 nella EDSS. Un sintomo è parte di nuova ricaduta se inizia dopo almeno 30 gg dalla conclusione della ricaduta precedente.

Criterio 1	<input type="checkbox"/>	Numero di ricadute negli ultimi 12 mesi obiettivate	...	Valore >0. Calcolo del delta alla RIV (Blocco per valori =0)
	<input type="checkbox"/>	Numero di ricadute negli ultimi 12 mesi non obiettivate	..	Valore >0. Calcolo del delta alla RIV (Blocco per valori =0)
	<input type="checkbox"/>	Numero lesioni in T2	...	Calcolo del delta (variazione in %) alla RIV
	<input type="checkbox"/>	Numero di lesioni captanti mezzo di contrasto	..	Valore >0 se la riga sopra è < 9. Calcolo del delta (variazione in %) alla scheda di RV

Criterio 2	<input type="checkbox"/>	Numero lesioni in T1 GD positive	..	Calcolo del delta (variazione in %) alla RIV
	<input type="checkbox"/>	Incremento del carico lesionale in T2 rispetto ad una RMN precedente confrontabile, effettuata secondo modalità standardizzate e con una distanza adeguata di tempo	..	Se il valore della riga sopra è zero, questo campo deve avere un valore ≥1

<input type="radio"/>	Terapie precedenti immunomodulanti/ immunosoppressive precedenti alla terapia con natalizumab:	Sì No	Controllo di congruenza se Eleggibilità è secondo Criterio 1
<input type="radio"/>	Se Sì, indicare:	Natalizumab	Controllo data senza blocco: sui trattamenti da 2 anni in poi ALERT sul rischio di PML
		Azatiopirina	Fare riferimento al RCP
		Methotrexate	Fare riferimento al RCP
		Mitoxantrone	Fare riferimento al RCP
		Ciclofosfamide	Fare riferimento al RCP
		Interferone beta	Fare riferimento al RCP
		Glatiramer acetato	Fare riferimento al RCP
		Fingolimod	Fare riferimento al RCP
		Dimetil fumarato	
		Terifunomide	
	Altro: specificare		
<input type="radio"/>	Data inizio	.././....	
<input type="radio"/>	Data fine	.././....	

O	Anticorpi anti- JCV al baseline	Positivo Negativo	
O	Anti-JCV index nel siero/plasma	...	prevedere possibilità di inserire un valore numerico compreso tra 0 e 4
O	Indicare il tipo di esame	Stratify JCV Dx Select (Gen 2) Stratify JCV (Gen 1) Altro: specificare	

O	Funzionalità epatica	Normale Compromessa	
E	Se compromessa, indicare il grado	Child Pugh A Child Pugh B Child Pugh C	blocco

E	Altri farmaci immunomodulanti o immunosoppressori in associazione	Si No	blocca
E	Gravi infezioni in atto	Si No	blocca
E	Presenza di tumori maligni in fase attiva diagnosticati ad eccezione del carcinoma cutaneo basocellulare	Si No	blocca
O	Presenza di edema maculare	Si No	
O	Conta e formula leucocitaria	Normale Patologica	Si prega di consultare RCP

Specificare:

O	Leucociti ($10^3/\mu\text{l}$)	...
O	Linfociti ($10^3/\mu\text{l}$)	...

Gli altri parametri da compilare SOLO se anomali:

O	Eosinofili ($10^3/\mu\text{l}$)	...
O	Monociti ($10^3/\mu\text{l}$)	...
O	Neutrofili ($10^3/\mu\text{l}$)	...
O	Globuli rossi ($10^6/\mu\text{l}$)	...
O	Piastrine ($10^3/\mu\text{l}$)	..
O	Emoglobina (g/dl)	..
O	MCV (fL)	..
O	Ematocrito (%)	..

E	Il paziente è stato informato sulla carta di allerta su Tysabri	Si No	blocca
---	---	----------	--------

Questa sezione si apre solo per il paziente Donna	<i>In caso di Donna non potenzialmente fertile (DNPF) indicare una delle condizioni sotto:</i>		Controlli di congruenza di sesso
	O	Età ≥ 50 anni e naturalmente amenorrea da un anno	Controlli di congruenza di età
	O	Insufficienza ovarica prematura confermata da un ginecologo	
	O	Precedente salpingo-ovariectomia bilaterale o isterectomia	
	O	Genotipo XY, sindrome di Turner, agenesia uterina	
<i>In caso di Donna potenzialmente fertile (DPF) indicare tutte e due le condizioni:</i>		Controlli di congruenza di sesso ed età	
E	Gravidanza in atto	Si No	blocca
E	Utilizzo di metodi contraccettivi efficaci?	Si No	blocca

O	Altre Terapie farmacologiche concomitanti sintomatiche correlate alla SM?	Si No	
O	Se sì indicare:	...	Testo libero

Formula
Rapporto (%) = EDSS attuale:EDSS ultima valutazione x 100
Variazione (%) = Rapporto % - 100

Richiesta Farmaco (RF)		
Una RF = 4 SETT		
<input type="radio"/>	Data RF	.././....
Controllo di congruenza sulle date: successive alla data fine trattamenti precedenti		
<p>Si deve valutare attentamente l'opportunità di proseguire il trattamento nei pazienti che dopo 6 mesi non dimostrano evidenze di benefici terapeutici (RCP 4.2). Inoltre l'uso di Tysabri è stato associato ad un aumentato rischio di PML, che può risultare fatale o provocare grave disabilità. A causa di questo aumentato rischio di PML, è necessario che specialista e paziente rivalutino i rischi e i benefici di Tysabri su base individuale. I fattori di rischio sono: presenza di anticorpi anti JCV; durata del trattamento, in particolare superati i 2 anni e uso di farmaci immunosoppressori antecedenti alla somministrazione di Tysabri. Nei pazienti che presentano tutti e tre i fattori di rischio, il trattamento con TYSABRI va proseguito solo nel caso in cui i benefici superino i rischi. Se si sospetta una PML, il trattamento deve essere sospeso fino a quando non sia stata esclusa la PML.</p>		
Per RF successive alla prima		
<input type="radio"/>	Il paziente presenta infezioni gravi opportunistiche o sospette?	Si No
		blocca
<input type="radio"/>	Si sono verificate reazioni nocive e non volute al medicinale?	Si No
		link RNFV
DPF	<input type="radio"/>	Gravidanza in atto
		Si No
		Interrompere il trattamento
<input type="radio"/>	Posologia (mg/4SETT)	300
		automatico
<input type="radio"/>	Dose tot (mg)	300
		Una confezione

Rivalutazione stato di malattia (RIV)		
RV obbligatoria ogni 6 mesi. Si prega di consultare RCP		
<input type="radio"/>	Data di rivalutazione	.././....
<input type="radio"/>	Data ultima RMN	.././....
		Obbligatoria ogni 12 mesi (basale) e poi ogni 6 mesi dal 24 ^{mo} mese in poi: soggetto a modifica sulla base della decisione CHMP
<input type="radio"/>	Stato del paziente	Vivo
		Deceduto
		Gravidanza
		Interruzione per decisione clinica
		Perso al follow up
		Compilare la scheda FT Solo per DPF: Interruzione. Si può inserire una RIV successiva per sbloccare Interruzione. Si può inserire una RV successiva per sbloccare Compilare la scheda FT
<input type="radio"/>	Se Gravidanza inserire la data presunta del parto	.././....
		Controllo di congruenza di data (successiva alla data di questa RV)
<input type="radio"/>	Si sono verificate reazioni nocive e non volute al medicinale?	Si No
		Link alla RNFV
<input type="radio"/>	Si sono verificate infezioni opportunistiche ad eccezione della PML durante il trattamento con natalizumab?	Si No
		blocco
<input type="radio"/>	Se sì, specificare:	...
<input type="radio"/>	Presenza di tumori maligni in fase attiva diagnosticati ad eccezione dei pazienti con carcinoma cutaneo basocellulare	Si No
		blocca
<input type="radio"/>	Se sì, specificare:	...
<input type="radio"/>	Diagnosi di PML?	Si No
		blocco
<input type="radio"/>	Se Si indicare la data	...
		controllo di data in confronto alla data RF precedente a questa RV
<input type="radio"/>	Se Si indicare se	Diagnosi clinica Diagnosi pre-clinica/radiologica
		controllo con la voce sotto 'Nessuno'
<input type="radio"/>	Sintomi iniziali di PML	Turbe cognitive
		Turbe del linguaggio
		Turbe del campo visivo
		Turbe del comportamento
		Turbe motorie
		Nessuno (diagnosi pre-clinica/ radiologica)
		Altro: specificare
		Questa sezione si apre a prescindere dalla risposta alla domanda sulla diagnosi di PML

E	L'ultima RMN è compatibile con diagnosi PML?	Si	blocco se la risposta alla diagnosi di PML è Si
		No	
O	Se Si descrivere	... Testa libero	

E	Anticorpi anti- JCV a questa RIV	Positivo	Alert sulla PML e bloccare solo se alla domanda di PML la risposta è stata si
		Negativo	
O	Anti-JCV index nel siero/plasma	...	prevedere possibilità di inserire un valore numerico compreso tra 0 e 4
O	Indicare il tipo di esame	Stratify JCV Dx Select (Gen 2)	
		Stratify JCV (Gen 1)	
		Altro: specificare	

O	Anticorpi anti-natalizumab	Positivo	Si prega di consultare RCP
		Negativo	
		Non eseguito	

Informazioni cliniche

E	Decorso	Recidivante remittente (RR)	blocco
		Secondariamente Progressiva (SP)	
O	Se SP, data inizio progressione	././....	controllo di data in confronto alla data RF1

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 nella EDSS. Un sintomo è parte di nuova ricaduta se inizia dopo almeno 30 gg dalla conclusione della ricaduta precedente.

O	Ricadute dall'ultimo controllo	Si	
		No	
O	Se si, indicare il numero di ricadute con esiti negli ultimi 12 mesi (vedi EDC)	...	valore ≥ 1
O	Se si, il paziente è stato trattato con steroidi (bolo di metilprednisolone) per la/e ricaduta/e	Si	
		No	
O	Se si, il recupero completo:	Si	
		No	

O	Numero lesioni in T2	..	Calcolo del delta (variazione in %) con lo stesso dato del EDC
		Non disponibile	
O	Numero di lesioni captante mezzo di contrasto	..	Calcolo del delta (variazione in %) con lo stesso dato del EDC
		Non disponibile	
O	Numero lesioni in T1 GD positivo	..	Calcolo del delta (variazione in %) con lo stesso dato del EDC
		Non disponibile	

O	EDSS a questa RV	0-9.5	Calcolo del delta (variazione in %) con lo stesso dato del EDC
---	------------------	-------	--

O	Conta e formula leucocitaria	Normale	Si prega di consultare RCP
		Patologica	
Specificare:			
O	Leucociti ($10^3/\mu\text{l}$)	...	
O	Linfociti ($10^3/\mu\text{l}$)	...	

Gli altri parametri da compilare solo se anomali:

O	Eosinofili ($10^3/\mu\text{l}$)	...
O	Monociti ($10^3/\mu\text{l}$)	...
O	Neutrofili ($10^3/\mu\text{l}$)	...
O	Globuli rossi ($10^6/\mu\text{l}$)	...
O	Piastrine ($10^3/\mu\text{l}$)	..
O	Emoglobina (g/dl)	..
O	MCV (fL)	..
O	Ematocrito (%)	..

E	Il paziente prosegue la terapia	Si	compilare scheda di FT
		No	

Follow up dopo l'interruzione in caso di Gravidanza: se l'interruzione è di un periodo minore di 6 mesi. In caso di interruzione per decisione clinica o gravidanza inclusa di un periodo superiore a 6 mesi la scheda di Follow up è la stessa della RV incluso la parte sulla gravidanza se fosse necessario.

Solo per DPF	Il paziente ha avuto gravidanze:	Si	
		No	
O	Se Sì, la gravidanza è stata portata a termine	Si	
		No	
	Se sì, indicare la data	.././....	Controllo di congruenza con la data di presunto parto: successiva
O	Terapie immunomodulanti o immunosoppressive dopo il trattamento con natalizumab (e dopo il termine della gravidanza)	Si	
		No	
O	Se si indicare i medicinali:	Natalizumab	Controllo data senza blocco: sui trattamenti da 2 anni in poi ALERT sul rischio di PML
		Azatiopirina	Fare riferimento al RCP
		Methotrexate	Fare riferimento al RCP
		Mitoxantrone	Fare riferimento al RCP
		Ciclofosfamide	Fare riferimento al RCP
		Interferone beta	Fare riferimento al RCP
		Glatiramer acetato	Fare riferimento al RCP
		Fingolimod	Fare riferimento al RCP
		Dimetil fumarato	
		Terifunomide	
	Altro: specificare		
O	Per ogni farmaco indicare la data inizio		
O	Per ogni farmaco indicare la data fine	.././....	
O	N° di RF inserite nel Registro fino alla sospensione di natalizumab (prima dell'interruzione)	...	valore inserito in automatico

Fine trattamento (FT)		
O	Data di FT	.././....
O	Motivo del FT	Inefficacia
		Eventi Avversi
		PML
		Mancato inizio terapia
		Mancata (o scarsa) adesione alla terapia
		Decisione del paziente
		Gravidanza
		Perso al follow up
		Positività agli anticorpi anti-JCV
		Positività agli anticorpi anti-natalizumab
	Decesso	

In caso di decesso, indicare		
O	Causa del decesso	Cause infettive
		Eventi avversi
		Reazioni da ipersensibilità
		Neoplasie
		Altro: specificare
O	Se la causa del decesso è Neoplasie indicare che tipo:	...
O	La causa di morte è correlata alla terapia con natalizumab?	Si
		No
O	Se la risposta alla riga sopra è No specificare altre cause	...
O	Data del decesso	.././....

4.2 Fingolimod

Approvato dall'AIFA nel novembre 2011 (i criteri di rimborsabilità sono riportati di seguito), il fingolimod è una terapia orale (dosaggio 0,5 mg/die) per la sclerosi multipla a ricadute e remissioni, che agisce come modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P), sequestrando le cellule della linea linfocitaria nei linfonodi, così da prevenirne l'ingresso nel sistema nervoso centrale, ma con un meccanismo specifico e rapidamente reversibile, che preserva l'immunità del paziente. Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre fino al 54% il tasso di ricaduta annualizzato, l'accumulo di nuove lesioni infiammatorie alla RM cerebrale, ma anche nel rallentare la perdita del volume cerebrale, offrendo oggi una valida alternativa terapeutica ai pazienti che non rispondano alle terapie di prima linea.

Il farmaco, tuttavia, presenta alcuni limiti di tollerabilità e sicurezza, caratterizzati da una maggiore incidenza di effetti collaterali quali cefalea, incremento degli enzimi epatici, infezioni delle vie respiratorie, e diarrea, ma in particolare dalla possibilità che si verifichi, dopo la prima assunzione, una transitoria bradicardia. Il rallentamento del ritmo cardiaco più spesso rimane asintomatico, ma talora può causare al paziente sintomi quali malessere, vertigine, dispnea, lipotimia, che necessitano del pronto intervento dello specialista ed in casi estremi della somministrazione di farmaci quali atropina e cardiotonici. La prima somministrazione del farmaco deve dunque avvenire in ambiente ospedaliero, sotto stretto monitoraggio ECGrafico da protrarsi per almeno sei ore, durante le quali il clinico provvederà a controllare ogni ora i valori di pressione arteriosa e lo stato generale del paziente. Tale rischio cardiologico giustifica l'utilizzo del farmaco come il linea di trattamento per la malattia.

Fingolimod è controindicato in

- pazienti con infarto del miocardio, angina pectoris instabile, ictus, attacco ischemico transitorio, insufficienza cardiaca scompensata (che richiede un trattamento ospedaliero) o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA) nei precedenti 6 mesi.
- pazienti con gravi aritmie cardiache che richiedono un trattamento con medicinali antiaritmici di classe Ia (es.: chinidina, procainamide, disopiramide) e classe III (bloccanti del canale del potassio, es.: amiodarone, sotalolo, ibutilide, dofetilide).
- pazienti con blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II o con blocco AV di terzo grado o con sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker.
- pazienti con un intervallo QTc basale ≥ 500 millisecondi.

Criteria di rimborsabilità AIFA per Fingolimod

Fingolimod è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti:

- pazienti 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. 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

- pazienti 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

Algoritmo di monitoraggio e gestione del paziente in terapia con Fingolimod

Check list e algoritmo per inizio terapia con Fingolimod

Prima di iniziare il trattamento

- Non somministrare fingolimod nei pazienti già in trattamento con farmaci antiaritmici di classe Ia (es: chinidina, procainamide, disopiramide) o di classe III (es: amiodarone, sotalolo)
- Eseguire un elettrocardiogramma (ECG) e misurare la pressione arteriosa
- Valutare che i benefici attesi superino i potenziali rischi nelle seguenti categorie di pazienti per i quali fingolimod non è raccomandato:
 - pazienti con bradiaritmia [inclusi i soggetti con blocco atrioventricolare (AV) di II grado tipo Mobitz 2 o di grado più elevato, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, storia di bradicardia sintomatica], patologie cardiovascolari significative (inclusi cardiopatia ischemica compresa angina pectoris, storia di infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, storia di arresto cardiaco), prolungamento significativo dell'intervallo QTc >470 msec (donne) o >450 msec (uomini), ipertensione non controllata, malattie cerebrovascolari, severa apnea notturna, storia di sincopi ricorrenti:
 - consultare un cardiologo per stabilire un adeguato monitoraggio all'inizio del trattamento;
 - si raccomanda di prolungare il monitoraggio almeno sino al mattino successivo.
 - pazienti in trattamento con beta-bloccanti, calcio-antagonisti (come verapamil, diltiazem, ivabradina) o altri medicinali che possono ridurre la frequenza cardiaca (come digossina, anticolinesterasici, pilocarpina), a causa dei potenziali effetti additivi:
 - consultare un cardiologo per valutare l'eventuale passaggio ad altri medicinali che non riducono la frequenza cardiaca (FC) prima di iniziare il trattamento

- qualora non fosse possibile il passaggio ad altri medicinali che non riducono la frequenza cardiaca, stabilire con il cardiologo un adeguato monitoraggio all'inizio del trattamento, che si raccomanda venga prolungato almeno sino al mattino successivo.
- Non somministrare fingolimod in concomitanza con terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive, a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario. Per lo stesso motivo, la decisione di somministrare in concomitanza trattamenti prolungati a base di corticosteroidi deve essere presa dopo attenta valutazione
- Avere a disposizione analisi recenti (effettuate cioè nei 6 mesi precedenti) dei livelli delle transaminasi epatiche e della bilirubina sierica
- Avere a disposizione un emocromo recente (effettuato cioè nei 6 mesi precedenti o dopo interruzione della terapia precedente), con formula leucocitaria
- Posticipare l'inizio del trattamento nei pazienti con un'infezione severa in atto fino alla sua risoluzione
- In assenza di storia di varicella confermata da un medico o di prove che attestino che sia stato effettuato un ciclo vaccinale completo contro la varicella, si raccomanda di sottoporre i pazienti al dosaggio degli anticorpi verso il virus varicella-zoster (VZV) prima di iniziare la terapia con fingolimod. Per i pazienti con titolo anticorpale negativo si raccomanda un ciclo vaccinale completo contro la varicella prima di iniziare il trattamento con fingolimod. L'inizio del trattamento con fingolimod deve essere posticipato di 1 mese per permettere alla vaccinazione di essere pienamente efficace
- Assicurarsi del risultato negativo del test di gravidanza
- Informare le donne in età fertile sul rischio teratogenico associato al trattamento con fingolimod e sull'importanza di evitare gravidanze durante il trattamento per almeno due mesi dopo la sua interruzione
- Raccomandare l'uso di misure contraccettive efficaci durante il trattamento con fingolimod e per almeno due mesi dopo la sua interruzione
- Sottoporre ad una valutazione oftalmologica completa i pazienti con storia di uveite o diabete mellito, a causa del maggior rischio di sviluppare edema maculare
- Avere a disposizione una risonanza magnetica basale (di norma effettuata entro tre mesi dall'inizio del trattamento) da usare come riferimento per escludere la presenza di lesioni indicative di PML
- Eseguire un controllo medico della cute per escludere la presenza di lesioni cutanee sospette
- Consegnare al paziente il Promemoria per il paziente

Per tutti i pazienti è necessario un periodo di monitoraggio di almeno 6 ore in una struttura ospedaliera o Centro Sclerosi Multipla come indicato nel seguente algoritmo.

Per i pazienti in cui fingolimod non è raccomandato si deve consultare un cardiologo per stabilire un adeguato monitoraggio, che si raccomanda venga prolungato almeno fino al mattino seguente.

L'intera procedura di monitoraggio deve essere ripetuta alla ripresa del trattamento qualora il trattamento sia stato sospeso per:

- uno o più giorni nelle prime due settimane di terapia
- più di 7 giorni nella terza e quarta settimana di terapia
- più di due settimane dopo un mese di terapia

Algoritmo di inizio trattamento

Monitoraggio durante il periodo di osservazione di almeno 6 ore

Prima della prima dose:

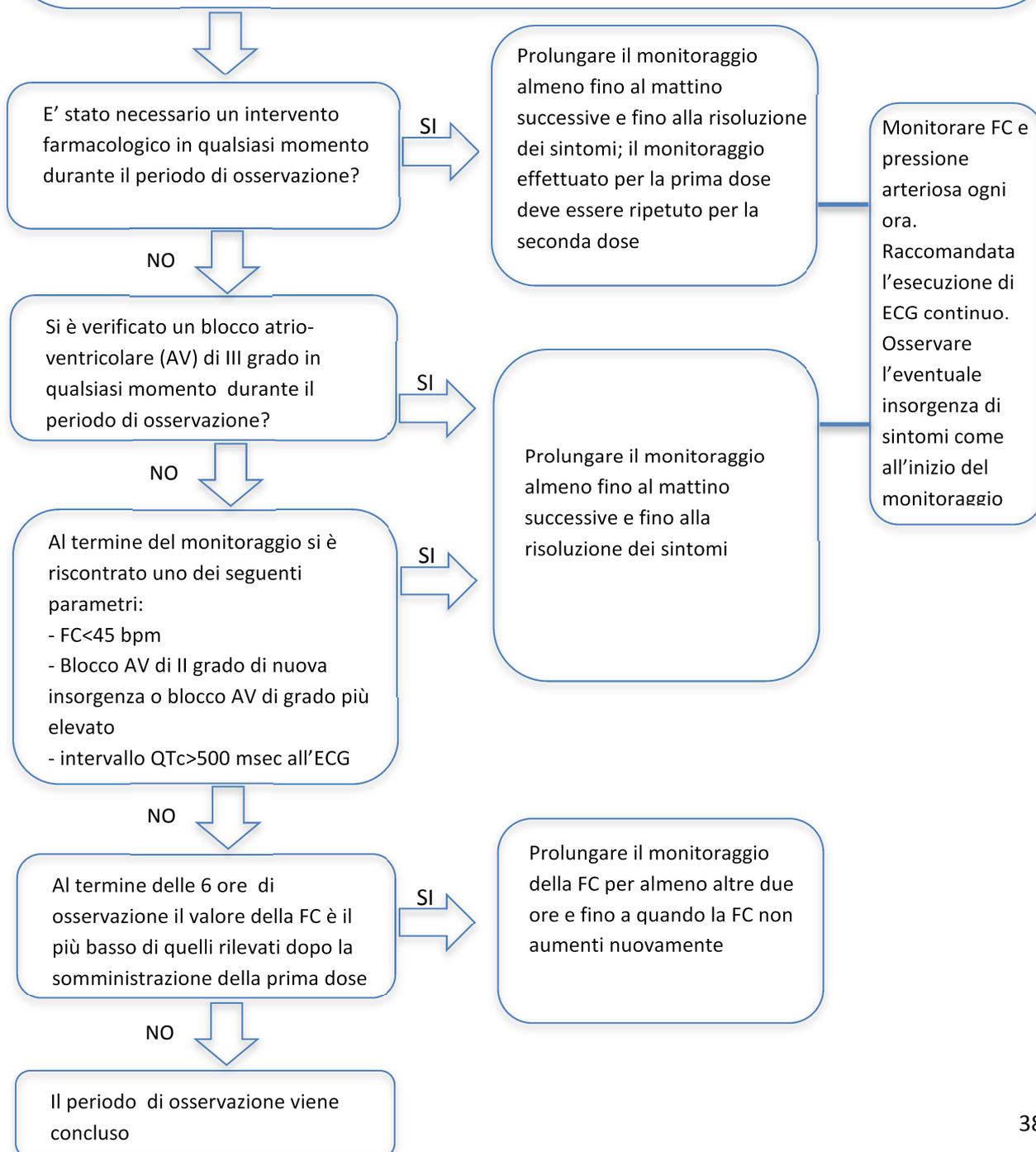
- eseguire un ECG a 12 derivazioni al basale e misurare la pressione arteriosa (PA)

Fino a 6 ore dopo la prima dose:

- monitorare per almeno 6 ore eventuali segni o sintomi di bradicardia, mediante controllo della frequenza cardiaca (FC) e dei valori pressori ad ogni ora. Se il paziente è sintomatico, continuare a monitorare fino a risoluzione.
Si raccomanda il monitoraggio elettrocardiografico continuo (in tempo reale) per tutte le 6 ore.

Al termine della sesta-ottava ora dopo la prima dose:

- eseguire un ECG a 12 derivazioni alla 6a ora: se, al termine della sesta ora, la FC raggiunge il valore minimo dopo la somministrazione della prima dose, prolungare il monitoraggio della FC almeno per altre 2 ore e fino a quando la FC non aumenti nuovamente.



Durante il trattamento

Durante il trattamento con Fingolimod è necessario uno stretto monitoraggio, correlato alla possibilità di insorgenza delle seguenti problematiche:

- Carcinoma basocellulare

Vi sono state segnalazioni di carcinoma basocellulare (BCC) in pazienti in trattamento con fingolimod. Le segnalazioni derivano sia dagli studi clinici sia dall'esperienza post-marketing.

- E' necessario pertanto sorvegliare la comparsa di lesioni cutanee e si raccomanda di eseguire un controllo medico della cute all'inizio del trattamento, dopo almeno un anno e successivamente almeno annualmente tenendo in considerazione il giudizio clinico. Il paziente deve rivolgersi ad un dermatologo in caso di lesioni sospette.
- I pazienti con tumori maligni in fase attiva diagnosticati (BCC incluso) non devono essere trattati con fingolimod.

- Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Durante il trattamento con fingolimod sono stati segnalati casi di PML. La PML è un'infezione opportunistica causata dal virus di John Cunningham (JCV), che può rivelarsi fatale o determinare grave disabilità. La PML si può verificare solo in presenza di un'infezione da JCV. Se si effettua il test per la ricerca del JCV, si deve considerare che l'influenza della linfopenia sull'accuratezza del test per gli anticorpi anti-JCV non è stata studiata in pazienti trattati con fingolimod. Si deve anche sottolineare che un test negativo per gli anticorpi anti-JCV non esclude la possibilità di una successiva infezione da JCV.

I medici devono prestare particolare attenzione al rischio di insorgenza di PML. Devono informare i pazienti e chi si prende cura di loro dei primi sintomi indicativi di PML ed istruirli a contattare il medico qualora tali sintomi si verificano.

- Prima di iniziare il trattamento con fingolimod deve essere disponibile una risonanza magnetica (RM) basale (di norma effettuata entro 3 mesi dall'inizio del trattamento) da usare come riferimento.
- Durante le RM di routine, i medici devono prestare particolare attenzione alle lesioni indicative di PML.
- In caso di sospetta PML, si deve eseguire immediatamente una RM con finalità diagnostiche e si deve interrompere il trattamento con fingolimod fino a quando la PML non sia stata esclusa.

- Altre infezioni da patogeni opportunisti, comprese le infezioni del sistema nervoso centrale (SNC)

Gli effetti immunosoppressivi di fingolimod possono aumentare il rischio di infezioni che interessano il SNC, comprese le infezioni opportunistiche come le infezioni virali (es. virus herpes simplex, virus varicella zoster), infezioni fungine (es. meningite criptococcica) o batteriche (es. micobatterio atipico).

In caso di infezione:

- Nei pazienti con severe infezioni in corso l'inizio del trattamento deve essere posticipato fino alla guarigione.
- Se in un paziente si sviluppa un'infezione grave si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento e valutare attentamente il rapporto beneficio-rischio prima di riprendere la terapia
- L'eliminazione di fingolimod dopo l'interruzione della terapia può richiedere fino a due mesi e pertanto si deve persistere con il controllo delle infezioni durante questo periodo

- Edema maculare

Eseguire un esame oftalmologico completo a 3-4 mesi dall'inizio del trattamento per identificare precocemente eventuali disturbi visivi dovuti ad edema maculare causato dal farmaco.

- Eseguire valutazioni oftalmologiche periodiche nei pazienti con storia di uveite o di diabete mellito
- Raccomandare ai pazienti di segnalare qualunque disturbo visivo durante il trattamento
- In caso di segnalazione, eseguire valutazione del fondo oculare, inclusa la macula, e interrompere il trattamento in caso di diagnosi di edema maculare.

- Linfopenia

- Prima dell'inizio del trattamento con fingolimod deve essere disponibile un emocromo completo recente (cioè effettuato nei 6 mesi precedenti o dopo l'interruzione della terapia precedente) per accertarsi che gli effetti sul sistema immunitario indotti dalla terapia precedente (es. citopenia) si siano risolti.
- Si raccomanda inoltre durante il trattamento di valutare l'emocromo periodicamente (ogni mese fino al terzo mese e poi ogni quattro) e in caso di insorgenza di segni di infezione
- in caso di insorgenza di linfopenia $<0,5 \times 10^9/L$ ($<500/mm^3$) i monitoraggi possono essere più ravvicinati
- Sospendere il trattamento se la conta linfocitaria assoluta si conferma $<200/mm^3$.

- Alterazioni della funzione epatica

- Controllare le transaminasi epatiche a 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento e in seguito periodicamente

- Ogni qualvolta si presentino sintomi o segni di disfunzione epatica, devono essere valutati i livelli degli enzimi epatici.
- Se le transaminasi epatiche raggiungono in controlli ripetuti valori superiori di oltre 5 volte il limite superiore di normalità, il trattamento deve essere sospeso fino a quando i valori delle transaminasi epatiche sono tornati nella normalità.
- Linfoma
Durante il trattamento con fingolimod sono stati segnalati casi di linfoma
- Durante il trattamento con fingolimod e fino a due mesi dopo l'interruzione:
 - Le vaccinazioni possono risultare meno efficaci
 - L'uso di vaccini vivi attenuati può determinare un rischio di infezioni e deve pertanto essere evitato
- Interrompere il trattamento in caso di gravidanza

Dopo l'interruzione del trattamento

- Sottoporre nuovamente i pazienti al monitoraggio di almeno 6 ore alla ripresa della terapia qualora il trattamento sia stato sospeso per:
 - 1 o più giorni durante le prime 2 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
- istruire i pazienti a segnalare la comparsa di segni e sintomi d'infezione fino a due mesi dopo l'interruzione del trattamento con fingolimod
- invitare le pazienti in età fertile ad utilizzare una contraccezione efficace fino a due mesi dopo l'interruzione del trattamento con fingolimod

Informazioni più dettagliate sul medicinale sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) che deve essere fornito insieme al materiale educativo.

Inoltre, nel sito <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/> si trovano gli ultimi stampati resi disponibili dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

La consulenza ai pazienti, un attento monitoraggio e la stretta osservanza di quanto riportato nel RCP e nel materiale educativo sono necessari per ridurre i rischi associati al medicinale.

Scheda AIFA Fingolimod

GILENYA (fingolimod) - SM

Classe di rimborsabilità A, PHT, Nota 65, centri di SM



1- Scheda Registrazione paziente (RP)	
E	Età
	≥18 e <65
Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)	

Link al RCP Gilenya

1)	<p><i>Gilenya è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti:</i></p> <p><i>- Pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento con almeno una terapia disease modifying (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per le eccezioni e le informazioni sui periodi di washout). 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. 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.</i></p>
----	---

Oppure,

2)	<p><i>Pazienti 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.</i></p>
----	--

E	Sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività	Si	
		No	blocca
O	Il paziente è stato sottoposto ad un trattamento di almeno 12 mesi con almeno una terapia disease modifying?	Si	Criterio 1
		No	Criterio 2

Per l'eleggibilità al trattamento con Gilenya ogni Criterio deve soddisfare TUTTI I requisiti (tutte risposte Si)

Criterio 1	E	Paziente non responder ad un ciclo terapeutico completo e adeguato (normalmente almeno un anno) con almeno una terapia disease modifying	Si	
			No	blocca
	E	Paziente con almeno una ricaduta negli ultimi 12 mesi e/o che presenta rispetto all'anno precedente un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi durante la terapia con almeno una terapia disease modifying	Si	
		No	blocca	
Criterio 2	E	Paziente con almeno 9 lesioni in T2 o almeno 1 lesione captante mezzo di contrasto	Si	
			No	blocca
	E	Paziente in fase rapidamente peggiorativa con 2 o più recidive disabilitanti in un anno precedente	Si	
		No	blocca	
Criterio 2	E	Paziente con almeno 1 lesione in T1 GD positiva o un incremento significativo del carico lesionale in T2 rispetto alla RMN precedente (effettuata di recente)	Si	
			No	blocca
	O	Paziente in terapia con natalizumab, sospeso per l'esistenza di alto rischio a sviluppare una PML (sempre che al momento dell'inizio della terapia con natalizumab esistessero i criteri per essere inserito ora con fingolimod)	Si	
		No		

Dati clinici		
<input type="radio"/>	Data di esordio della patologia	.././....
<input type="radio"/>	Data di diagnosi	.././....
<input type="radio"/>	Data ultima MRI (entro tre mesi dall'inizio del trattamento)	.././....
		Controlli di congruenza di data

EDSS	<input type="radio"/>	EDSS all'esordio della patologia	..	valori da 0-9,5. I valori accettabili devono essere solo quelli riportati giù. Inoltre controlli di congruenza di data
	<input type="radio"/>	Data EDSS all'esordio della patologia (anno)	...	
	<input type="radio"/>	EDSS all'ultima valutazione prima delle ricadute	..	
	<input type="radio"/>	Data EDSS all'ultima valutazione prima delle ricadute (anno)	Calcolo della variazione in % con lo stesso valore della scheda di RV
	<input type="radio"/>	EDSS attuale (prima di iniziare il trattamento con natalizumab)	..	
	<input type="radio"/>	Data EDSS attuale (giorno/mese/anno)	.././....	
	<input type="radio"/>	Δ % EDSS (attuale e all'ultima valutazione prima delle ricadute)	...	

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 nella EDSS. Un sintomo è parte di nuova ricaduta se inizia dopo almeno 30 gg dalla conclusione della ricaduta precedente.

Verifica congruenza valori	<input type="checkbox"/>	Numero di ricadute con esiti negli ultimi 12 mesi (secondo i criteri di Mc Donald)	...	Valore ≥0. Calcolo del delta alla scheda di RV
	<input type="checkbox"/>	Numero lesioni in T2	..	Calcolo del delta (variazione in %) alla scheda di RV
	<input type="checkbox"/>	Numero di lesioni captante mezzo di contrasto	...	Valore >0 se la riga sopra è <9. Calcolo del delta (variazione in %) alla scheda di RV
	<input type="checkbox"/>	Numero lesioni in T1 GD positivo	..	Calcolo del delta (variazione in %) alla scheda di RV
	<input type="checkbox"/>	Incremento del carico lesionale in T2 rispetto alla RMN precedente (effettuata di recente)	..	Se il valore della riga sopra è zero, questo campo deve avere un valore ≥1

<input type="radio"/>	Terapie precedenti immunomodulanti/ immunosoppressive precedenti alla terapia con fingolimod:	Si No	Controllo di congruenza se Eleggibilità è secondo Criterio 1
<input type="radio"/>	Se Sì, indicare:	Natalizumab	Controllo data fine con data Eleggibilità: devono passare 90 gg
		Dimetilfumarato	Il periodo di washout deve essere sufficiente a ripristinare un adeguato emocromo prima di iniziare il trattamento con Gilenya.
		Teriflunomide	Si raccomanda di eseguire una procedura di eliminazione accelerata, come descritto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di teriflunomide, o, in alternativa, il periodo di washout non deve essere inferiore ai 3,5 mesi.
		Azatiopirina	Controllo data fine con data Eleggibilità: devono passare 90 gg
		Interferone beta	
		Glatiramer acetato	
		Methotrexate	Controllo data fine con data Eleggibilità: devono passare 90 gg
		Mitoxantrone	Controllo data fine con data Eleggibilità: devono passare 180 gg
		Ciclofosfamide	Controllo data fine con data Eleggibilità: devono passare 180 gg
		Fingolimod	
	Altro		

O	Per ogni farmaco indicare la data inizio	.././....	Controllo di congruenza Eleggibilità è secondo criterio 1 (almeno un anno con almeno una terapia disease modifying)
O	Per ogni farmaco indicare la data fine	.././....	
O	Se altro, specificare il principio attivo	

O	Funzionalità epatica	Normale	blocco
		Compromessa	
E	Se compromessa, indicare il grado	Child Pugh A	
		Child Pugh B	
		Child Pugh C	

Terapie concomitanti

E	Assunzione di trattamenti antiaritmici di classe Ia (es. chinidina, disopiramide) o di classe III (es. amiodarone, sotalolo)	Si	blocca
		No	
O	Beta bloccanti?	Si	
		No	
O	Bloccanti del canale del calcio che possono ridurre la frequenza cardiaca (es. verapamile, diltiazem o ivabradina)?	Si	
		No	
O	Altre sostanze che possono ridurre la frequenza cardiaca (es. digossina, farmaci anticolinesterasici o pilocarpina)?	Si	
		No	

EDSS (combo)	
	0
	1
	1,5
	2
	2,5
	3
	3,5

E	Altri farmaci immunomodulanti o immunosoppressori in associazione	Si	blocca
		No	
E	Gravi infezioni in atto	Si	blocca
		No	
E	E' stato fatto il test per gli anticorpi IgG del virus varicella-zoster?	Si	blocca
		No	
E	Presenza di tumori maligni in fase attiva diagnosticati ad eccezione del carcinoma cutaneo basocellulare	Si	blocca
		No	
E	Presenza di edema maculare	Si	blocca
		No	
O	Conta e formula leucocitaria	Normale	Si prega di consultare RCP
		Patologica	

	4
	4,5
	5
	5,5
	6
	7,5
	8
	8,5
	9
	9,5

Specificare:

O	Leucociti ($10^3/\mu\text{l}$ o %)	...
O	Basofili ($10^3/\mu\text{l}$ o %)	...
O	Eosinofili ($10^3/\mu\text{l}$ o %)	...
O	Linfociti ($10^3/\mu\text{l}$ o %)	...
O	Monociti ($10^3/\mu\text{l}$ o %)	...
O	Neutrofili ($10^3/\mu\text{l}$ o %)	...

Condizioni cliniche

In questi pazienti il trattamento con Gilenya deve essere considerato solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali; prima di iniziare il trattamento si deve consultare un cardiologo e, se pertinente, si deve valutare il passaggio ad altri farmaci che non provochino diminuzione della frequenza cardiaca. Qualora si prendesse in considerazione il trattamento con Gilenya in questi pazienti, dovrà essere effettuato il monitoraggio almeno sino al mattino successivo.

O	Blocco atrio-ventricolare di secondo grado tipo Mobitz II o di grado superiore, sindrome del nodo del seno, o blocco seno-atriale?	Si
		No
O	Prolungamento significativo del tratto QT [QTc > 470msec (donne) o > 450msec (uomini)]?	Si
		No
O	Storia di bradicardia sintomatica o sincope ricorrente, nota cardiopatia ischemica, malattia cerebrovascolare, storia di infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, storia di arresto cardiaco, ipertensione non controllata, o grave apnea notturna?	Si
		No

E	Il paziente è stato informato sulla promemoria (reminder card) di Gilenya?	Si	blocca
		No	

Questa sezione si apre solo per il paziente Donna	In caso di Donna non potenzialmente fertile (DNPF) indicare una delle condizioni sotto:		Controlli di congruenza di sesso	
	O	Età ≥ 50 anni e naturalmente amenorrea da un anno	Si	Controlli di congruenza di età
			No	
	O	Insufficienza ovarica prematura confermata da un ginecologo	Si	
			No	
	O	Precedente salpingo-ovariectomia bilaterale o isterectomia	Si	
			No	
	O	Genotipo XY, sindrome di Turner, agenesia uterina	Si	
		No		
In caso di Donna potenzialmente fertile (DPF) indicare tutte e due le condizioni:		Controlli di congruenza di sesso ed età		
E	Gravidanza in atto	Si	blocca	
		No		
E	Utilizzo di metodi contraccettivi efficaci?	Si	blocca	
		No		

O	Altre Terapie farmacologiche concomitanti sintomatiche correlate alla SM?	Si	Testo fisso
		No	
	Se si indicare:	---	

Formula
Rapporto (%) = EDSS attuale:EDSS ultima valutazione x 100
Variazione (%) = Rapporto % - 100

Richiesta Farmaco (RF)

Una RF = 4 ST, 8ST o 12ST

O	Data RF	.././....	Controllo di congruenza sulle date: successive alla data fine trattamenti precedenti
---	---------	-----------	--

Per la prima RF

E	Il paziente e' stato sottoposto a monitoraggio ECG prima della prima RF?	Si	blocca
		No	
E	Il paziente verra' sottoposto a monitoraggio (compreso ECG) per le sei ore successive alla prima somministrazione?	Si	blocco
		No	
E	Il paziente verra' sottoposto a monitoraggio della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca ogni ora nelle prime 6 ore dopo la prima somministrazione?	Si	blocco
		No	

Per RF successive alla prima

E	Il paziente presenta infezioni gravi opportunistiche o sospette?	Si	blocca
		No	
O	Si sono verificate reazioni nocive e non volute al medicinale?	Si	link RNFV
		No	

DPF	E	Gravidanza in atto	Si	Interrompere il trattamento
			No	

O	Dose/die (mg)	0,5	automatico
		14 (una conf)	
		28 (due conf)	
O	Dose tot (mg)	42 (tre conf)	combo

Rivalutazione stato di malattia (RIV)

RV obbligatoria ogni 6 mesi

O	Data di rivalutazione	.././....	
O	Data ultima RMN	.././....	Successiva alla data del RMN scheda diagnosi
E	Stato del paziente	Vivo	
		Deceduto	Compilare la scheda FT
		Gravidanza	Solo per DPF: Interruzione. Si può inserire una RV successiva per sbloccare
		Interruzione per decisione clinica	Interruzione. Si può inserire una RV successiva per sbloccare
O	Se Gravidanza inserire la data presunta del parto	.././....	Controllo di congruenza di data (successiva alla data di questa RV)
O	Si sono verificate reazioni nocive e non volute al medicinale?	Si	Link alla RNFV
		No	
E	Si sono verificate infezioni opportunistiche?	Si	blocco
		Persistente	blocco
		No	
	Se si, specificare:	...	
E	Presenza di tumori maligni in fase attiva diagnosticati ad eccezione dei pazienti con carcinoma cutaneo basocellulare	Si	blocca
		No	
		Se si, specificare:	...
Informazioni cliniche			
E	Decorso	Recidivante remittente (RR)	blocco
		Secondariamente Progressiva (SP)	
O	Se SP, data inizio progressione	.././....	controllo di data in confronto alla data RF1

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 nella EDSS. Un sintomo è parte di nuova ricaduta se inizia dopo almeno 30 gg dalla conclusione della ricaduta precedente.

<input type="radio"/>	Ricadute dall'ultimo controllo	Si	
		No	
	Se sì, indicare il n° delle ricadute	...	valore ≥1
<input type="radio"/>	Se sì, il paziente è stato trattato con steroidi (bolo di metilprednisolone) per la/e ricaduta/e	Si	
		No	
<input type="radio"/>	Se sì, il recupero completo:	Si	
		No	
<input type="radio"/>	Numero lesioni in T2	..	Calcolo del delta (variazione in %) con lo stesso dato del EDC
<input type="radio"/>	Numero di lesioni captante mezzo di contrasto	..	Calcolo del delta (variazione in %) con lo stesso dato del EDC
<input type="radio"/>	Numero lesioni in T1 GD positivo	..	Calcolo del delta (variazione in %) con lo stesso dato del EDC
<input type="radio"/>	EDSS a questa RV	0-9.5	Calcolo del delta (variazione in %) con lo stesso dato del EDC

<input type="radio"/>	Conta e formula leucocitaria	Normale	Si prega di consultare RCP
		Patologica	

Specificare:

<input type="radio"/>	Leucociti ($10^3/\mu\text{l}$ o %)	...
<input type="radio"/>	Basofili ($10^3/\mu\text{l}$ o %)	...
<input type="radio"/>	Eosinofili ($10^3/\mu\text{l}$ o %)	...
<input type="radio"/>	Linfociti ($10^3/\mu\text{l}$ o %)	...
<input type="radio"/>	Monociti ($10^3/\mu\text{l}$ o %)	...
<input type="radio"/>	Neutrofili ($10^3/\mu\text{l}$ o %)	...

Terapie concomitanti

<input type="radio"/>	Assunzione di trattamenti antiaritmici di classe Ia (es. chinidina, disopiramide) o di classe III (es. amiodarone, sotalolo)	Si	blocca
		No	
<input type="radio"/>	Beta bloccanti?	Si	
		No	
<input type="radio"/>	Bloccanti del canale del calcio che possono ridurre la frequenza cardiaca (es. verapamil, diltiazem o ivabradina)?	Si	
		No	
<input type="radio"/>	Altre sostanze che possono ridurre la frequenza cardiaca (es. digossina, farmaci anticolinesterasici o pilocarpina)?	Si	
		No	

Esito monitoraggio ECG dopo RF1 (conferma dell'esito dopo la prima somministrazione)			
O	Dopo le 6 ore di osservazione dopo la somministrazione della prima dose si è osservata una diminuzione della frequenza cardiaca?	Si	questa sezione compare solo alla RIV1
		No	
O	Il monitoraggio è stato prolungato di almeno 2 ore e fino a quando la frequenza cardiaca è aumentata?	Si	
		No	
O	Alla fine del monitoraggio dopo la prima dose c'è stata comparsa in qualsiasi momento durante il periodo di monitoraggio di un blocco atrio-ventricolare di terzo grado di nuova insorgenza?	Si	
		No	
O	Presenza, alla fine del periodo di monitoraggio dopo la prima dose, di frequenza cardiaca inferiore ai 45 battiti/min?	Si	
		No	
O	Presenza, alla fine del periodo di monitoraggio dopo la prima dose, di intervallo QTc \geq 500 msec?	Si	
		No	
O	Presenza, alla fine del periodo di monitoraggio dopo la prima dose, di blocco atrio-ventricolare di secondo grado tipo Mobitz I (Wenckebach) di nuova insorgenza e persistente o blocco atrioventricolare di grado superiore?	Si	
		No	
E	Il paziente è stato sottoposto a visita oftalmologica	Si	blocco
		No	
E	Esito	Normale	blocco
		Edema maculare	
		Altro	
Se altro, specificare		...	
E	Il paziente prosegue la terapia	Si	compilare scheda di FT
		No	

Follow up dopo l'interruzione in caso di Gravidanza: se l'interruzione è di un periodo minore di 6 mesi. In caso di interruzione per decisione clinica o gravidanza inclusa di un periodo superiore a 6 mesi la scheda di Follow up è la stessa della RV incluso la parte sulla gravidanza se fosse necessario.				
Solo per DPF				
	Il paziente ha avuto gravidanze:	Si	Controllo di congruenza con la data di presunto parto: successiva	
		No		
O	Se Sì, la gravidanza è stata portata a termine	Si		
		No		
	Se sì, indicare la data	.././....		
O	Terapie immunomodulanti o immunosoppressive dopo il trattamento con fingolimod (e dopo il termine della gravidanza)	Si		
		No		
E	Se si indicare i medicinali:	Natalizumab		Controllo data fine con data RIV: devono passare 90 gg
		Azatiopirina		Controllo data fine con data RIV: devono passare 90 gg
		Interferone beta		
		Glatiramer acetato		
		Methotrexate		Controllo data fine con data RIV: devono passare 90 gg
		Mitoxantrone	Controllo data fine con data RIV: devono passare 180 gg	
		Ciclofosfamide	Controllo data fine con data RIV: devono passare 180 gg	
		Fingolimod		
	Altro			
O	Per ogni farmaco indicare la data inizio	.././....	Controllo di congruenza: deve essere successiva all'ultima RF inserito prima dell'interruzione	
O	Per ogni farmaco indicare la data fine	.././....		
O	Se altro, specificare il principio attivo		
O	N° di RF inserite nel Registro fino alla sospensione di fingolimod (prima dell'interruzione)	...	valore inserito in automatico	

Fine trattamento (FT)		
<input type="radio"/>	Data di FT	.././....
<input type="radio"/>	Motivo del FT	Inefficacia
		Eventi Avversi
		Mancato inizio terapia
		Mancata (o scarsa) adesione alla terapia
		Gravidanza
		Perso al follow up
		Decesso
<i>In caso di decesso, indicare</i>		
<input type="radio"/>	Causa del decesso	Cause infettive
		Eventi avversi
		Reazioni da ipersensibilità
		Neoplasie
<i>Altro</i>		
<input type="radio"/>	<i>Se la causa del decesso è Neoplasie indicare che tipo:</i>	...
<input type="radio"/>	La causa di morte è correlata alla terapia con fingolimod?	Si No
<input type="radio"/>	<i>Se la risposta alla riga sopra è No specificare altre cause</i>	...
<input type="radio"/>	Data del decesso	.././....

Link RNFV

4.3 Alemtuzumab

Approvato dall'AIFA nell'aprile 2015 (i criteri di rimborsabilità sono riportati di seguito), è un anticorpo monoclonale che riconosce la molecola CD52, espressa sulla membrana cellulare dei linfociti T e B, dei monociti/macrofagi e dei neutrofili. Tale anticorpo (della sottoclasse IgG1) attiva la lisi cellulare mediata sia dal complemento sia dalle cellule ad azione citotossica (macrofagi, NK e T8) provocando così una marcata e persistente deplezione linfocitaria e, quindi, una soppressione del sistema immunitario. Tale farmaco viene somministrato per 5 giorni consecutivi il primo anno di terapia e per 3 giorni consecutivi il secondo anno. L'azione è prolungata e nella maggioranza dei pazienti si assiste ad una stabilizzazione della malattia anche per diversi anni. Gli ultimi studi riportano un 50% di pazienti stabili a 7 anni dal secondo ciclo di trattamento. La somministrazione del farmaco richiede una durata di infusione compresa fra le 4 e le 8 ore, necessità di premedicazioni con terapia endovenosa, monitoraggio orario dei parametri vitali, osservazione per almeno 2 ore dal termine dell'infusione.

Per la complessità e la molteplicità delle azioni richieste, il trattamento deve avvenire in regime di ricovero ospedaliero.

Gli effetti collaterali possibili (20%) nel periodo di infusione del farmaco comprendono: rash cutaneo, febbre, cefalea ed infezioni del tratto respiratorio

Gli effetti collaterali del farmaco nel medio lungo termine sono legati all'induzione di un'autoimmunità e comprendono: tiroidite autoimmune (30%), porpora trombotica trombocitopenia (1%), glomerulonefrite (<0.3%). E' quindi necessario un monitoraggio mensile degli esami ematici fino a 4 anni dopo l'ultimo ciclo, con studio di funzione tiroidea, renale ed emocromo con conta piastrinica.

Criteria di rimborsabilità AIFA per Alemtuzumab

- Pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con interferone-beta o glatiramer acetato. 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 interferone beta o glatiramer acetato. 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. 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

- Pazienti 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.

Algoritmo di monitoraggio e gestione del paziente in terapia con Alemtuzumab

Il trattamento con Alemtuzumab deve essere iniziato e supervisionato da un neurologo con esperienza nel trattamento di pazienti con Sclerosi Multipla. Devono essere disponibili specialisti ed attrezzature per la diagnosi e la gestione tempestiva delle reazioni avverse più frequenti, in particolare malattie autoimmuni ed infezioni.

Viene somministrato alla posologia di 12 mg al giorno, mediante infusione endovenosa, per due cicli di trattamento.

Ciclo iniziale di trattamento: 12mg al giorno per 5 giorni consecutivi (dose totale di 60mg)

Secondo ciclo di trattamento: 12 mg al giorno per 3 giorni consecutivi (dose totale 36mg) somministrata 12 mesi dopo il primo ciclo di trattamento.

Prima del trattamento, i pazienti devono essere informati riguardo ai rischi e ai benefici nonché della necessità di intraprendere un follow-up di 48 mesi dopo l'ultima infusione di Alemtuzumab. I pazienti devono essere valutati per individuare eventuali infezioni attive o latenti (compresa la tubercolosi), nel qual caso la terapia deve essere ritardata fino a quando l'infezione non è completamente controllata.

Alemtuzumab è controindicato nei pazienti con HIV e nelle donne che presentino positività al PAP test per HPV ad alto rischio o citologia cervicale anormale (a meno di normalizzazione dell'esame dopo trattamento specifico); particolare attenzione va posta nei confronti di pazienti che risultino positivi ad HBV e HCV. E' necessario che il paziente abbia una sierologia per VZV con titolo protettivo (in caso di negatività o titolo non protettivo è necessario eseguire vaccinazione prima dell'inizio del trattamento).

Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti abbiano completato il ciclo di immunizzazione almeno 6 settimane prima del trattamento con alemtuzumab o almeno 4 mesi dopo la fine del ciclo.

Effetti collaterali

Gli **effetti collaterali del farmaco** possono essere suddivisi in:

- Reazioni associate all'infusione
- Effetti collaterali a lungo termine.

Reazioni associate all'infusione: sono state definite come qualsiasi evento avverso verificatosi durante o entro 24 ore dall'infusione di Alemtuzumab. I più comuni sono:

- Cefalea
- Rossore
- Nausea
- Orticaria
- Eruzione cutanea o eritema
- Prurito
- Piressia
- Affaticamento
- Insonnia
- Capogiro
- Tachicardia
- Ipotensione
- Dispnea, fastidio al torace
- Brividi
- Dolore
- Edema periferico.

Effetti collaterali a lungo termine: il trattamento può determinare la formazione di autoanticorpi ed un aumento del rischio di malattie autoimmuni, compresi:

- Porpora trombocitopenica idiopatica, i cui sintomi sono facili contusioni, petecchie, sanguinamenti muco cutanei spontanei (epistassi o emottisi), ciclo mestruale irregolare o più abbondante del normale (rischio 1:100).

- Nefropatia, compresa la Malattia da anticorpi antimembrana basale glomerulare, i cui sintomi sono un aumento di creatinina sierica, ematuria e/o proteinuria. Può causare insufficienza renale che necessita di dialisi e/trapianto se non trattata rapidamente (rischio 0,3:100).
- Patologie della tiroide, che includono ipertiroidismo ed ipotiroidismo (rischio 30:100).
- Citopenie autoimmuni sospette quali neutropenia, anemia emolitica e pancitopenia.

Screening diagnostico-strumentale pretrattamento

Al momento della prescrizione del farmaco, il paziente esegue screening per Varicella e tampone vaginale per Papilloma Virus.

Sette-quindici giorni prima dell'infusione, il paziente esegue gli esami di preparazione (tempo 0) che comprendono: emocromo e formula, indici di funzionalità epatica, renale e tiroidea completa, tipizzazione linfocitaria, screening per epatite B e C ed HIV, esame delle urine, test di gravidanza, Quantiferon ed ECG. Prima del trattamento, i pazienti devono essere informati riguardo ai rischi e benefici, nonché della necessità di intraprendere un follow-up di 48 mesi dopo l'ultima infusione di Alemtuzumab, al fine di ridurre il rischio di eventi autoimmuni associati all'infusione.

Alle pazienti in età fertile deve essere consigliata una contraccezione efficace durante il trattamento e nei 4 mesi successivi.

Il paziente riceve:

- **Scheda di allerta**, contenente tutte le informazioni relative al farmaco ed al follow-up, agli effetti indesiderati più frequenti, il nome del neurologo e dell'infermiere di Sclerosi Multipla di riferimento, i relativi numeri telefonici; va compilata e firmata dal paziente
- **Guida per il paziente**, informazioni importanti per i pazienti che iniziano il trattamento

Emergenza e urgenza in corso di trattamento

Durante il trattamento con Alemtuzumab, il paziente viene monitorato attentamente per quanto riguarda l'insorgenza di reazioni allergiche. In caso di reazione da ipersensibilità, l'infusione deve essere interrotta immediatamente, mantenendo l'accesso venoso per un eventuale trattamento di emergenza ed apporto di liquidi.

I pazienti devono essere monitorati durante l'infusione e per due ore dopo la fine della stessa, in modo da poter rilevare eventuali segni e sintomi di reazioni da ipersensibilità.

Le reazioni vengono trattate in base alla gravità.

Pre-trattamento del paziente

A domicilio, il giorno precedente al trattamento, il paziente dovrà assumere trattamento di prevenzione per eventuali reazioni allergiche (anti-istaminici, steroidi), eventuali analgesici/antipiretici. Avvio della profilassi antivirale che andrà proseguita per 5 settimane (Aciclovir 200 mg 1 cp x 2).

Immediatamente prima della somministrazione di Alemtuzumab i pazienti vengono pretrattati:

- Nei primi tre giorni, con metilprednisolone 1gr ev, anti-istaminici, paracetamolo, FANS al bisogno
- Nei due giorni successivi, anti-istaminici, paracetamolo, FANS al bisogno.

Monitoraggio in corso di infusione

L'infusione viene preceduta dalla misurazione dei parametri PA, FC, temperatura corporea.

Dopo il pretrattamento, l'infusione deve avere una durata compresa tra le 4 e le 8 ore; la velocità andrà modulata in base alla tollerabilità del farmaco.

Ogni 60 minuti dall'inizio della terapia, vengono monitorati i parametri PA, FC, SatO₂, TC.

Il termine dell'infusione viene registrato, e la misurazione dei parametri prosegue per due ore.

Al termine, il paziente viene valutato clinicamente prima della dimissione a domicilio.

Follow-up

Il paziente deve essere istruito a:

1. Eseguire mensilmente, fino a 48 mesi dall'ultima infusione, emocromo con formula leucocitaria, creatinina, esame urine
2. Eseguire ogni tre mesi, fino a 48 mesi dall'ultima infusione, TSH
3. Eseguire ogni sei mesi, fino a 48 mesi dall'ultima infusione, ricerca anticorpi stimolanti il recettore del TSH
4. Eseguire annualmente tampone vaginale per HPV
5. Automonitorarsi per rilevare segni e sintomi di eventi autoimmuni gravi sopra descritti;
6. Contattare il centro in caso di segni e sintomi non chiari o riconducibili ai noti effetti collaterali.

Scheda AIFA Alemtuzumab

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	LEMTRADA (alemtuzumab) SM	
O	Campo obbligatorio		
LEMTRADA è indicato per i pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia attiva definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica.			
1- Scheda Registrazione paziente (RP)			
E	Età	≥18	
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)			
1)	Pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con interferone-beta o glatiramer acetato. 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 interferone beta o glatiramer acetato. 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. 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.		Scheda unica di SM
OPPURE			
2)	Pazienti 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		
E	Sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività	Si No	blocca
O	Il paziente è stato sottoposto ad un trattamento di almeno 12 mesi con interferone beta?	Si No	Criterio 1 Criterio 2
O	Il paziente è stato sottoposto ad un trattamento di almeno 12 mesi con glatiramer acetato?	Si No	Criterio 1 Criterio 2
Per l'eleggibilità al trattamento con Lemtrada ogni Criterio deve soddisfare TUTTI I requisiti (tutte risposte Si)			
E	Paziente non responder ad un ciclo terapeutico completo e adeguato (normalmente almeno un anno) con interferone beta o glatiramer acetato	Si No (blocco)	Criterio 1
E	Paziente con almeno una ricaduta negli ultimi 12 mesi e/o che presenta rispetto all'anno precedente un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi durante la terapia con interferone beta o glatiramer acetato	Si No (blocco)	
E	Paziente con almeno 9 lesioni in T2 o almeno 1 lesione captante mezzo di contrasto	Si No (blocco)	
E	Paziente in fase rapidamente peggiorativa con 2 o più recidive disabilitanti in un anno precedente	Si No (blocca)	Criterio 2
E	Paziente con almeno 1 lesioni in T1 GD positivo o un incremento significativo delle aree in T2 rispetto alla RMN precedente (effettuata di recente)	Si No (blocca)	
O	Paziente in terapia con natalizumab, sospeso per l'esistenza di alto rischio a sviluppare una PML (sempre che al momento dell'inizio della terapia con natalizumab esistessero i criteri per essere inserito ora con alemtuzumab)	Si No	
E	Forma progressiva di SM	Si No	blocca
Dati clinici			
O	Data di esordio della patologia	.././....	Controlli di congruenza di data
O	Data di diagnosi	.././....	
O	Data ultima MRI (entro tre mesi dall'inizio del trattamento)	.././....	
O	EDSS all'esordio della patologia	..	valori da 0-9,5. I valori accettabili devono essere solo quelli riportati giù. Inoltre controlli di congruenza di data
O	Data EDSS all'esordio della patologia (anno)	..	
O	EDSS all'ultima valutazione prima dell'ultima ricaduta	..	
O	Data EDSS all'ultima valutazione prima dell'ultima ricaduta (anno)	..	
O	EDSS attuale (prima di iniziare il trattamento con alemtuzumab)	..	
O	Data EDSS attuale (giorno/mese/anno)	.././....	Calcolo della variazione in % con lo stesso valore della scheda di RV
O	Δ % EDSS (attuale e all'ultima valutazione prima delle ricadute)	...	in automatico vedi formula giù in fondo alla scheda



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 nella EDSS. Un sintomo è parte di nuova ricaduta se inizia dopo almeno 30 gg dalla conclusione della ricaduta precedente.

E	Numero di ricadute con esiti negli ultimi 12 mesi (secondo i criteri di Mc Donald)	...	Valore ≥ 0 . Calcolo del delta alla scheda di RV
E	Numero lesioni in T2	...	Calcolo del delta (variazione in %) alla scheda di RV
E	Numero di lesioni captante mezzo di contrasto	...	Valore >0 se la riga sopra è <9 . Calcolo del delta (variazione in %) alla scheda di RV
E	Numero lesioni in T1 GD positivo	...	Calcolo del delta (variazione in %) alla scheda di RV
E	Incremento del carico lesionale in T2 rispetto alla RMN precedente (effettuata di recente)	...	Se il valore della riga sopra è zero, questo campo deve avere un valore ≥ 1
O	Anticorpi anti- JCV al baseline	Positivo Negativo Non valutato	
O	Indicare il tipo di esame	Stratify JCV Dx Select (Gen 2) Stratify JCV (Gen 1) Altro	
O	Se altro specificare:	...	
<i>Terapie precedenti</i>			
O	Terapie immunomodulanti/ immunosoppressive precedenti alla terapia con alemtuzumab:	Sì No	Controllo di congruenza se Eleggibilità è secondo Criterio 1. Quindi no controllo sulle date per il Criterio 2.

E	Se sì, indicare (scelta multipla):	Natalizumab	Controllo data fine con data eleggibilità. Devono passare almeno 90 giorni altrimenti blocco: vedi sotto per il Criterio 1
		Azatioprina	Controllo data fine con data eleggibilità. Devono passare almeno 90 giorni altrimenti blocco: vedi sotto per il Criterio 1
		Interferone beta	Controllo di congruenza se Eleggibilità è secondo Criterio 1 (almeno 1 anno) Controllo data fine con data Eleggibilità: devono passare 28 gg altrimenti blocco: vedi sotto per il Criterio 1
		Glatiramer acetato	Controllo di congruenza se Eleggibilità è secondo Criterio 1 (almeno 1 anno) Controllo data fine con data Eleggibilità: devono passare 28 gg altrimenti blocco: vedi sotto per il Criterio 1
		Methotrexate	Controllo data fine con data eleggibilità. Devono passare almeno 90 giorni altrimenti blocco: vedi sotto per il Criterio 1
		Mitoxantrone	Controllo data fine con data eleggibilità. Devono passare almeno 180 giorni altrimenti blocco: vedi sotto per il Criterio 1
		Ciclofosfamide	Controllo data fine con data eleggibilità. Devono passare almeno 180 giorni altrimenti blocco: vedi sotto per il Criterio 1
		Fingolimod	Controllo data fine con data eleggibilità. Devono passare almeno 42 giorni altrimenti blocco: vedi sotto per il Criterio 1
		Teriflunomide	Controllo data fine con data eleggibilità. Devono passare almeno 3,5 mesi oppure procedura di eliminazione accelerata. Altrimenti blocco: vedi sotto per il Criterio 1
		Dimetilfumarato	

O	Per ogni farmaco indicare la data inizio	.././....	
O	Per ogni farmaco indicare la data di fine	.././....	
O	Solo per Teriflunomide e solo se sono passati meno di 3,5 mesi indicare se è stata effettuata procedura di eliminazione accelerata	Si No	blocco
<i>In caso di paziente eleggibile per il Criterio 1 ma con date al di fuori del range indicato sopra specificare che:</i>			
E	Il paziente presenta normalizzazione della conta e tipizzazione linfocitaria?	Si No	Il Si annulla il blocco che si basa sul controllo delle date delle terapie precedenti indicate sopra. blocca
<i>Terapie concomitanti</i>			
E	Altri farmaci antineoplastici o immunosoppressori in associazione	Si No	blocco con alert: è consentito l'uso di Solumedrol ev a brevi cicli in caso di ricaduta clinica.
O	Funzionalità epatica	Normale Compromessa	
O	Se compromessa, indicare il grado	Child Pugh A Child Pugh B Child Pugh C	
Lemtrada non è stato studiato nei pazienti con insufficienza epatica			
E	Infezione da virus HIV	Si No	blocca
O	Infezione in atto	Si No	alert. I medici devono considerare la possibilità di rimandare l'inizio della somministrazione di LEMTRADA nei pazienti con infezione attiva fino a quando l'infezione risulterà totalmente controllata.
E	E' stata eseguita una valutazione per individuare un'eventuale infezione tubercolare attiva o inattiva ("latente") prima dell'avvio	Si No	blocca
O	TBC attiva o TBC latente a meno che sia stata completata una terapia anti TBC efficace	Si No	alert
Questa categoria di pazienti è stata esclusa dagli studi clinici controllati. La tubercolosi attiva e latente è stata segnalata nello 0.3% dei pazienti trattati con Lemtrada, molto spesso in regioni endemiche			

E	In caso di anamnesi negativa per pregressa infezione o vaccinazione per varicella, è stato fatto il test per gli anticorpi del virus varicella-zoster?	Si No	blocca
O	In caso di negatività degli Ab per il virus della varicella-zoster, è stata effettuata la vaccinazione? (l'inizio del trattamento con LEMTRADA deve essere posticipato di 6 settimane dopo la vaccinazione)	Si No	
E	E' stata iniziata profilassi con un agente orale anti-herpes dal primo giorno di trattamento con LEMTRADA, da continuarsi per almeno 1 mese dopo ogni ciclo di trattamento?	Si No	blocca
Si consiglia di pre-trattare i pazienti con corticosteroidi immediatamente prima della somministrazione di LEMTRADA in ciascuno dei primi 3 giorni di ogni ciclo di trattamento. Negli studi clinici i pazienti erano pretrattati con 1.000 mg di metilprednisolone per i primi 3 giorni di ogni ciclo di trattamento con LEMTRADA. In aggiunta, si può anche considerare il pretrattamento con antistaminici e/o antipiretici prima della somministrazione di LEMTRADA.			testo fisso
O	Infezione da HCV	Si No	alert
O	Infezione da HBV passata o presente (positività sierologica per HBV)	Si No	alert
È necessario prendere in considerazione lo screening dei pazienti ad alto rischio di infezione da HBV e/o da HCV prima di iniziare il trattamento con LEMTRADA; è inoltre necessario prestare attenzione nel somministrare LEMTRADA ai pazienti identificati come portatori di HBV e/o di HCV, poiché questi possono essere a rischio di danno irreversibile al fegato correlato a una potenziale riattivazione del virus come conseguenza del loro stato preesistente.			
E	Esecuzione screening HPV (da ripetere annualmente)	Si No	blocca solo per le donne
O	Risultato test	...	
O	Data esecuzione	.././....	
Positività HPV ad alto rischio o citologia cervicale anormale ad eccezione di cellule squamose anormali di incerto significato (ASCUS): il paziente può essere eleggibile dopo risoluzione della condizione (es negatività test HPV al follow up o anomalia cervicale efficacemente trattata)			Testo fisso

O	Neoplasie maligne in anamnesi o in atto ad eccezione del carcinoma cutaneo basocellulare	Si	<i>alert. Come con altre terapie immunomodulanti, è necessario prestare cautela quando si inizia la terapia con LEMTRADA in pazienti con malignità preesistente e/o in corso. Attualmente non è noto se l'uso di alemtuzumab comporti un maggior rischio di sviluppare tumori maligni della tiroide, perché l'autoimmunità tiroidea stessa può essere un fattore di rischio per tumori maligni della tiroide.</i>
		No	
O	Conta piastrinica confermata al di sotto del limite inferiore della norma del laboratorio prima dell'inizio della terapia o precedentemente documentata <100.000/microL nell'anno precedente in un campione senza aggregazione piastrinica	Si	<i>alert</i>
		No	
Questa categoria di pazienti è stata esclusa dagli studi clinici. In questi studi, eventi gravi di porpora trombocitopenica idiopatica in circa l'1% dei pazienti trattati			
O	Emocromo completo con formula leucocitaria e conta piastrinica prima dell'inizio del trattamento: (da effettuarsi successivamente ad intervalli mensili, fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione di alemtuzumab)	Normale	
		Patologico	
Specificare			
O	Hb (g/dl)	...	
O	Globuli rossi (/µl)	...	
O	Ematocrito (%)	...	
O	MCV (fl)	...	
O	Leucociti (10 ³ /µl o %)	...	
O	Basofili (10 ³ /µl o %)	...	
O	Eosinofili (10 ³ /µl o %)	...	
O	Linfociti (10 ³ /µl o %)	...	
O	Monociti (10 ³ /µl o %)	...	
O	Neutrofilii (10 ³ /µl o %)	...	
O	Piastrine (/mm ³)	...	
O	Data esame	.../.../...	

O	Creatininemia prima dell'inizio del trattamento (da effettuarsi successivamente ad intervalli mensili, fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione di alemtuzumab)	Normale	
		Patologico	
O	Data dell'esame	...	
O	Specificare valore (mg/dl)	...	
Lemtrada non è stato studiato nei pazienti con insufficienza renale			
O	Esame urine ed esame del sedimento urinario al microscopio prima dell'inizio del trattamento (da effettuarsi successivamente ad intervalli mensili, fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione di alemtuzumab)	Normale	
		Patologico	
O	Se patologico specificare	Parametri chimici	pH
		Esame microscopico del sedimento	Proteine
			Glucosio
			Corpi chetonici
			Nitriti
			Sangue
			Bilirubina
			Urobilinogeno
			Altro, specificare
			Cellule
			Cristalli
			Batteri
			Altro, specificare
O	Data dell'esame	...	

O	Test di funzionalità tiroidea prima dell'inizio del trattamento (da effettuarsi successivamente ogni 3 mesi, fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione di alemtuzumab)	Normale	
O	Data dell'esame	Patologico	.././....
O	Specificare valori (scelta multipla)	TSH (microUI/ml)	..
		FT3 (ng/dl)	..
		FT4 (ng/dl)	..

E	Presenza di Ab stimolanti il recettore del TSH al di sopra del limite inferiore della norma	Si	blocca
		No	
E	Il paziente è stato informato sulla carta di allerta e sulla guida per il paziente di Lemtrada?	Si	
		No	blocca
E	Il paziente è disposto ad eseguire il follow-up di sicurezza previsto dall'RCP fino a 48 mesi dall'ultima infusione?	Si	
		No	blocca

Nelle seguenti categorie di pazienti: 1) precedenti patologie autoimmuni diverse dalla SM; 2) creatinemia >1,5 xULN; 3) patologie tiroidee in atto o in anamnesi somministrare Lemtrada solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

E	Il paziente presenta (scelta multipla):	Precedenti patologie autoimmuni diverse dalla SM	
		Creatinemia >1,5 x ULN	blocca
		Patologie tiroidee in atto o in anamnesi	
O	E' disponibile una rete di specialisti cui inviare urgentemente il paziente nel caso sviluppi patologie tiroidee, porpora trombocitopenica idiopatica o malattia anti membrana basale glomerulare	Si	
		No	blocca. Attenzione: sui centri di sclerosi multipla con particolare attenzione!
E	Il paziente è stato informato del fatto che non deve sottoporsi a vaccinazioni con vaccini virali vivi recentemente dopo aver ricevuto un ciclo di trattamento con LEMTRADA	Si	
		No	blocca

In caso di Donna non potenzialmente fertile (DNPF) indicare una delle condizioni sotto:

O	Età ≥ 50 anni e naturalmente amenorrea da un anno	Si	Controlli di congruenza di sesso
		No	Controlli di congruenza di età
O	Insufficienza ovarica prematura confermata da un ginecologo	Si	
		No	
O	Precedente salpingo-ovariectomia bilaterale o isterectomia	Si	
		No	
O	Genotipo XY, sindrome di Turner, agenesia uterina	Si	
		No	

In caso di Donna potenzialmente fertile (DPF) indicare tutte e tre le condizioni:

E	Gravidanza in atto	Si	blocca
		No	
E	Utilizzo di metodi contraccettivi efficaci? (le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci quando ricevono un ciclo di trattamento con LEMTRADA e per 4 mesi dopo un ciclo di trattamento)	Si	
		No	blocca
E	Allattamento	Si	blocca
		No	

O	Altre Terapie farmacologiche concomitanti sintomatiche correlate alla SM?	Si	
		No	
	Se si indicare:	---	Testo fisso

3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)

O	Data richiesta farmaco	.././....	
O	Peso del paziente (kg)	..	
O	Altezza (cm)	..	
O	Area in m ²	..	
E	Il rapporto beneficio/rischio di un nuovo ciclo di trattamento con LEMTRADA in questo paziente rimane positivo, anche in considerazione dei risultati dei follow up di sicurezza effettuati	Si	
		No	blocca

Pre-trattamento: Si consiglia di pre-trattare i pazienti con corticosteroidi immediatamente prima della somministrazione di LEMTRADA in ciascuno dei primi 3 giorni di ogni ciclo di trattamento. Negli studi clinici i pazienti erano pretrattati con 1.000 mg di metilprednisolone per i primi 3 giorni di ogni ciclo di trattamento con LEMTRADA. In aggiunta, si può anche considerare il pretrattamento con antistaminici e/o antipiretici prima della somministrazione di LEMTRADA. La profilassi orale per le infezioni erpetiche deve essere somministrata a tutti i pazienti a partire dal primo giorno di ogni ciclo di trattamento e per almeno 1 mese dopo il trattamento con LEMTRADA

La dose raccomandata di LEMTRADA è 12 mg/giorno, somministrata mediante infusione endovenosa per 2 cicli di trattamento.

- Ciclo iniziale di trattamento: 12 mg/giorno per 5 giorni consecutivi (dose totale di 60 mg);

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

Le dosi dimenticate non devono essere somministrate lo stesso giorno della dose programmata.

4- Scheda Gravidanza (come per gli altri farmaci)

5- Scheda Rivalutazione (RV)

La RV obbligatoria ogni 6 mesi

O	Data di rivalutazione	.././....	
O	Data ultima RMN	.././....	Successiva alla data del RMN scheda diagnosi
E	Stato del paziente	Vivo	
		Deceduto	Compilare la scheda FT
		Gravidanza	Solo per DPF: Interruzione. Si può inserire una RV successiva per sbloccare
		Interruzione per decisione clinica	Interruzione. Si può inserire una RV successiva per sbloccare
	Perso al follow		Compilare la scheda FT
O	Se Gravidanza inserire la data di presunta del parto	.././....	Controllo di congruenza di data (successiva alla data di questa RV)
O	Si sono verificate reazioni nocive e non volute al medicinale?	Si	Link alla RNFV
		No	

Terapie concomitanti

E	Altri farmaci antineoplastici, immunomodulanti o immunosoppressori in associazione	Si	blocco con alert: è consentito l'uso di Solumedrol ev a brevi cicli in caso di ricaduta clinica.
		No	
O	Funzionalità epatica	Normale	
		Compromessa	
O	Se compromessa, indicare il grado	Child Pugh A	
		Child Pugh B	
		Child Pugh C	
Lemtrada non è stato studiato nei pazienti con insufficienza epatica			
E	Infezione da virus HIV	Si	blocca
		No	
O	Infezione in atto	Si	alert. I medici devono considerare la possibilità di rimandare l'inizio della somministrazione di LEMTRADA nei pazienti con infezione attiva fino a quando l'infezione risulterà totalmente controllata.
		No	
E	E' stata eseguita una valutazione per individuare un'eventuale infezione tubercolare attiva o inattiva ("latente") prima dell'avvio del trattamento con Lemtrada?	Si	
		No	blocca
O	TBC attiva o TBC latente a meno che sia stata completata una terapia anti TBC efficace	Si	alert
		No	
E	In caso di anamnesi negativa per pregressa infezione o vaccinazione per varicella, è stato fatto il test per gli anticorpi del virus varicella-zoster?	Si	blocca
		No	
O	In caso di negatività degli Ab per il virus della varicella-zoster, è stata effettuata la vaccinazione? (l'inizio del trattamento con LEMTRADA deve essere posticipato di 6 settimane dopo la vaccinazione)	Si	
		No	
E	E' stata iniziata profilassi con un agente orale anti-herpes dal primo giorno di trattamento con LEMTRADA, da continuarsi per almeno 1 mese dopo ogni ciclo di trattamento?	Si	
		No	blocca
O	Infezione da HCV	Si	alert
		No	
O	Infezione da HBV passata o presente (positività sierologica per HBV)	Si	alert
		No	

È necessario prendere in considerazione lo screening dei pazienti ad alto rischio di infezione da HBV e/o da HCV prima di iniziare il trattamento con LEMTRADA; è inoltre necessario prestare attenzione nel somministrare LEMTRADA ai pazienti identificati come portatori di HBV 7 e/o di HCV, poiché questi possono essere a rischio di danno irreversibile al fegato correlato a una potenziale riattivazione del virus come conseguenza del loro stato preesistente.			
E	Esecuzione screening HPV (da ripetere annualmente)	Si No	blocca solo per le donne
O	Risultato test	...	
O	Data esecuzione	.././....	
Positività HPV ad alto rischio o citologia cervicale anormale ad eccezione di cellule squamose anormali di incerto significato (ASCUS): Il paziente può essere eleggibile dopo risoluzione della condizione (es negatività test HPV al follow up o anomalia cervicale efficacemente trattata)			Testo fisso
O	Neoplasie maligne in anamnesi o in atto ad eccezione del carcinoma cutaneo basocellulare	Si No	alert. Come con altre terapie immunomodulanti, è necessario prestare cautela quando si inizia la terapia con LEMTRADA in pazienti con malignità preesistente e/o in corso. Attualmente non è noto se l'uso di alemtuzumab comporti un maggior rischio di sviluppare tumori maligni della tiroide, perché l'autoimmunità tiroidea stessa può essere un fattore di rischio per tumori maligni della tiroide.
O	Conta piastrinica confermata al di sotto del limite inferiore della norma del laboratorio prima dell'inizio della terapia o precedentemente documentata <100.000/microL nell'anno precedente in un campione senza aggregazione piastrinica	Si No	alert
Questa categoria di pazienti è stata esclusa dagli studi clinici. In questi studi, eventi gravi di porpora trombocitopenica idiopatica in circa l'1% dei pazienti trattati			

O	Emocromo completo con formula leucocitaria e conta piastrinica prima dell'inizio del trattamento (da ripetersi successivamente ad intervalli mensili, fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione di alemtuzumab)	Normale Patologico
Specificare		
O	Hb (g/dl)	...
O	Globuli rossi (/µl)	...
O	Ematocrito	...
O	MCV	...
O	Leucociti (10 ³ /µl o %)	...
O	Basofili (10 ³ /µl o %)	...
O	Eosinofili (10 ³ /µl o %)	...
O	Linfociti (10 ³ /µl o %)	...
O	Monociti (10 ³ /µl o %)	...
O	Neutrofilii (10 ³ /µl o %)	...
O	Piastrine (/mm ³)	...
O	Data dell'esame	.././....
O	Creatininemia prima dell'inizio del trattamento (da ripetersi successivamente a intervalli mensili, fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione di alemtuzumab)	Normale Patologico
O	Data dell'esame	...
O	Specificare valore (mg/dl)	...
Lemtrada non è stato studiato nei pazienti con insufficienza renale		

O	Esame urine ed esame del sedimento urinario al microscopio (prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli mensili, fino a 48 mesi opo l'ultima infusione di alemtuzumab)		Normale
			Patologico
O	Se patologico specificare	Parametri chimici	pH
			Proteine
			Glucosio
			Corpi chetonici
			Nitriti
			Sangue
		Esame microscopico del sedimento	Bilirubina
			Urobilinogeno
			Altro, specificare
			Cellule
			Cristalli
			Batteri
			Altro, specificare
O	Data dell'esame		...

O	Test di funzionalità tiroidea (prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 3 mesi, fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione di alemtuzumab)		Normale
			Patologico
O	Data dell'esame		.././....
O	Specificare valori (scelta multipla)	TSH (microUI/ml)	
		FT3 (ng/dl)	
		FT4 (ng/dl)	
O	Presenza di Ab stimolanti il recettore del TSH al di sopra del limite inferiore della norma	Si	Alert: L'ulteriore trattamento con LEMTRADA deve essere considerato su base individuale tenendo conto della condizione clinica del singolo paziente
		No	
E	Il rapporto beneficio/rischio di un nuovo ciclo di trattamento con LEMTRADA in questo paziente rimane positivo, anche in considerazione dei risultati dei follow up di sicurezza effettuati	Si	
		No	blocca
E	Il paziente è stato informato sulla carta di allerta e sulla guida per il paziente di Lemtrada?	Si	
		No	blocca
E	Il paziente è disposto ad eseguire il follow-up di sicurezza previsto dall'RCP fino a 48 mesi dall'ultima infusione?	Si	
		No	blocca
Nelle seguenti categorie di pazienti: 1) precedenti patologie autoimmuni diverse dalla SM; 2) creatinemia >1,5 x ULN; 3) patologie tiroidee in atto o in anamnesi somministrare Lemtrada solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.			
E	Il paziente presenta (scelta multipla):	Precedenti patologie autoimmuni diverse dalla SM; Creatinemia >1,5 x ULN Patologie tiroidee in atto o in anamnesi	blocca
O	E' disponibile una rete di specialisti cui inviare urgentemente il paziente nel caso sviluppi patologie tiroidee, porpora trombocitopenica idiopatica o malattia anti membrana basale glomerulare	Si	
		No	SPC riporta che ' i potenziali rischi associati al trattamento con Lemtrada dopo l'occorrenza di ITP e nefropatie è sconosciuto': quindi valutare se prevedere un blocco nel caso si verificano AE (dovrebbe essere una valutazione Beneficio/Rischio) individuale). Attenzione: sui centri di sclerosi multipla con particolare attenzione!
E	Il paziente è stato informato del fatto che non deve sottoporsi a vaccinazioni con vaccini virali vivi recentemente dopo aver ricevuto un ciclo di trattamento con LEMTRADA	Si	
		No	blocca

<i>Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML)</i>			
E	Diagnosi di PML?	Si No	blocco
O	Se Si indicare la data di esordio clinico	.././....	controllo di data in confronto alla data RF precedente a questa RV
O	Sintomi iniziali di PML	Turbe cognitive	Questa sezione si apre a prescindere dalla risposta alla domanda sulla diagnosi di PML
		Turbe del linguaggio	
		Turbe del campo visivo	
		Turbe del comportamento	
		Turbe motorie	
	Altro		
	Se altro, specificare:	...	
E	L'ultima RMN è compatibile con diagnosi PML?	Si No	blocco se la risposta alla diagnosi di PML è Si
	Se sì, descrivere:	..	Testo libero
O	Anticorpi anti- JCV a questa RV	Positivo	Alert e bloccare solo se alla domanda di PML la risposta è stata si
		Negativo	
		Non disponibile	
O	Indicare il tipo di esame (questa riga non si apre se sopra la risposta è stata 'Non disponibile')	Stratify JCV Dx Select (Gen 2)	
		Stratify JCV (Gen 1)	
		Altro	
	Se altro, specificare:	...	

<i>Informazioni cliniche</i>			
E	Decorso	Recidivante remittente (RR) Secondariamente Progressiva (SP)	blocco
O	Se SP, data inizio progressione	.././....	
<p>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 nella EDSS. Un sintomo è parte di nuova ricaduta se inizia dopo almeno 30 gg dalla conclusione della ricaduta precedente.</p>			
O	Ricadute dall'ultimo controllo	Si	
		No	
O	Se sì, indicare il numero di ricadute con esiti negli ultimi 12 mesi (secondo i criteri di Mc Donald)	...	valore ≥1
O	Se sì, il paziente è stato trattato con steroidi (bolo di metilprednisolone) per la/e ricaduta/e	Si	
		No	
O	Se sì, recupero completo	Si No	
O	Numero lesioni in T2	..	Calcolo del delta (variazione in %) con quello del E_DC
O	Numero di lesioni captante mezzo di contrasto	..	
O	Numero lesioni in T1 GD positivo	..	
O	EDSS a questa RV	0-9.5	
E	Il paziente prosegue la terapia	Si	compilare FT
		No	

6- Scheda Fine trattamento (FT)		
<input type="radio"/>	Data di FT	.././....
<input type="radio"/>	Motivo del FT	Inefficacia
		Eventi Avversi
		Mancato inizio terapia
		Mancata (o scarsa) adesione alla terapia
		Gravidanza
		Perso al follow up
		Positività agli anticorpi anti-JCV
		Condizioni auto-immuni
<i>Se indicato decesso:</i>		
<input type="radio"/>	Causa del decesso	Cause infettive
		PML
		Reazioni da ipersensibilità
		Neoplasie
		Altro
<input type="radio"/>	Se la causa del decesso è Neoplasie indicare che tipo:	...
<input type="radio"/>	La causa di morte è correlata alla terapia con alemtzumab?	Si No
	Se la risposta alla riga sopra è No specificare altre cause	...
<input type="radio"/>	Data del decesso	.././....

Formula
 Rapporto (%) = EDSS attuale:EDSS ultima valutazione x 100
 Variazione (%) = Rapporto % - 100

Nota bene: la compilazione della presente scheda cartacea non sostituisce la prescrizione, la quale rimane realizzabile esclusivamente tramite la piattaforma web da parte degli specialisti abilitati alla prescrizione e all'utilizzo del sistema, tuttavia può essere utilizzata per tenere traccia temporanea delle registrazioni in caso di differimento della compilazione via web dei Registri di monitoraggio.

Attenzione! La prescrizione di questo medicinale è consentita ai soli medici appartenenti a strutture ospedaliere e sanitarie territoriali espressamente autorizzate dalla Regione di rispettiva pertinenza.

4.4 Daclizumab

Approvato da AIFA il 12 luglio 2017 è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato che si lega alla molecola CD25 del recettore ad alta affinità per l'interleuchina IL2, esercitando un'azione di blocco sul recettore stesso. Tale azione induce un'aumentata disponibilità di IL2 che si lega a recettori ad affinità intermedia, privi della subunità CD25.

L'interleuchina IL2 ha un ruolo importante nel favorire l'amplificazione dei linociti T attivati, e quindi anche di quelli autoreattivi, legandosi al recettore ad alta affinità. Una prima azione del daclizumab è quindi quella di limitare l'amplificazione dei linociti T attivati. Un secondo risultato di tale modulazione è l'espansione della sottopopolazione di linociti T natural killer (NK) CD56 bright, dal momento che esprimono il recettore per IL2 ad affinità intermedia. Questa sottopopolazione linocitaria ha un ruolo importante nell'immunotolleranza, andando ad attaccare i linociti T attivati, oltre ad intervenire nella risposta immunitaria verso le infezioni virali. Il risultato sinergico di questa due azioni è quindi la riduzione della popolazione di linociti T attivati, compresi quelli autoreattivi.

I dati di efficacia del daclizumab, confrontato con una terapia disease-modifying di prima linea (interferone beta 1a i.m./sett.), dimostrano una riduzione del 45% del tasso annualizzato di ricadute, una differenza significativa nella riduzione della percentuale di pazienti con progressione della disabilità ed una rilevante riduzione dell'attività infiammatoria documentabile con indagini di risonanza magnetica.

Il dosaggio somministrato è di 150 mg 1 volta al mese per via sottocutanea.

I principali eventi avversi segnalati nel corso degli studi clinici registrativi sono stati: eventi cutanei, rialzo dei valori di transaminasi, infezioni. In considerazione in particolare delle problematiche epatiche è richiesto un monitoraggio mensile di AST, ALT, bilirubina totale e diretta e trimestrale di emocromo con formula leucocitaria.

I criteri di rimborsabilità AIFA per daclizumab sono i seguenti:

Zinbryta (daclizumab) deve essere utilizzato solo per il trattamento della sclerosi multipla nelle forme recidivanti (relapsing multiple sclerosis, RMS), nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ad almeno due terapie modificanti la malattia (DMT) e per i quali il trattamento con qualsiasi altra DMT è controindicato o altrimenti non idoneo.

Reazioni avverse, avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione della terapia in pazienti trattati con Daclizumab sono state le reazioni epatiche, compreso l'aumento delle transaminasi sieriche (5%), e le reazioni cutanee (4%). Le reazioni avverse più comuni riportate per Daclizumab sono state eruzione cutanea, aumento di alanina aminotransferasi (ALT), depressione, rinofaringite, infezione del tratto respiratorio superiore, influenza, dolore orofaringeo e linfadenopatia.

Sono stati segnalati diversi casi di danno epatico grave, inclusi casi di epatite immuno-mediata e danno epatico fulminante, nonostante la conformità alle misure di minimizzazione del rischio raccomandate, incluso il monitoraggio mensile della funzione epatica. Reazioni gravi, tra cui epatite autoimmune, epatite e itterizia, sono state osservate nell'1,7% dei pazienti negli studi clinici.

Il trattamento con daclizumab può causare danno epatico immuno-mediato imprevedibile e con potenziale esito fatale.

I livelli sierici di transaminasi e bilirubina del paziente devono essere monitorati in modo più ravvicinato possibile prima di ogni somministrazione, durante il trattamento, e per un periodo fino a 6 mesi dopo l'ultima dose di daclizumab.

Si raccomanda di interrompere il trattamento nei pazienti nei quali i livelli di ALT o AST sono >3 volte il limite superiore del valore normale (ULN), indipendentemente dai livelli di bilirubina.

I pazienti devono essere informati del rischio di danno epatico e della necessità di un monitoraggio periodico. Devono essere avvertiti di prestare attenzione a segni o sintomi indicativi di compromissione epatica prima di iniziare il trattamento.

Un Modulo Informativo deve essere consegnato a tutti i pazienti, inclusi quelli che assumono attualmente questo medicinale.

Daclizumab è controindicato in tutti i pazienti con epatopatia o compromissione epatica preesistenti.

L'inizio del trattamento non è raccomandato nei pazienti con patologie autoimmuni concomitanti e si deve usare cautela in caso di co-somministrazione di daclizumab con altri medicinali epatotossici, inclusi medicinali senza obbligo di prescrizione e integratori erboristici.

I pazienti devono essere avvisati di prestare attenzione ai segni e sintomi di danno epatico. In caso di segni o sintomi suggestivi di tale danno, il paziente deve essere sollecitamente indirizzato da un epatologo.

L'inizio del trattamento non è raccomandato nei pazienti con livelli di ALT o AST ≥ 2 volte l'ULN prima del trattamento.

- *Reazioni cutanee:* sono stati riportati casi di reazioni cutanee con Daclizumab: alcune delle quali gravi (ad esempio, eruzione esfoliativa, dermatite o eruzione cutanea tossica). Le reazioni cutanee si sono generalmente risolte con il trattamento medico standard, compreso il trattamento con steroidi per uso topico o sistemico. Qualora un paziente sviluppi un'eruzione diffusa o altamente infiammatoria, potrebbe rendersi necessario l'invio ad un dermatologo e l'interruzione del trattamento con Daclizumab.
- *Depressione:* Daclizumab deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disturbi depressivi peggiori o attuali. I pazienti trattati con Daclizumab devono essere avvertiti di riferire immediatamente al proprio medico curante qualsiasi sintomo di depressione insorgente o peggiorato e/o di ideazione suicidaria. Qualora un paziente sviluppi depressione severa e/o ideazione suicidaria, deve essere considerata l'interruzione del trattamento con Daclizumab.
- *Infezioni:* Sono stati riportati casi di infezioni con Daclizumab, alcuni dei quali gravi (ad esempio, polmonite e bronchite). Qualora si sviluppi un'infezione grave, potrebbe rendersi necessario sospendere la terapia con Daclizumab fino a che l'infezione si sia risolta. Infezioni da tubercolosi sono state riportate in pazienti trattati con Daclizumab. Nei pazienti che hanno avuto la tubercolosi o che vivono in zone endemiche della malattia, lo screening per la tubercolosi attiva deve essere eseguito prima di iniziare il trattamento, e i pazienti devono essere monitorati durante il trattamento. Nei pazienti con infezione attiva severa, si deve considerare di ritardare l'inizio della terapia con Daclizumab.
- *Anemia emolitica autoimmune:* Anemia emolitica autoimmune è stata riportata in pazienti trattati con Daclizumab, che si è risolta con il trattamento standard e l'interruzione di Daclizumab. Se un paziente sviluppa segni o sintomi di anemia emolitica autoimmune (ad es. pallore, affaticamento, urine scure, itterizia, dispnea), deve essere considerata la possibilità di consultare uno specialista e di interrompere Daclizumab.
- *Patologie gastrointestinali:* Sono stati riportati casi di colite con Daclizumab. La colite è migliorata con l'interruzione di Daclizumab e il trattamento medico standard. È consigliabile indirizzare i

pazienti che sviluppano i sintomi della colite (ad esempio, dolore addominale, febbre, diarrea prolungata) da uno specialista

- *Linfopenia*: Nei casi osservati durante gli studi clinici su Daclizumab, la linfopenia è stata per lo più da lieve a moderata ($\geq 500/\text{mm}^3$). La linfopenia severa e prolungata ($< 500/\text{mm}^3$), non è stata osservata negli studi clinici. Tuttavia, come precauzione, si raccomanda il monitoraggio dell'emocromo completo ogni 3 mesi.
- Il rischio di *leucoencefalopatia multifocale progressiva* (PML) associato al trattamento con Daclizumab non è stato stabilito.

Algoritmo di monitoraggio e gestione del paziente in terapia con Daclizumab (provvisorio)

Screening

- 88.91.2 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO
- 88.93.1 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELLA COLONNA, SENZA E CON CONTRASTO
- 89.13 VISITA NEUROLOGICA
- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.10.5 BILIRUBINA TOTALE E FRAZIONATA
- 90.16.3 CREATININA
- 90.4431 URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
- 90.44.1 UREA
- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
- 91.18.3 VIRUS EPATITE B [HBV] ANTICORPI HBsAg
- 91.18.5 VIRUS EPATITE B [HBV] ANTIGENE HBsAg
- 91.19.52 HCV ANTICORPI IgG SANGUE
- 91.22.4 VIRUS HIV 1-2 ANTICORPI
- 90.81.5 TIPIZZAZIONE LINFOCITARIA
- 90.42.1 TIREOTROPINA (TSH)
- 90.47.3 ANTICORPI ANTI ANTIGENI NUCLEARI ESTRAIBILI (ENA)
- 90.48.2 ANTICORPI ANTI CITOPLASMA DEI NEUTROFILI (ANCA)
- 90.48.3 ANTICORPI ANTI DNA NATIVO
- 90.52.4 ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA)
- 90.54.4 ANTICORPI ANTI TIREOGLOBULINA (AbTg)

- 90.51.4 ANTICORPI ANTI TIREOPERROSSIDASI (Ab TPO)
- 90.47.5 ANTICORPI ANTICARDIOLIPINA IgM e IgG
- 90.51.71 ANTICORPI ANTIBETA₂GLICOPROTEINA₁ IgM e IgG
- 90.46.5 LAC
- 90.77.3 TEST DI STIMOLAZIONE LINFOCITARIA per mitogeno
- 90.77.4 TEST DI STIMOLAZIONE LINFOCITARIA con antigeni specifici

Avvio terapia

- Spiegazione dei meccanismi d'azione del farmaco, di possibili effetti collaterali e delle modalità di somministrazione
- consegna di materiale informativo e carta d'allerta

Figure coinvolte

- Infermiere
- Psicologo
- Neurologo

Ogni mese e per 6 mesi dopo la fine del trattamento

- 90.04.5 ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.09.2 ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.25.5 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)
- BILRUBINA TOTALE E DIRETTA

Ogni tre mesi

- 89.13 VISITA NEUROLOGICA
- 90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
- 90.81.5 TIPIZZAZIONE SOTTOPOPOLAZIONI DI CELLULE DEL SANGUE

Ogni dodici mesi

- 88.91.2 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO
- 88.93.1 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DELLA COLONNA, SENZA E CON CONTRASTO
- 90.42.1 TIREOTROPINA (TSH)
- 90.47.3 ANTICORPI ANTI ANTIGENI NUCLEARI ESTRAIBILI (ENA)
- 90.48.2 ANTICORPI ANTI CITOPLASMA DEI NEUTROFILI (ANCA)

- 90.48.3 ANTICORPI ANTI DNA NATIVO
- 90.52.4 ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA)
- 90.54.4 ANTICORPI ANTI TIREOGLOBULINA (AbTg)
- 90.51.4 ANTICORPI ANTI TIREOPERROSSIDASI (Ab TPO)
- 90.47.5 ANTICORPI ANTICARDIOLIPINA IgM e IgG
- 90.51.71 ANTICORPI ANTIBETA₂GLICOPROTEINA₁ IgM e IgG
- 90.46.5 LAC

Scheda AIFA Daclizumab

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	ZINBRYTA (Daclizumab)- SM		
O	Campo obbligatorio			
Indicazione autorizzata EMA: ZINBRYTA è indicato nei pazienti adulti per il trattamento della sclerosi multipla nelle forme recidivanti (relapsing multiple sclerosis, RMS).				testo fisso
Indicazioni approvate e rimborsate SSN (decisione CTS): - Pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente con un'elevata attività di malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con almeno una terapia <i>disease-modifying</i> . 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 <i>disease modifying</i> . I pazienti devono avere avuto almeno 1 ricadiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio. 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 (Criterio 1). - Pazienti 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).				testo fisso
1- Scheda Registrazione paziente (RP)				
E	Età	≥18		
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)				
Una RICADUTA è la comparsa di almeno un nuovo sintomo neurologico dovuto a sclerosi multipla o un peggioramento di un sintomo pre-esistente, 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 nella EDSS. Un sintomo è parte di nuova ricaduta se inizia dopo almeno 30 gg dalla conclusione della ricaduta precedente.				testo fisso
Il rischio di PML associato al trattamento con Zinbryta non è stato stabilito (vd paragrafo 4.4 RCP)				
E	Sclerosi multipla recidivante remittente con elevata attività di malattia	Si		blocca
		No		
O	Il paziente è stato sottoposto ad un trattamento di almeno 12 mesi con almeno una terapia <i>disease modifying</i> ?	Si		
		No		
Se risposta SI alla precedente domanda, si aprono le righe sottostanti				
E	Paziente non responder ad un ciclo terapeutico completo e adeguato (normalmente almeno un anno) con almeno una terapia <i>disease modifying</i>	Si		blocca
		No		
E	Paziente con almeno una ricaduta negli ultimi 12 mesi e/o che presenta rispetto all'anno precedente un tasso di recidive invariato o aumentato o che ha presentato recidive gravi durante il trattamento con una terapia <i>disease modifying</i>	Si		blocca
		No		
E	Paziente con almeno 9 lesioni in T2 o almeno 1 lesione captante mezzo di contrasto	Si		blocca
		No		
Se risposta NO alla precedente domanda, si aprono le righe sottostanti				
E	Paziente in fase rapidamente peggiorativa con 2 o più recidive disabilitanti in un anno	Si		blocca
		No		
E	Paziente con almeno 1 lesione in T1 GD positiva o un incremento significativo delle aree in T2 rispetto alla RM precedente (effettuata di recente)	Si		blocca
		No		
Caratteristiche della patologia				
O	Data di esordio della patologia	.././....		Controlli di congruenza tra le date: data esordio ≤ data diagnosi
O	Data di diagnosi	.././....		
O	EDSS alla diagnosi	..		Valori da 0-9,5. I valori accettabili sono: 0; 1; 1.5; 2; 2.5; 3; 3.5; 4; 4.5; 5; 5.5; 6; 6.5; 7; 7.5; 8; 8.5; 9; 9.5
O	EDSS all'ultima valutazione (ad almeno 30 gg di distanza dall'ultima ricaduta)	..		valore numerico (vd sopra)
O	Data EDSS (all'ultima valutazione)	...		calendarietto (obbligatorio anno, facoltativo il resto)
O	EDSS prima di iniziare il trattamento con daclizumab	..		valore numerico (vd sopra)
O	Data EDSS	.././....		Controlli di congruenza tra le date degli EDSS
O	Δ EDSS %	...		In automatico. Calcolo del delta tra il valore attuale e quello dell'ultima valutazione, secondo la formula riportata sotto
E	Numero di ricadute negli ultimi 12 mesi obiettivate	...		Valore numerico ≥0
E	Numero di ricadute negli ultimi 12 mesi non obiettivate	...		Valore numerico ≥0

O	Data ultima RM	.././....	controllo: data RM ≤90 gg data di valutazione
E	Numero lesioni in T2 (criterio 1)		questo campo appare solo se risposto SI alla domanda "Il paziente è stato sottoposto ad un trattamento di almeno 12 mesi con almeno una terapia disease modifying?"
E	Numero di lesioni in T1 captanti mezzo di contrasto	...	Solo per criterio 1: valore >0 se la riga sopra è <9. In tutti gli altri casi, valore ≥0
E	Incremento del carico lesionale in T2 rispetto ad una RM precedente confrontabile, effettuata secondo modalità standardizzata e con una distanza adeguata di tempo (criterio 2)	...	Questo campo appare solo se risposto NO alla domanda "Il paziente è stato sottoposto ad un trattamento di almeno 12 mesi con almeno una terapia disease modifying?". Se il valore della riga sopra è zero, questo campo deve avere un valore ≥1
O	Anticorpi anti- JCV al baseline	Positivi Negativi Non valutati	
O	Indicare il tipo di esame	Stratify JCV Dx Select (Gen 2) Stratify JCV (Gen 1) Altro	questo campo si apre solo se alla domanda precedente risposto ≠ da 'Non valutati'
	Se Altro, specificare:	...	testo libero

Terapie precedenti			
E	Terapie immunomodulanti/ immunosoppressive precedenti alla terapia con daclizumab:	Si No	blocca solo se risposto SI alla domanda "Il paziente è stato sottoposto ad un trattamento di almeno 12 mesi con almeno una terapia disease modifying?"

O	Se sì, indicare (scelta multipla):	Natalizumab	solo per pz criterio 1: controllo data fine trattamento con data eleggibilità. Se < 90 giorni, si apre la domanda sotto "Il paziente presenta normalizzazione della conta e tipizzazione linfocitaria..."
		Azatioprina	solo per pz criterio 1: controllo data fine trattamento con data eleggibilità. Se < 90 giorni, si apre la domanda sotto "Il paziente presenta normalizzazione della conta e tipizzazione linfocitaria..."
		Interferone beta	
		Glatiramer acetato	solo per pz criterio 1: controllo data fine trattamento con data eleggibilità. Se < 28 giorni, si apre la domanda sotto "Il paziente presenta normalizzazione della conta e tipizzazione linfocitaria..."
		Methotrexate	solo per pz criterio 1: controllo data fine trattamento con data eleggibilità. Se < 90 giorni, si apre la domanda sotto "Il paziente presenta normalizzazione della conta e tipizzazione linfocitaria..."
		Mitoxantrone	solo per pz criterio 1: controllo data fine trattamento con data eleggibilità. Se < 180 giorni, si apre la domanda sotto "Il paziente presenta normalizzazione della conta e tipizzazione linfocitaria..."
		Ciclofosfamide	solo per pz criterio 1: controllo data fine trattamento con data eleggibilità. Se < 180 giorni, si apre la domanda sotto "Il paziente presenta normalizzazione della conta e tipizzazione linfocitaria..."
		Fingolimod	solo per pz criterio 1: controllo data fine trattamento con data eleggibilità. Se < 42 giorni, si apre la domanda sotto "Il paziente presenta normalizzazione della conta e tipizzazione linfocitaria..."
		Teriflunomide	solo per pz criterio 1: controllo data fine trattamento con data eleggibilità. Se < 3,5 mesi, si apre la domanda sotto "Il paziente presenta normalizzazione della conta e tipizzazione linfocitaria..."
		Dimetilfumarato	

		Alemtuzumab	Fumetto a lato: "Alemtuzumab ha effetti immunosoppressivi profondi e prolungati. Poiché non è nota la reale durata di questi effetti, si raccomanda di non iniziare il trattamento con daclizumab dopo alemtuzumab, a meno che i benefici non superino chiaramente i rischi per il singolo paziente".
	Se Altro, specificare:	Altro	testo libero
Per ogni farmaco selezionato nella domanda precedente, si aprono le righe sottostanti			
O	Data inizio trattamento	.././....	
O	Data fine trattamento	.././....	Controllo di congruenza tra questo campo e la data di eleggibilità in base alle tempistiche specificate sopra per il singolo farmaco e solo in pz con criterio 1 (= risposta Si alla domanda "Il paziente è stato sottoposto ad un trattamento di almeno 12 mesi con almeno una terapia disease modifying?")
E	Indicare se è stata effettuata procedura di eliminazione accelerata	Si No	questa domanda si apre solo se selezionato Teriflunomide alla domanda precedente e sono passati meno di 3,5 mesi dalla fine del trattamento alla data di eleggibilità. Blocca se risposta NO
E	Il paziente presenta normalizzazione della conta e tipizzazione linfocitaria prima di iniziare il trattamento con daclizumab?	Si No	Questa domanda si apre solo in caso di paziente eleggibile per il Criterio 1 ma con date delle precedenti terapie immunomodulanti al di fuori dei range indicati sopra. Blocca se risposta NO.

Caratteristiche del paziente			
E	Preesistente compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C)	Si No	blocca
E	Sono stati controllati i livelli delle transaminasi sieriche (ALT e AST) e della bilirubina e sono risultati compatibili con l'inizio del trattamento con daclizumab? (vd paragrafi 4.2 e 4.4 RCP)	Si No	blocca
O	Daclizumab sarà usato contemporaneamente ad altri medicinali epatotossici (vd paragrafo 4.4 RCP)	Si No	
E	Altri farmaci antineoplastici o immunosoppressori in associazione (ad eccezione di brevi cicli di corticosteroidi in caso di ricaduta clinica)	Si No	blocca
O	Anamnesi personale di disturbi depressivi (pregressi o attuali)	Si No	Fumetto a lato: "Zinbryta deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disturbi depressivi pregressi o attuali. I pazienti trattati con Zinbryta devono essere avvertiti di riferire al proprio medico curante qualsiasi sintomo di depressione insorgente o peggiorata e/o di ideazione suicidaria".
E	Il paziente presenta un'infezione attiva severa? (vd paragrafo 4.4 RCP)	Si No	blocca
E	Nel caso in cui il paziente abbia avuto la tubercolosi, è stato eseguito lo screening per tubercolosi attiva prima di iniziare il trattamento? (vd paragrafo 4.4 RCP)	Si No	blocca

E	Il paziente è stato informato del fatto che non deve sottoporsi a vaccinazioni con vaccini vivi durante il trattamento e fino a 4 mesi dopo l'interruzione della terapia con daclizumab?	Si No	blocca
E	Il paziente presenta sindrome da immunodeficienza? (vd paragrafo 4.4 RCP)	Si No	blocca
O	Conta leucocitaria ($\times 10^3/\mu\text{l}$) prima dell'inizio della terapia con daclizumab (vd paragrafo 4.4 RCP)	...	valore numerico
O	Conta linfocitaria ($10^3/\mu\text{l}$) prima dell'inizio della terapia con daclizumab (vd paragrafo 4.4 RCP)	...	valore numerico
E	E' stata consegnata al paziente la scheda informativa circa il rischio di danno epatico severo nonché dei suoi possibili sintomi	Si No	blocca
E	Il medico prescrittore conosce la Linea Guida destinata ai medici relativa a questo medicinale?	Si No	blocca

Sezione relativa al 'Paziente già in trattamento' secondo: - DM 08/05/2003 - Legge 648/96 (senza monitoraggio tramite i registri AIFA) - Legge 326/2003 Art. 48 - Studi clinici. NOTA: L'eleggibilità per questi pazienti (risposta 'Si' alla domanda 'Paziente già in trattamento') è riferita all'inizio reale del trattamento con il medicinale. La raccolta delle informazioni è necessaria ai fini del proseguimento del trattamento e follow up (inserimento delle Rivalutazioni-stato di malattia obbligatorie) a carico del SSN. Il trattamento effettuato (RFn/Dfn) nel periodo precedente alla rimborsabilità SSN non rientra nei calcoli dell'applicazione dell'eventuale MEA.			testo fisso
O	Paziente già in trattamento con daclizumab secondo le indicazioni della scheda di monitoraggio AIFA?	Si No	
Se Si alla riga sopra, si aprono le righe sottostanti:			
O	Data di inizio trattamento	.././....	calendarietto
O	Numero di RF già effettuate		valore numerico >0

3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)	
Prima di iniziare il trattamento con Zynbryta, si prega di leggere attentamente il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).	
La dose raccomandata è 150 mg iniettati per via sottocutanea una volta al mese.	
Si raccomanda di monitorare mensilmente i livelli di transaminasi sieriche del paziente durante il trattamento e fino a 4 mesi dopo l'ultima dose di Zynbryta.	
I pazienti con compromissione epatica lieve o moderata preesistente devono essere monitorati per i segni e sintomi di compromissione epatica durante il trattamento con Zynbryta.	
Si raccomanda di tenere i pazienti sotto osservazione per i segni e i sintomi di compromissione epatica quando Zynbryta è usato contemporaneamente ad altri medicinali epatotossici.	
Si raccomanda il monitoraggio dell'emocromo completo ogni 3 mesi (vd paragrafo 4.4 RCP).	
Zynbryta non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio potenziale giustifichi il rischio potenziale per il feto (vd paragrafo 4.6 RCP).	
La durata della RF è di 30 giorni.	

testo fisso

O	Data richiesta farmaco	././....	
O	Posologia	150 mg una volta al mese	
Dalla RF2 si aprono le righe sottostanti:			
O	ALT	Normale Elevata	
Se selezionato Elevata alla domanda precedente, si apre la domanda sottostante			
E	Livelli di ALT	≤3 x ULN >3 x ULN ≤5 >5 x ULN	blocca solo se anche bilirubina >2 x ULN blocca
O	AST	Normale Elevata	
Se selezionato Elevata alla domanda precedente, si apre la domanda sottostante			
E	Livelli di AST	≤3 x ULN >3 x ULN ≤5 >5 x ULN	blocca solo se anche bilirubina >2 x ULN blocca
O	Bilirubinemia totale	Normale Elevata	
Se selezionato Elevata alla domanda precedente, si apre la domanda sottostante			
E	Livelli di bilirubina	≤2 x ULN >2 x ULN	blocca solo se anche ALT o AST >3 x ULN

O	Il paziente ha avuto una reazione nociva e non voluta al medicinale nel ciclo precedente?	Si No	Link alla RNFV
Se Si alla domanda precedente, si aprono le domande sottostanti			
O	Inserire il numero della scheda di segnalazione alla RNFV	...	testo libero
O	Specificare	Eruzione esfoliativa, dermatite, eruzione cutanea tossica Depressione severa e/o ideazione suicidaria Infezione grave Epatite autoimmune Colite Linfopenia Altro	selezione multipla
	Se Altro, specificare	...	testo libero

4- Scheda Dispensazione Farmaco (DF)		
O	Data della dispensazione	././....
	Lista AIC	Numero di confezioni
O	AIC 44917033/E: 1 penna preriempita contenente 150 mg di daclizumab in 1 ml di soluzione iniettabile	
O	AIC 44917019/E: 1 siringa preriempita contenente 150 mg di daclizumab in 1 ml di soluzione iniettabile	

5- Scheda Rivalutazione (RV)		
Il rischio di PML associato al trattamento con Zinbryta non è stato stabilito (vd paragrafo 4.4 RCP)		testo fisso
RV obbligatoria ogni 6 mesi		
O	Data di rivalutazione	././....
O	Decorso della patologia	Recidivante remittente (RR)
		Secondariamente Progressiva (SP)
		combobox
O	Se SP, data inizio progressione	././....
O	Indicare il numero di ricadute obiettivate dall'ultimo controllo
		calendarietto
O	Variazione % delle ricadute
		valore numerico ≥0
O	Il paziente è stato trattato con corticosteroidi per la/e ricaduta/e	Si No
		in automatico. Calcolo del delta rispetto al valore basale in scheda di EDC, secondo la formula riportata sotto
O	Se si alla domanda precedente, recupero completo	Si No
O	Data ultima RM	././....
O	Numero lesioni in T2	...
		valore numerico ≥0
O	Variazione % delle lesioni in T2 rispetto al basale
		in automatico. Calcolo del delta rispetto al valore basale in scheda di EDC, secondo la formula riportata sotto
O	Numero di lesioni in T1 captanti mezzo di contrasto	..
		valore numerico ≥0
O	Variazione % delle lesioni in T1 rispetto al basale
		in automatico. Calcolo del delta rispetto al valore basale in scheda di EDC, secondo la formula riportata sotto
O	EDSS a questa RV
		Valore numerico (vd sopra)
O	Δ EDSS %
		in automatico. Calcolo del delta rispetto al valore basale in scheda di EDC, secondo la formula riportata sotto
O	Si sono verificate reazioni nocive e non volute al medicinale?	Si No
		link RNFV
E	Il paziente ha sviluppato segni o sintomi indicativi di compromissione epatica tali da richiedere l'interruzione definitiva del trattamento?	Si
		No
		In caso risposta Si a questa domanda, check di congruenza con risposta No alla domanda "Il paziente prosegue il trattamento": blocca e manda a FT
O	Daclizumab è usato contemporaneamente ad altri medicinali epatotossici:	Si No

E	Altri farmaci antineoplastici o immunosoppressori in associazione (ad eccezione di brevi cicli di corticosteroidi in caso di ricaduta clinica)	Si
		No
		In caso risposta Si a questa domanda, check di congruenza con risposta No alla domanda "Il paziente prosegue il trattamento": blocca e manda a FT
O	Conta leucocitaria ($\times 10^3/\mu\text{l}$) alla rivalutazione
		valore numerico
O	Conta linfocitaria ($10^3/\mu\text{l}$) alla rivalutazione
		valore numerico
E	Diagnosi di Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)?	Si
		No
		In caso risposta Si a questa domanda, check di congruenza con risposta No alla domanda "Il paziente prosegue il trattamento": blocca e manda a FT
Se risposta Si alla domanda precedente, si aprono le righe sottostanti		
O	Indicare la data di esordio clinico della PML	././....
		controllo di data in confronto alla data RF precedente a questa RV
O	Sintomi iniziali di PML	Turbe cognitive
		Turbe del linguaggio
		Turbe del campo visivo
		Turbe del comportamento
		Turbe motorie
Se Altro, specificare:	
		testo libero
E	L'ultima RM è compatibile con diagnosi PML?	Si
		No
O	Anticorpi anti-JCV a questa RV	Positivi Negativi Non valutati
		combobox
O	Indicare il tipo di esame	Stratify JCV Dx Select (Gen 2)
		Stratify JCV (Gen 1)
		Altro
Se Altro, specificare:	
		testo libero
E	Il paziente prosegue il trattamento?	Si
		No
		compilare scheda FT

6- Scheda Fine trattamento (FT)		
<input type="radio"/>	Data di FT	.././....
<input type="radio"/>	Motivo del FT	Inefficacia
		Tossicità
		Mancata (o scarsa) adesione alla terapia
		Gravidanza
		Paziente perso al follow up
		Condizioni di autoimmunità
Se indicato decesso, si aprono le righe sottostanti:		
<input type="radio"/>	Data del decesso	.././....
<input type="radio"/>	Causa del decesso	Progressione di malattia
		Infezioni
		PML
		Reazioni da ipersensibilità
		Neoplasie
Se selezionato Neoplasie, specificare:		...
		testo libero
Formula per il calcolo della Variazione (%) $\text{Rapporto (\%)} = \text{Valore del parametro attuale} / \text{valore del parametro da confrontare (es. al basale)} \times 100$ $\text{Variazione (\%)} = \text{Rapporto (\%)} - 100$		
Attenzione! La prescrizione di questo medicinale è consentita ai soli medici appartenenti a strutture ospedaliere e sanitarie territoriali espressamente autorizzate dalla Regione di rispettiva pertinenza.		

5. Altre terapie

Le terapie comunemente utilizzate sono le seguenti:

- mitoxantrone
- ciclofosfamide
- azatioprina

Ciclofosfamide e Azatioprina sono approvati “per uso consolidato” L.648/96 (ALLEGATO 4- NEUROLOGIA-aggiornamento giugno 2017).

In Italia, previo parere favorevole della CTS dell’AIFA, è previsto l’uso di alcuni medicinali per indicazioni diverse da quelle autorizzate, qualora ci siano a supporto evidenze consolidate nell’ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale. Tali disposizioni sono previste dalla lista dei farmaci approvati “per uso consolidato” L.648/96.

L’utilizzo dei medicinali non comporta l’obbligo di trasmissione dei dati di monitoraggio clinico e spesa farmaceutica previsti dal provvedimento CUF datato 20 luglio 2000, diversamente da quanto previsto per tutti gli altri farmaci inseriti nell’elenco istituito ai sensi della legge n. 648/96. In questa lista (allegato 4-neurologia) i farmaci azatioprina e ciclofosfamide sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale nel rispetto delle estensioni di indicazioni riportate nell’elenco medesimo ovvero per la terapia delle malattie autoimmuni a carattere neurologico (inclusa la SM).

5.1 Mitoxantrone

Farmaco derivato dell’antraciclina che causando la rottura delle catene di DNA esplica un’azione citotossica ed immunosoppressiva, ha l’indicazione nei pazienti affetti da sclerosi multipla secondaria progressiva non

ancora costretti alla sedia a rotelle, con o senza attacchi intermittenti, che siano in una fase attiva della malattia; questa fase viene definita da due attacchi o da un peggioramento EDSS di almeno un punto in 18 mesi.

La sola specialità medicinale che prevede l'indicazione autorizzata è classificata in classe H (OSP).

È utilizzato a dosaggi variabili da 8 a 12 mg/m² ogni 2-3 mesi, evitando di superare la dose cumulativa di 80 mg/m². Tra gli eventi avversi gravi vanno ricordati la cardiotoxicità (insufficienza cardiaca congestizia grave, talora mortale) e la leucemia mieloide acuta.

Attualmente, il mitoxantrone trova indicazione come rescue therapy o come terapia induttiva.

Protocollo per la somministrazione di Mitoxantrone

- Metilprednisolone 1 gr in 250 ml di Soluzione Fisiologica (in 60 minuti)
- Ondansetron 1 fl in 100 ml di Soluzione Fisiologica (in 15 minuti)
- Mitoxantrone alla dose di 8-12 mg/m² di superficie corporea, in 250 ml di Soluzione fisiologica (in 30 – 45 minuti)
- 500 ml di Soluzione fisiologica e adeguata idratazione a domicilio

Frequenza: 1 volta ogni 2 mesi se 8 mg o ogni 3 mesi se 12 mg.

Prima dell'avvio della terapia è richiesta l'esecuzione di ECG ed Ecocardiogramma transtoracico con calcolo della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF). Durante il monitoraggio della terapia è previsto il prelievo per emocromo con formula al 12° giorno dall'infusione, per emocromo con formula, funzionalità epatica e renale un paio di giorni prima della successiva infusione; si richiede inoltre controllo di Ecocardiogramma trans-toracico con calcolo della frazione di eiezione ventricolare sinistra ogni 6 mesi o prima di ogni ciclo se la dose cumulativa raggiunta supera i 100 mg/m² di superficie corporea.

Si consiglia di interrompere la terapia se:

Conta basale dei leucociti <2.000/ml o neutrofili < 1.000/ml

LVEF ridotta ≥ 10% rispetto al basale (confermata in 2 controlli)

LVEF < 50% o clinicamente significativa

Dose cumulativa 120 mg/m² per cardiotoxicità, 80 mg/m² per rischio oncoematologico.

Protocollo Rescue

- Metilprednisolone 500 mg – 1 gr in 250 cc di fisiologica (in 60 minuti)
- Ondansetron 1 fl in 100 cc di soluzione fisiologica (in 15 minuti) o
- Mitoxantrone alla dose di 10-12 mg/m² di superficie corporea, in 250 cc di soluzione fisiologica (in 30 – 45 minuti)
- Fisiologica 500 cc e adeguata idratazione a domicilio

Frequenza: 1 volta al mese per 6 mesi

Invariato il monitoraggio.

Effetti collaterali della terapia con Mitoxantrone

Effetti collaterali maggiori

- Leucemia Mieloide Acuta
- Miocardiopatia: insufficienza cardiaca congestizia (dose > 120 mg/m²)
- Alterazioni del ciclo mestruale (amenorrea permanente 7% donne < 35 anni e 14% donne > 35 anni)
- Possibile riduzione della fertilità.

Effetti collaterali minori

- Nausea e vomito (62%)
- Alopecia (47%)
- Infezione delle vie urinarie
- Flebiti in sede di iniezione
- Leucopenia-Anemia

I disturbi cardiovascolari comprendono:

- modificazioni del tracciato ECG
- episodi di aritmia acuta
- riduzione della LVEF asintomatica
- insufficienza cardiaca congestizia

Può insorgere durante la terapia o dopo la sua sospensione (mesi – anni).

Mitoxantrone e leucemia mieloide acuta

Gli inibitori della Topoisomerasi II, come il Mitoxantrone, possono indurre una LMA:

- periodo di latenza dalla fine della terapia: 3 mesi – 5 anni
- esordio acuto, non preceduto da sindrome mielodisplastica, associata ad anomalie citogenetiche che principalmente consistono in traslocazioni che coinvolgono la regione 11q23
- generalmente responsiva alla terapia anti-leucemica

5.2 Ciclofosfamide

Trattasi di un agente alchilante che lega il DNA cellulare interferendo con la mitosi e la replicazione linfocitaria, ed è indicata nel trattamento immunosoppressivo delle malattie autoimmuni del SNC; il suo uso nella SM è limitato alle forme transizionali di malattia (da RR a SP) che presentino ancora una residua attività infiammatoria (ricadute cliniche e aumento del carico lesionale alla RM), o come terapia di induzione a dosi sostenute nelle forme ad evoluzione maligna. Il protocollo prevede “boli” di terapia combinata Ciclofosfamide e Metilprednisolone 1 gr, da somministrare una volta al mese il primo anno, ogni 2 mesi il secondo anno, ogni

3 mesi il terzo anno (dose cumulativa totale < 50 gr), aggiustando la posologia del farmaco in funzione del grado di linfopenia raggiunto al nadir (12° giorno dopo l'infusione del farmaco).

Protocollo per la somministrazione di Ciclofosfamide

Possibili effetti collaterali della terapia sono i seguenti:

- nausea e vomito: ben controllati da farmaci antiemetici
- alopecia: lieve entità e reversibile
- cistite emorragica: non frequente, tipicamente microscopica; prevenibile con idratazione (3l/die)
- irregolarità mestruali
- amenorrea persistente e menopausa prematura: fattori di rischio sono l'età > di 30 anni e una dose cumulativa superiore ai 300 mg/Kg ridotta spermatogenesi
- potenziale aumento del rischio oncogenico (secondario alla dose cumulativa, sconsigliate dosi totali > 80 - 100 gr).

Procedere alla somministrazione endovena dei seguenti farmaci seguendo l'ordine riportato. Si consiglia, dato che la terapia infusiva perdura per molte ore, di utilizzare un ago cannula (20-22 g). I farmaci possono essere somministrati tramite lo stesso deflussore.

1. Metilprednisolone 1 gr in 250 ml di soluzione fisiologica tempo di somministrazione: 1 ora e $\frac{1}{2}$
2. Ondansetron 4 mg 1 fl e.v.
3. Uromitexan: dose in mg equivalente alla dose di ciclofosfamide.
4. Ciclofosfamide

Iniziare con 800 mg/m² di superficie corporea, da ricostituire sotto cappa (adatta alla manipolazione di prodotti chimici), con soluzione per preparazioni iniettabili (50 ml di soluzione per ogni grammo di farmaco). Tempo di somministrazione: 60 minuti.

5. idratazione successiva alla terapia (1500 ml per os o e.v.), al fine di ridurre al minimo il rischio di cistiti emorragiche.

Eeguire un emocromo con formula tra l'8° e il 12° giorno successivo al trattamento per cogliere la caduta dei globuli bianchi (nadir). Se il giorno del prelievo coincide con un week-end il sangue va prelevato il giorno lavorativo più vicino. Inoltre, è necessario eseguire un prelievo poco prima del successivo bolo (entro le 24 ore precedenti).

La dose successiva di ciclofosfamide viene aggiustata in base al precedente nadir come segue :

- aumentare mensilmente la dose di 200 mg/m² fino ad ottenere un numero di leucociti di circa 2000/mm³ al nadir di metà mese;
- se si arriva ad una dose di 1200 mg/m² prima di assistere ad una riduzione dei leucociti a 2000/mm³, aumentare il dosaggio di 100 mg/m² al mese fino ad ottenere il nadir desiderato;
- se i leucociti al nadir dovessero scendere sotto i 1500/mm³, ridurre il dosaggio di 100-200 mg/m²;
- la dose di ciclofosfamide somministrata deve inoltre tener conto del numero dei leucociti dell'emocromo eseguito prima della terapia; generalmente a fine mese si assiste ad un ritorno dei leucociti sopra i 4000, in tal caso la dose viene confermata. In caso contrario, il seguente schema è proposto:
 - leucociti tra 3000 e 4000/mm³ 75% della dose precedente
 - leucociti tra 2000 e 3000/mm³ 50% della dose precedente
 - leucociti <2000/mm³ SOSPENSIONE. Controllare l'emocromo dopo una settimana ed, eventualmente, dopo 15 giorni, prima di riprendere la terapia.

Una volta stabilita la dose che consente di ottenere la riduzione dei leucociti desiderata, questa diventerà la dose standard per quel paziente e sarà mantenuta nel tempo, controllando sempre l'emocromo prima del bolo (sono sufficienti invece controlli trimestrali dell'emocromo a metà mese).

Nei pazienti con ritenzione urinaria e storia di cistiti ricorrenti o di pregressa documentata ematuria, è opportuno prevenire una eventuale cistite emorragica applicando un catetere di Foley.

È opportuno inoltre mantenere un adeguato apporto idrico il giorno successivo la terapia (almeno due litri).

Controlli periodici:

- Controllare mensilmente il peso corporeo del paziente
- Eseguire ogni 3 mesi citologia urinaria (3 campioni).
- Ogni sei mesi eseguire Ecografia vescicale e post-minzionale

5.3 Azatioprina

È un antimetabolita per os usato da neurologi e reumatologi al dosaggio di 2,5-3 mg/kg/die per il trattamento delle malattie autoimmuni e nei trapianti d'organo. Sebbene non esistano studi randomizzati, placebo-controllati, di Fase III su grandi numeri di pazienti che ne abbiano inequivocabilmente dimostrato l'efficacia nella SM, tale farmaco può costituire un'alternativa ai farmaci di prima linea. La possibile riduzione di fertilità ne controindica l'uso nei soggetti giovani o in presenza di desiderio di maternità o paternità, così come la presenza di neoplasie pregresse. È necessario monitoraggio ematochimico ed esecuzione periodica di esami per il potenziale rischio neoplastico dopo esposizione prolungata (≥10 anni).

Monitoraggio della terapia con Azatioprina

Screening

- 90.62.2 - EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
- 90.16.3 - CREATININA
- 90.25.5 - GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)
- 90.09.2 - ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.04.5 - ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.4431 - URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
- 89.13 - VISITA NEUROLOGICA
- SCREENING NEOPLASTICO INDICATO PER SESSO ED ETA'

Avvio terapia

Spiegazione dei meccanismi d'azione del farmaco e dei possibili eventi avversi

Figure coinvolte

- Neurologo

Ogni mese per i primi tre mesi

- 90.62.2 - EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
- 90.16.3 - CREATININA
- 90.09.2 - ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.04.5 - ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)

Ogni tre mesi per il primo anno

- 90.62.2 - EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
- 90.16.3 - CREATININA
- 90.09.2 - ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.04.5 - ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)

Dal secondo anno

Ogni tre mesi

- 90.62.2 - EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.

Ogni dodici mesi

- 90.16.3 - CREATININA
- 90.09.2 - ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT)
- 90.04.5 - ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT)
- 90.44.3 - URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
- SCREENING NEOPLASTICO INDICATO PER SESSO ED ETA'

6. Trattamento “modificante il decorso” (disease modifying drug o DMD) in età pediatrica

Le terapie di prima linea (Interferon-beta – IFNB - e glatiramer acetato – GA -). hanno l'obiettivo di prevenire le ricadute e la progressione della malattia.

Le posologie sono comunemente quelle dell'adulto. Non vengono posti limiti di età e vi sono osservazioni che supportano il loro utilizzo anche sotto i 12 anni.

AIFA ha concesso l'utilizzo sopra i 12 anni di IFNB e GA. Sotto tale età la decisione deve tener conto delle caratteristiche del singolo caso, ma si deve anche considerare che il profilo di sicurezza nei soggetti con età inferiore a 12 anni è simile a quello di soggetti di maggiore età e che vi sono situazioni cliniche caratterizzate da una marcata attività di malattia, tali da rendere fortemente necessario e non differibile l'inizio di un trattamento farmacologico (1).

I soggetti in trattamento devono essere sottoposti a regolari follow up (clinici, neuroradiologici e laboratoristici) per le valutazioni di efficacia e per valutare la presenza di eventuali effetti collaterali.

I follow up clinici dovrebbero essere eseguiti ogni 3-6 mesi, quelli neuroradiologici ogni 6-12 mesi; periodicamente inoltre dovrebbe essere eseguito l'emocromo e valutata la funzionalità epatica, tiroidea e renale. (Ghezzi A. et al., 2016).

Gli effetti collaterali come i sintomi influenzali possono essere controllati con l'utilizzo del paracetamolo o dell'ibuprofene prima dell'iniezione di IFN-b.

È necessario un addestramento del soggetto e/o dei genitori circa le tecniche di iniezione (attualmente sono infatti disponibili sul mercato anche apparecchi per l'autosomministrazione che l'adolescente può gestire in autonomia) ed una completa informazione per il paziente ed i suoi genitori circa la malattia, la sua prognosi, la gestione degli eventi avversi (Ghezzi A. et al. 2016) anche per garantire l'aderenza al trattamento.

La precisa valutazione dell'efficacia del trattamento necessita di una adeguata adesione allo stesso che non sempre è presente. Infatti in una recente indagine epidemiologica utilizzando questionari self-report compilati da pazienti pediatriche con SM è stata documentata un non aderenza al trattamento in un percentuale compresa fra 37 ed 47%. In un altro studio viene riferito che nel 16% dei casi il farmaco è stato cambiato dopo una durata media di 1.1 anni a causa della scarsa tolleranza allo stesso ovvero per un non aderenza al trattamento (Tanuja C. et, 2016).

Infine in un soggetto in trattamento con IFN-b in caso di evidenza di progressione di malattia nonostante l'adeguata aderenza al trattamento è opportuno determinare la presenza di anticorpi neutralizzanti (neutralizing antibodies - NABs) dopo 12-24 mesi. In caso di positività ripetuta (con intervalli di 3-6 mesi) il farmaco dovrà essere sospeso.

Nei casi in cui non vi è risposta clinica soddisfacente ai trattamenti di prima linea la scelta terapeutica attualmente più utilizzata è rappresentata dal natalizumab. Si tratta di farmaco somministrato endovena

ogni 28 giorni, che ha dimostrato avere un elevato profilo di efficacia, nel ridurre le ricadute, nel prevenire la progressione, nel ridurre gli aspetti neuroradiologici di attività di malattia. Il farmaco presenta inoltre un'elevata tollerabilità. Il suo utilizzo è però gravato da una rara ma grave complicanza, la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Il rischio di contrarre tale affezione è in relazione alla durata del trattamento (rischio più elevato sopra i 2 anni), al pregresso uso di farmaci immunosoppressori e alla presenza di anticorpi anti-JCV. L'esame per la determinazione degli anticorpi anti-JCV e la loro quantificazione permette di valutare in modo accurato il rischio di sviluppo di PML e quindi di gestire in modo ottimale tale terapia.

Altri farmaci (fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab, dimetilfumarato) sono attualmente disponibili nel trattamento della forma adulta e sono in corso di valutazione nell'età pediatrica: le indicazioni di trattamento farmacologico richiederanno pertanto un adeguamento nel futuro, sulla base delle evidenze che si renderanno disponibili (1).

Per casi aggressivi e privi di alternative terapeutiche rimane aperta la possibilità di ricorrere a trattamenti immunosoppressori (mitoxantrone, ciclofosfamide), seppure con limitazioni consistenti legate agli eventi avversi.

La letteratura scientifica segnala anche il possibile utilizzo di rituximab, con impiego off label.

Da quanto esposto emerge come sia necessario che la presa in carico diagnostica e terapeutica dei soggetti in età evolutiva, anche in ambito ospedaliero, avvenga in un'ottica multidisciplinare plurispecialistica per la possibile compresenza di problematiche neurologiche ed internistiche connesse alla malattia ed alle sue complicanze ed ai possibili effetti collaterali dei trattamenti.

7. Terapie sintomatiche

Le terapie sintomatiche della Sclerosi Multipla sono rivolte a ridurre l'intensità dei sintomi e il conseguente impatto della patologia sulla qualità di vita dei pazienti. Tra le terapie disponibili, vi sono alcuni farmaci collocati in classe A e rimborsati dal SSN ed altri in classe C erogati a totale carico del paziente. Si ritiene in ogni caso utile riportare quelli più diffusamente impiegati nella pratica clinica.

7.1 Spasticità

Farmaci orali: Baclofene (cp 25mg-Classe A) dai 10 ai 100 mg/die, Clonazepam (cp 0,5mg, cp 2mg, gtt 10ml 2,5mg/ml-Classe A). In seconda battuta, utile anche l'utilizzo di Diazepam (gtt 2 e 5mg) dai 5 ai 20 mg/die, farmaco in fascia C.

Cannabinoidi: E' stata dimostrata l'efficacia dei cannabinoidi nel trattamento della spasticità e del dolore neuropatico cronico, di cui soffre il 50% dei pazienti affetti da SM. L'associazione di due diversi cannabinoidi quali il delta-9-tetraidrocannabinolo e il cannabidiolo trova ora indicazione, come formulazione in spray orale, nel trattamento della spasticità, fornendo anche sollievo al dolore neuropatico e consentendo una

significativa riduzione dei disturbi del sonno associati al dolore. Nell'uomo esiste un sistema endocannabinoide di cui si conoscono due recettori principali: tipo 1 (CB1) che è situato nelle terminazioni centrali e periferiche del SNC, presenti in quantità elevate nelle aree associate ai movimenti al controllo della postura, alla percezione sensoriale e del dolore, alla memoria, alle funzioni cognitive alle emozioni, all'appetito nonché alle funzioni del SN autonomo ed apparato endocrino. Questo avrebbe un ruolo nel modulare la spasticità in SM. La stimolazione di questo recettore ridurrebbe la gravità di alcuni sintomi correlati a diversi disordini quali la spasticità da SM e alcuni tipi di dolore. Tipo 2 (CB2) è presente nelle cellule immunitarie ed è coinvolto nella regolazione del rilascio di citochine da parte delle cellule immunitarie, nonché nella migrazione di queste cellule finalizzata a ridurre l'infiammazione e alcuni tipi di dolore. Il Delta-9-tetraidrocannabinolo+cannabidiolo è un modulatore del sistema endocannabinoide ed è un medicinale a base di cannabinoidi ricavato da principi attivi della varietà vegetale *Cannabis sativa*. La formulazione è preparata da due varietà clonate, produttrici di elevati livelli di delta 9 tetraidrocannabinolo (THC) e cannabidiolo (CBD), presenti nel Delta-9-tetraidrocannabinolo+cannabidiolo. Gli effetti indesiderati più frequenti di tale farmaco, il cui uso prevede una titolazione graduale della dose nei primi 14 giorni e poi la sostanziale autogestione da parte del paziente, sono rappresentati da vertigine e stanchezza. Per i pazienti che non rientrano nei criteri di eleggibilità AIFA, vi è la possibilità di ricorrere all'utilizzo di cannabis sativa, nonché alla sostanza attiva Cannabis FM-2 (contenente percentuali di THC compresa tra il 5 e l'8% e di Cannabidiolo (CBD) tra il 7,5 e il 12%), prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (SCFM) secondo le modalità previste dalla L.R. n. 11 dd. 8 luglio 2016 e i relativi Indirizzi applicativi, ai sensi della DGR n.1884/2016.

La delibera, nel fornire indirizzi applicativi per la prescrizione in regime SSR dei farmaci a base di cannabinoidi, individua tra gli impieghi ad uso medico supportati da evidenze scientifiche l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore come la sclerosi multipla. Inoltre, tra gli aspetti che vengono disciplinati dal nuovo provvedimento regionale risultano di particolare interesse:

- l'individuazione dei centri della Rete delle Cure palliative e della terapia del dolore pubblici e privati e dalle neurologie del SSR quali centri autorizzati alla prescrizione;
- la prescrizione sulla base di un piano terapeutico redatto da specialisti operanti nei centri individuati dalla regione e la conseguente opportunità di prescrizione da parte del Medico di Medicina Generale.

Per ogni ulteriore dettaglio si rimanda al provvedimento in questione.

Indicazioni ministeriali e protocollo per la somministrazione di Delta-9-tetraidrocannabinolo + cannabidiolo

Il 30 aprile 2013 - con autorizzazione sulla Gazzetta Ufficiale n. 100 (supplemento n 33) - l'Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizzato il Delta-9-tetraidrocannabinolo+cannabidiolo per il trattamento della spasticità nella sclerosi multipla. Il farmaco è stato classificato dall'AIFA, in classe H, cioè a carico del sistema sanitario nazionale e disponibile presso le Farmacie Ospedaliere dei Centri di Sclerosi Multipla.

Per la sua prescrizione è necessario compilare la scheda di monitoraggio disponibile sulla piattaforma web dell'AIFA. I medici e i farmacisti dovranno registrare pazienti eleggibili, inserire sia i dati relativi al trattamento (Eleggibilità e Follow-up) che alla dispensazione del farmaco.

Delta-9-tetraidrocannabinolo+cannabidiolo *“è indicato come trattamento per alleviare i sintomi in pazienti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla (SM) che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri farmaci antispastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia”*.

Criteri di eleggibilità e dati clinici per la dispensazione

- Diagnosi Sclerosi multipla con esordio di malattia espressa in mesi.
- Trattamento con antispastici già in corso
- Delta-9-tetraidrocannabinolo+cannabidiolo in aggiunta a trattamenti antispastici (baclofene, tizanidina, dandrolene, eperisone e tiocolchicoside etc.).
- EDSS tra 0-9,5;
- NRS (Numerical Rating Scale) per la spasticità tra 4 -10
- Ambulation Index tra 0- 9 (vedi sotto)
- Può essere eseguito il Test dei 10 m (non obbligatorio)
- Assenza di storia di malattie cardiovascolari, di gravi disturbi psichiatrici, di gravidanza e di assunzione di sostanze psicoattive.

Rivalutazione

La rivalutazione dell'efficacia della terapia va fatta a 4 settimane dall'inizio del trattamento per ulteriore rimborsabilità del farmaco (Payment by Results).

L'efficacia viene calcolata sulla base del miglioramento di almeno il 20% del NRS per la spasticità; tale valore viene fornito dal sistema in automatico, con un delta. Qualora tale valore sia <20% in riferimento al basale, il trattamento va interrotto per mancanza di efficacia e il paziente non potrà più assumere Delta-9-tetraidrocannabinolo+cannabidiolo.

Le altre rivalutazioni sono obbligatorie ogni 6 mesi; per proseguire il trattamento deve essere mantenuto sempre un miglioramento di almeno il 20% del NRS per la spasticità.

Il trattamento verrà interrotto inoltre se sopraggiungono effetti collaterali o gravidanza.

Modalità di somministrazione e titolazione

Delta-9-tetraidrocannabinolo+cannabidiolo spray è indicato solo per uso oromucosale nell'interno della guancia o sotto la lingua.

La dose ottimale deve essere raggiunta attraverso un periodo di titolazione protratta fino a 2 settimane per ottenere il dosaggio ottimale al fine di minimizzare gli effetti avversi aumentando la dose secondo lo schema sotto riportato, che viene consegnato al paziente. In particolare, il numero di applicazioni spray va aumentato ogni giorno seguendo lo schema. La dose pomeridiana/serale va somministrata in qualsiasi momento tra le 16.00 e l'ora di coricarsi. In caso di aggiunta di una dose mattutina, questa va assunta tra l'ora del risveglio e mezzogiorno. Il paziente può continuare a aumentare gradualmente la dose fino a un massimo di 12 applicazioni spray giornaliere, fino a ottenere l'ottimale alleviamento dei sintomi. Si deve osservare un intervallo di almeno 15 minuti tra un'applicazione e quella successiva.

Il numero e la frequenza delle applicazioni dello spray variano da paziente a paziente.

Giorno	Numero di applicazioni spray	Numero di applicazioni spray serali	Numero complessivo applicazioni
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

A completamento del periodo di titolazione, è consigliato mantenere la dose ottimale ottenuta. La dose mediana somministrata negli studi clinici è di otto applicazioni spray al giorno. Aumenti o diminuzioni della dose potrebbero risultare appropriati in caso di alterazioni della gravità della malattia del paziente,

cambiamenti delle terapie concomitanti somministrate o nel caso si manifestino fastidiose reazioni avverse. Dosaggi superiori a 12 applicazioni spray al giorno non sono consigliate.

AMBULATION INDEX

0 = Asymptomatic; fully active.

1 = Walks normally, but reports fatigue that interferes with athletic or other demanding activities.

2 = Abnormal gait or episodic imbalance; gait disorder is noticed by family and friends; able to walk 25 feet (8 meters) in 10 seconds or less.

3 = Walks independently; able to walk 25 feet in 20 seconds or less.

4 = Requires unilateral support (cane or single crutch) to walk; walks 25 feet in 20 seconds or less.

5 = Requires bilateral support (canes, crutches, or walker) and walks 25 feet in 20 seconds or less; or requires unilateral support but needs more than 20 seconds to walk 25 feet.

6 = Requires bilateral support and more than 20 seconds to walk 25 feet; may use wheelchair on occasion.

7 = Walking limited to several steps with bilateral support; unable to walk 25 feet; may use wheelchair for most activities.

8 = Restricted to wheelchair; able to transfer self independently.

9 = Restricted to wheelchair; unable to transfer self independently.

Tossina botulinica: Per ridurre forme settoriali o particolarmente gravi di spasticità è possibile intervenire con la tossina botulinica.

L'utilizzo della tossina botulinica di tipo A nei pazienti con sclerosi multipla per il trattamento della spasticità, limitatamente alle forme non incluse nelle indicazioni autorizzate è reso rimborsabile ai sensi della L.648/1996.

I vantaggi del trattamento con tossina botulinica sono rappresentati proprio dalla possibilità di un utilizzo focale, dalla sua lunga durata d'azione (alcuni mesi) e dalla completa reversibilità dell'effetto, accanto a una sostanziale assenza di effetti collaterali sistemici, seppur possibili quando si utilizzano dosi elevate. Può essere utilizzata come add-on alla terapia farmacologica sistemica.

L'obiettivo terapeutico è rappresentato da: riduzione del tono, prevenzione di contratture fisse, miglioramento funzionale (con possibilità di migliorare la gestione dell'igiene personale del paziente), oltre che prevenzione delle complicanze legate alla spasticità quali ad esempio le dislocazioni.

È altrettanto importante sottolineare che l'iniezione di tossina botulinica (in particolare in alcune sedi come gli adduttori degli arti inferiori e le dita della mano) non ha solo lo scopo di permettere un recupero della funzionalità, in abbinamento alla riabilitazione, ma anche e soprattutto rispondere ad esigenze igienico assistenziali. Infine, questo trattamento riveste un ruolo fondamentale nella gestione del dolore.

Per quanto concerne la procedura di iniezione, che prevede un'eccellente conoscenza anatomica, essa può essere facilitata da guida ecografica.

È particolarmente importante ricordare che questo trattamento va inserito nel contesto di un approccio multimodale che comprenda, in primis, la riabilitazione fisica, che se intrapresa precocemente post-iniezione amplifica l'effetto della tossina stessa.

Baclofene per via intratecale: In caso di gravissima tetra- o paraparesi spastica è possibile somministrare il baclofene per via intratecale con catetere lombare e reservoir sottocutaneo

I casi più gravi di spasticità degli arti inferiori non gestibile con farmaci orali o trattamenti locali possono beneficiare dell'impianto di pompe per la somministrazione intratecale di baclofene, la cui efficacia nel ridurre la spasticità severa, nei pazienti deambulanti e non, è stata confermata da numerosi studi.

Il baclofene viene somministrato mediante l'impianto di pompe con reservoir sottocutaneo a livello addominale e un catetere che rilascia il baclofene direttamente a livello intratecale. In virtù di tale modalità di somministrazione, solo una minima quantità di baclofene raggiunge il IV ventricolo e non esercita effetti di inibizione sui centri respiratori, mentre agisce selettivamente e direttamente sui neuroni spinali che controllano l'output motorio. La dose efficace di farmaco è molto inferiore (0,3-0,5%) rispetto alla dose necessaria per ottenere il medesimo effetto con i farmaci orali, permettendo pertanto la minimizzazione degli effetti collaterali sistemici.

Questo trattamento va riservato a una minoranza di pazienti (circa l'1% dei pazienti), che va selezionata con accuratezza. In particolare, il trattamento con baclofene intratecale è indicato in pazienti con importante spasticità, soprattutto agli arti inferiori, in cui la terapia orale garantisce un controllo parziale o subottimale in quanto l'incremento della dose è limitato dall'insorgenza di effetti collaterali sistemici. In base ad alcuni studi, viene specificato che i candidati per la somministrazione intratecale debbano avere i seguenti punteggi: scala di Ashworth ≥ 3 e spasm frequency score > 2 (vedi sotto).

Inoltre, l'efficacia del trattamento e i risultati attesi vanno valutati in base alla disabilità al baseline (valutata in base all'EDSS); per i pazienti deambulanti senza appoggio (EDSS < 6) l'obiettivo è migliorare l'autonomia, per i non deambulanti (EDSS > 7) l'obiettivo è la riduzione degli spasmi e del dolore e il miglioramento della gestione del paziente (es. igiene); coloro che invece necessitano di aiuto nella deambulazione, ricadendo in una situazione intermedia, vanno valutati con cautela poiché l'ipertono spesso rappresenta un aiuto nel mantenimento della stazione eretta e la sua eliminazione potrebbe causare una paradossale riduzione dell'autonomia.

Screening pre-trattamento e impianto

Prima dell'impianto, è necessario eseguire una procedura di screening al fine di verificarne l'efficacia e l'eventuale insorgenza di effetti avversi per il singolo paziente.

Il test, eseguito in regime di DH, consiste nella somministrazione intratecale mediante puntura lombare di una singola dose di baclofene (alla dose di 50mg, variabile da 25 a 100). Non è necessario sospendere completamente la concomitante terapia orale, anche se si suggerisce di ridurre o saltare la dose mattutina precedente alla prova. Il test di screening viene definito positivo qualora si osservi una riduzione da 1 a 2 punti della scala di Ashworth e/o di almeno 2 punti del spasm frequency score. È necessario tuttavia informare il paziente come l'esito della prova non rifletta esattamente quello che sarà l'effetto della somministrazione del baclofene mediante pompa alimentata a batteria.

Qualora il test venga ritenuto positivo, anche in base agli obiettivi prestabiliti con il paziente, si procede all'impianto della pompa.

L'impianto, effettuato dal neurochirurgo, consiste nel posizionamento sottocutaneo (solitamente a livello dell'addome) di una pompa contenente un reservoir ricaricabile mediante puntura. Alla pompa è connesso un catetere che viene tunnellizzato fino a raggiungere lo spazio subaracnoideo.

La ricarica della pompa viene effettuata dal neurologo a intervalli di tempo inizialmente più ravvicinati (1-2 mesi), poi, una volta stabilita la diluizione e la velocità di infusione ottimali, ogni 3-6 mesi. La fisioterapia è fondamentale anche in questo caso, dal momento che è in grado di amplificare l'efficacia del trattamento.

Sicurezza e complicanze

Gli effetti collaterali sistemici tipici dei farmaci antispastici orali sono molti meno comuni con la somministrazione intratecale: si possono osservare sonnolenza (21% vs 63% del trattamento orale), vertigini (8%), cefalea, nausea/vomito; l'effetto collaterale più comune è l'ipotonia, spesso correggibile con l'aggiustamento della dose. La durata media della batteria della pompa è di 64±13 mesi.

Raramente gli eventi avversi riportati sono legati al device (2%), più frequentemente invece sono procedurali e periprocedurali o legati al rilascio del farmaco (12%); in particolare, le complicanze più frequenti sono kink, occlusione o dislocazione del catetere e infezione della tasca di impianto. Nonostante la rarità di tali eventi è bene che non solo il personale medico e infermieristico, ma anche i caregivers siano in grado di riconoscere prontamente eventuali eventi avversi e complicanze. La cessazione improvvisa del trattamento può tradursi in febbre, sonnolenza e/o coma, ricomparsa della spasticità, rigidità muscolare diffusa e in rari casi exitus. L'overdose massiva del baclofene può portare a coma o, in casi più lievi, a sonnolenza, vertigini/sensazione di testa leggera, depressione respiratoria, crisi epilettiche, ipotonia e alterazione dello stato di coscienza. Infine, la dislocazione del catetere, con conseguente scorretta delivery del farmaco, può richiedere una correzione chirurgica.

Scala di Ashworth modificata

- 1 Nessun aumento di tono
- 2 Lieve aumento di tono, con "sensazione di gradino" o di minima resistenza alla fine dell'esecuzione articolare, quando il segmento esaminato è messo in flessione od in estensione
- 3 Lieve aumento del tono, con ostacolo seguito da minima resistenza durante il resto dell'esecuzione articolare
- 4 Aumento più evidente del tono muscolare, percepibile durante tutta (o gran parte) dell'escursione articolare. I segmenti sono facilmente mobilizzati
- 5 Marcato aumento del tono: la mobilizzazione passiva è difficile
- 6 I segmenti interessati sono rigidi in flessione od estensione

Spasm Frequency Scale

Score Description (spasms are measured by the number of spontaneous flexor and extensor muscle spasms over a 1-hour period)

- 0 None
- 1 No spontaneous spasms; vigorous sensory and motor stimulation results in spasms
- 2 Occasional spontaneous spasms and easily induced spasms
- 3 >1 but <10 spontaneous spasms per hour
- 4 >10 spontaneous spasms per hour

7.2 Fatica

Non esistono attualmente farmaci indicati per la fatica con efficacia dimostrata da elevati livelli di evidenza in base agli studi attualmente disponibili. I farmaci più comunemente utilizzati sono: amantadina (Classe C) 100 mg x 2/die, 4-aminopiridina 15-32 mg/die (formulazione galenica).

Per la gestione delle difficoltà motorie e di deambulazione si può utilizzare la fampridina (Classe C), bloccante dei canali del potassio derivato della 4-aminopiridina. La fampridina migliora la conduzione a livello degli assoni demielinizzanti e, nei pazienti responsivi (il 35-43%), entro due settimane aumenta la velocità nella deambulazione del 25% che in valore assoluto corrisponde ad un guadagno verso placebo di un secondo e di 0,5 secondi nei due studi rispettivamente. Il miglioramento della mobilità non raggiunge la significatività statistica in uno dei due studi. Nel secondo studio, il punteggio al momento dell'arruolamento era di 70 ed è migliorato di 2,59 punti con fampridina ed è diminuito di 0,83 punti con placebo, con una differenza statisticamente significativa.

La fampridina aumenta il rischio convulsivo ma al momento non è definibile la frequenza precisa dell'evento. L'incidenza di infezioni urinarie > 10% oltre alla possibilità di causare altri effetti indesiderati comuni, con una

incidenza compresa tra l'1% e il 10%, di tipo neurologico quali vertigini e disturbi dell'equilibrio, cefalea, parestesie, tremori, ansia, insonnia, astenia, rendono il profilo benefici rischi del farmaco alquanto incerto.

7.3 Disturbi urinari

Per la **vescica iperattiva** con minzione imperiosa: Oxibutinina 5 mg x 2 o 3 volte/die (Classe A- nota 87), Tolterodina da 2-3 a 6-8 mg/die (Classe A- nota 87), Solifenacina succinato 1mg/ml sospensione orale o 5 mg cp (Classe C) mirabegron 25 o 50 mg (Classe C). Tolterodina tartrato, solifenacina succinato e mirabegron sono utilizzati in alternativa alla oxibutinina se è quest'ultima risulta inefficace o in caso di effetti collaterali; inoltre la prescrizione di tali farmaci rimane di netta prevalenza urologica.

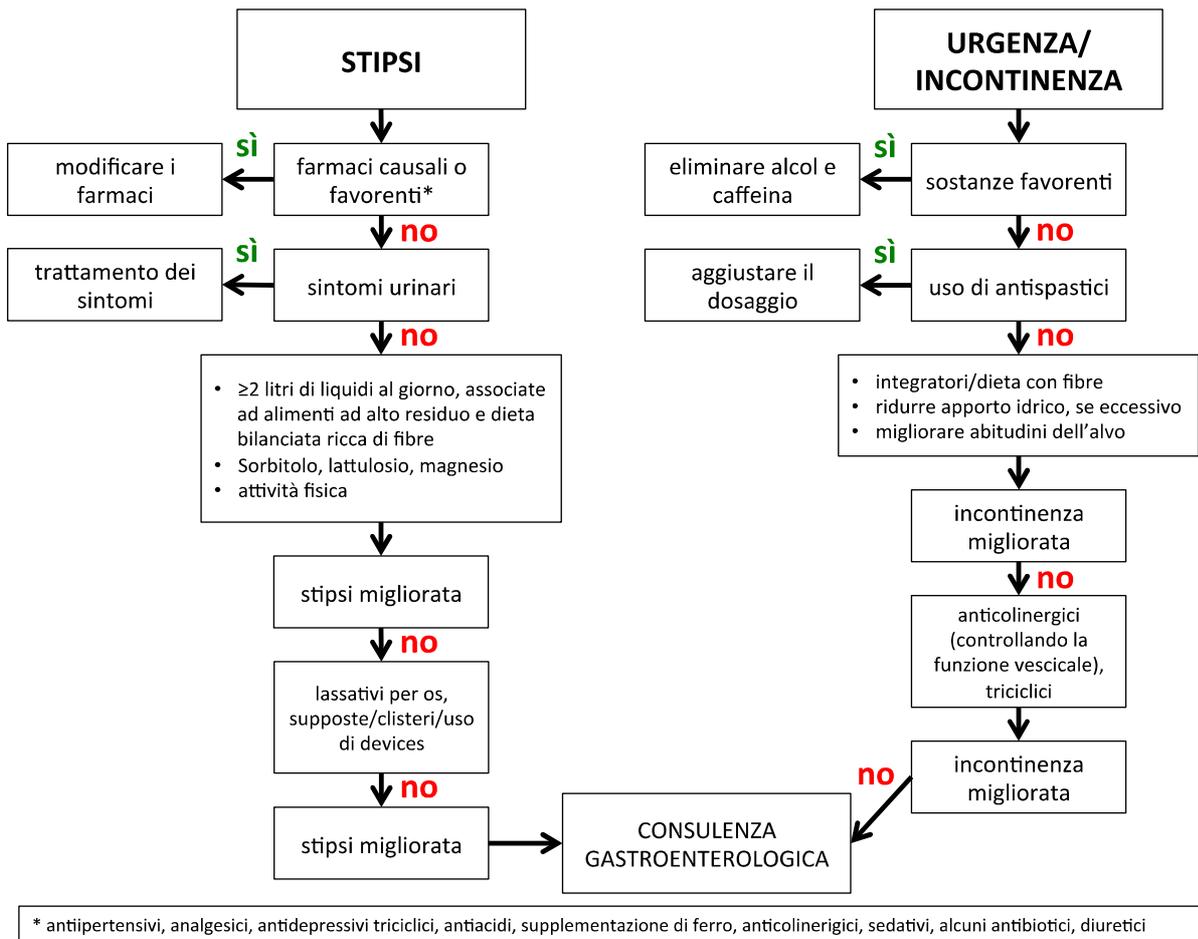
Per la **vescica ipoattiva** (ritenzione urinaria): farmaci alfa-litici, cateterismo pulito intermittente (o catetere a dimora se sono necessari più di 5-6 autocateterismi/die, al fine di ridurre il rischio di infezioni urinarie ricorrenti e resistenti ai comuni antibiotici).

7.4 Disturbi sessuali

Per la disfunzione erettile possono essere utilizzati: sildenafil dai 25 a 100 mg, tadalafil 10 mg, vardenafil da 5 a 20 mg, alprostadil (formulazione per iniezione) da 2,5 mcg a 10 mcg. Tutti i farmaci sono in Classe A con la nota 75 (la prescrizione di tali farmaci rimane di netta prevalenza urologica).

7.5 Disturbi del transito intestinale

Sono particolarmente frequenti nei pazienti con SM e spesso sono influenzati dalle terapie immunomodulatorie, immunosoppressive e sintomatiche, nonché dai fattori (psicologici, ambientali e climatici) che determinano stipsi anche nella popolazione generale; nella Figura (adattata da PDTA SM regione Veneto) è sintetizzato un possibile algoritmo gestionale dei disturbi dell'alvo nei pazienti con SM.



7.6 Disturbi parossistici sensitivi e/o dolorosi

Possono essere costituiti da: nevralgia trigeminale, parossismi dolorosi spinali agli arti inferiori, disestesie urenti, ecc.

I farmaci comunemente utilizzati sono: Carbamazepina (cp 200 e 400mg - Classe A) dai 200 ai 1600 mg/die, Gabapentin (cp da 100, 300 e 400mg-Classe A nota 4) dai 300 ai 3200 mg/die, Pregabalin (cp 75mg-Classe A nota 4) dai 75 ai 600 mg/die.

7.7 Disturbi dell'umore

Il 50% dei pazienti affetti da Sclerosi Multipla presenta un episodio depressivo almeno una volta nel corso della vita; tale frequenza è tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Una recente revisione sistematica ha riportato una prevalenza del 30,5% per la depressione e del 22,1% per l'ansia.

Trattare la depressione nei pazienti con la SM incrementa l'aderenza alla terapia, riduce i disturbi cognitivi e la fatica e migliora la qualità della vita.

Trattamenti farmacologici: sebbene la letteratura in merito sia povera in termini di trial randomizzati controllati (si segnalano solo uno studio sulla desipramina e uno sulla paroxetina), numerosi trial open label

hanno dimostrato l'efficacia di sertralina, fluvoxamina, moclobemide e fluoxetina. In generale, gli SSRI vengono individuati come trattamento di prima linea, ben tollerato, mentre i triciclici, alla luce della loro azione sedativa ed anticolinergica, andrebbero evitati. Durante la terapia antidepressiva è importante individuare eventuali sintomi maniacali/ipomaniacali, per diagnosticare precocemente e correttamente il disturbo bipolare, il quale ha una prevalenza da 2 a 3 volte maggiore tra i pazienti affetti da SM rispetto alla popolazione generale. Inoltre, qualora la depressione insorga in corso di terapia interferonica/immunomodulante, quest'ultima non va sospesa ma è necessario trattare la depressione. Trattamenti non farmacologici: una recente revisione Cochrane è cautamente in favore della terapia cognitivo-comportamentale (CBT), pur con i limiti legati al possibile concomitante disturbo cognitivo.

Bibliografia

- Aharoni R. The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. *Autoimmun Rev.* 2013 Mar;12(5):543-53.
- Amarenco G, Chartier-Kastler E, Denys P, Jean JL, de Sèze M, Lubetzki C. First-line urological evaluation in multiple sclerosis: validation of a specific decision-making algorithm. *Mult Scler.* 2013 May 22.
- Amato MP. Pharmacoeconomic considerations of multiple sclerosis therapy with the new diseasemodifying agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Oct;5(10):2115-26. Review
- Arroyo R, Vila C, Clissold S; Retrospective observational study of the management of multiple sclerosis patients with resistant spasticity in Spain: the "5E" study; *Expert Rev. of Pharmacoeconomics and Outcomes Res.*; 2011; 11: 205-213.
- Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systemic review. *Health Technol Assess.* 2003 7:1-111
- Ben-Zacharia AB. Therapeutics for multiple sclerosis symptoms. *Mt Sinai J Med.* 2011 May; 78(2):176-91. doi: 10.1002/msj.20245. Review.
- Berger T. Multiple sclerosis spasticity daily management: retrospective data from Europe. *Expert Rev Neurother.* 2013 Feb;13(3 Suppl 1):3-7.
- Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2013 Jan;10(1):97-105.
- Bigi S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol.* 2012 Nov;27(11):1378-83. Epub 2012 Aug 21. Review.
- Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, et al. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017 Jan 15;372:331-341.
- Borg-Stein J, Pine ZM, Miller JR, Brin MF. Botulinum toxin for the treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil.* 1993 72:364-368
- Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Adèr HJ, Pfenning L, Lindeboom J, de Sonnevill LM,
- Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2002 Jan 17;346(3):158-64.
- Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD006921.
- Carra A, Onaha P, Luetic G, et al. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina. *Eur J Neurol.* 2008;15:386-93.
- Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4: CD003982.
- Castillo-Trivino T, Mowry EM, Gajofatto A, et al. Switching multiple sclerosis patients with break through disease to second-line therapy. *PLoS ONE.* 2011;6:1-5.
- Cava TJ. Botulinum toxin management of spasticity in upper motor neuron lesion. *Eur J Neurol.* 1995 2(Suppl 3): 57-60
- Charles JA, Tremlett H, Lu E, Guimond C, Sadovnick AD. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology.* 2013 Mar 12;80(11):1068-9.
- Chitnis T, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Bar-Or A, Ghezzi A, Kornberg A, Krupp LB, Pohl D, Rostasy K, Tenenbaum S, Waubant E, Wassmer E. International Pediatric MS Study Group Clinical Trials Summit: meeting report. *Neurology.* 2013 Mar 19;80(12):1161-8.
- Cohen J, Belova A, Selmaj K et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2015;72(12):1433-41
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb 4;362(5):402-15.

- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 31;374(9700):1503-11.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1221-31.
- Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003 Apr;126(Pt 4):770-82
- Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):606-16.
- Coyle PK. Switching algorithms: from one immunomodulatory agent to another. *J Neurol*. 2008;255(S1):44-50.
- Coyle PK. Switching therapies in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2013 (e-pub march, 19).
- Dunmore FR. Fatigue in multiple sclerosis: an overview of assessment and pharmacologic treatment. *Adv NPs PAs*. 2013 Apr;4(4):23-5, 32.
- Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003 Jun;9(3):260-74.
- Fampyra. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)
- Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, Jensen MP; Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial; *Clin Ther*.; 2008; 30: 974-85.
- Filippi M, Rovaris M, Inglese M, Barkhof F, De Stefano N, Smith S, Comi G. Interferon beta-1a fobrain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (ETOMS Study) *Lancet*. 2004 Oct 23-29;364(9444):1489-96. Filippini G, Brusafferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, Candelise L. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4): CD0013312007.
- Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network metaanalysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 6;6:CD008933. doi: 10.1002/ 14651858.CD008933. pub2. Review.
- Finsterer J, Fuchs I, Mamoli B. Automatic EMG-guided botulinum toxin treatment of spasticity. *Clin Neuropharmacol*. 1997 20:195-203
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiuetta V, Dawson KT ; CONFIRM Study Investigators, Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1087-97.
- Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, et al. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15:50-8.
- Ghezzi A, Annovazzi P, Portaccio E, Cesari E, Amato MP Current recommendations for multiple sclerosis treatment in pregnancy and puerperium *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Jul;9(7):683-91;
- Ghezzi A, Carone R, Del Popolo G, Amato MP, Bertolotto A et al. Recommendations for the management of urinary disorders in multiple sclerosis: a consensus of the Italian Multiple Sclerosis Study Group. *Neurol Sci* 2011;32:1223-31.
- Giovannelli M, Borriello G, Castri P, Prosperini L, Pozzilli C. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*. 2007 Apr;21(4):331-7.
- Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler*. 2012 Jul;18(7):932-46.
- Gladstone DE, Peyster R, Baron E, Friedman-Urevich S, Sibony P, Melville P, Gottesman M. Highdose cyclophosphamide for moderate to severe refractory multiple sclerosis: 2-year follow-up (investigational new drug No. 65863). *Am J Ther*. 2011 Jan;18(1):23-30.

- Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Jun 22;381(9884):2167-75.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators, Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1098-107.
- Goodman AD et al. A phase III trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68:494-502
- Goodman AD et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 273:732-8.
- Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR; Fampridine MS-F203 Investigators. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009 Feb 28;373(9665):732-8
- Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M, Aspelin P, Fredrikson S. Radiologically isolated syndrome--incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Mult Scler*. 2013 Mar;19(3):271-80.
- Gray OM, McDonnell GV, Forbes RB. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:507-10.
- Grazko M, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms and rigidity. *Neurology*. 1995 45:12-17
- Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000; 54:1720-1725
- Hart S, Fonareva I, Merluzzi N, et al. Treatment for depression and its relationship to improvement in quality of life and psychological well-being in multiple sclerosis patients. *Qual Life Res*. 2005 Apr;14(3):695-703.
- Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002 Dec 21-28;360(9350):2018-25.
- Healy BC, Glanz BI, Stankiewicz J, et al. A method for evaluating treatment switching criteria in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16:1483-9.
- Hughes SE, Spelman T, Gray OM, et al. for the MSBase study group. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Oct 9. [Epub ahead of print].
- Hyman N, Barnes M, Bhakta B, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Jun;68(6):707-12.
- Invernizzi P, Benedetti MD, Poli S, Monaco S. Azathioprine in multiple sclerosis. *Mini Rev MedChem* 2008;8:919-926.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):898-904.
- Johnston J, So TY. First-line disease-modifying therapies in paediatric multiple sclerosis: a comprehensive overview. *Drugs*. 2012 Jun 18;72(9):1195-211.
- Jost WH. Botulinum toxin in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006 Feb;253 Suppl 1:16-20.
- Kabus C, Hecht M, Japp G, Jost WH, Pöhlau D, Stuckrad-Barre S, Winterholler M. Botulinum toxin in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006 Feb;253 Suppl 1:126-8.
- Kalkers NF, Polman CH. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler*. 2001;7(4):263-7.

- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Radü EW, Bauer L, Dahms S, Lanius V, Pohl C, Sandbrink R; BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007 Aug 4;370(9585):389-97.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):387-401.
- Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2015 Oct 8;373(15):1418-28.
- Kheder A, Nair KP. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. *Pract Neurol*. 2012 Oct;12(5):289-98.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Battaglia MA, Lucioni C, Uccelli A (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ* 7: S45-S54 Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, Rostasy K, Tenenbaum S, Wassmer E; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013 Sep;19(10):1261-7.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jonsson B (2006) Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77 (8): 918–926
- Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007 Feb;254(2):133-45. Epub 2007 Feb 21. Review.
- Koch MW, Glazwnborg A, Uyttenboogaart M, et al. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Datab Syst Rev*. 2011; 16: CD007295.
- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, Rostasy K, Tenenbaum S, Wassmer E; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler*. 2013 Sep;19(10):1261-7
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.
- La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M, Di Pietrantonio C, Ebers G, Fredrikson S, Filippini G. Interferon β for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD005181
- Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. 2012 Nov 5;8(11):647-56.
- Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013 Oct 15;333(1-2):1-4.
- Lu, Lanting, Pearce, Hilary, Roome, Chris, Shearer, James, Lang, Iain A, Stein, Ken; Cost Effectiveness of Oromucosal Cannabis-Based Medicine (Sativex®) for Spasticity in Multiple Sclerosis; *Pharmac*; 2012; 30:1157-1171.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86.
- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):907-11; *Neurology*, 2014. *Neurology* July 15, 2014 vol. 83 no. 3 278-286.
- Mahurkar S, Suppiah V, O'Doherty C. Pharmacogenomics of interferon beta and glatiramer acetate response: A review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2013 Nov 2. doi:pil: S1568-9972.
- Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD002127. doi: 10.1002/ 14651858.CD002127.pub3. Review.
- Massacesi L, Parigi A, Barilaro A, et al. Efficacy of Azathioprine on multiple sclerosis new brain lesions evaluated using magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2005;62:1843-1847.

- Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S, Battaglia M.A., Benedetti M.D., Filippini G., La Mantia L, Repice A, Solari A, Tedeschi G., Milanese C.. Azathioprine versus Beta Interferons for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multicentre Randomized Non-Inferiority Trial. PloS One, November 2014 | Volume 9 | Issue 11 | e113371
- Milanese C et al, Azathioprine and interferon beta-1b treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Mar;70(3):413-4.
- Miller AE¹, Wolinsky JS², Kappos L³, Comi G⁴, Freedman MS⁵, Olsson TP⁶, Bauer D⁷, Benamor M⁸, Truffinet P⁸, O'Connor PW⁹, TOPIC Study Group, Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial, *Lancet Neurol*. 2014 Oct;13(10):977-86. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70191-7. Epub 2014 Sep 2
- Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis.*Lancet Neurol*. 2005 May;4(5):281-8. Review.
- Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):157-69. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70274-5. Review.
- Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14: 1157–74.
- Minneboo A, Uitdehaag BM, Jongen P, Vrenken H, Knol DL, van Walderveen MA, Polman CH, Castelijns JA, Barkhof F. Association between MRI parameters and the MS severity scale: a 12 year follow-up study. *Mult Scler*. 2009 May;15(5):632-7.
- Mohr DC, Hart SL, Goldberg A. Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. *Psychosom Med*. 2003 Jul-Aug;65(4):542-7.
- Montalban X, Tintoré M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Kappos L, Palace J, Polman C, Rovaris M, de Stefano N, Thompson A, Yousry T, Rovira A, Miller DH. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010 Feb 2;74(5):427-34.
- Montalbán X, Wright S; Trial period for new symptomatic treatments: lessons learnt from a Sativex® in MS spasticity clinical trial; *Mult Scler* 2009; 15: S272.
- NICE. Multiple sclerosis: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care, 7 June 2010 update
- Nielsen JM, Uitdehaag BM, Korteweg T, Barkhof F, Polman CH. Performance of the Swanton multiple sclerosis criteria for dissemination in space. *Mult Scler*. 2010 Aug;16(8):985-7.
- Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P; Sativex Spasticity Study Group; A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis; *Eur J Neurol*. 2011; 18:1122-31.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS, Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1293-303. doi: 10.1056/NEJMoa1014656
- O'Brien CF. Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Clin J Pain*. 2002 18(Suppl 6):S182–S190
- Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009; 72:800-805
- Ontaneda D, LaRocca N, Coetzee T, Rudick R; NMSS MSFC Task Force. - Revisiting the multiple sclerosis functional composite: proceedings from the National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Task Force on Clinical Disability Measures.*Mult Scler*. 2012 Aug;18(8):1074-80.
- Patten SB, Beck CA, Williams JVA, et al. Major depression in multiple sclerosis: A population-based perspective. *Neurology*. 2003; 61:1524–1527.
- Patti F, Amato MP, Trojano M, Solaro C, Pappalardo A, Zipoli V, Portaccio E, Paolicelli D, Paolillo A, Mennini FS, Marcellusi A, Ricci C, Battaglia MA. Multiple sclerosis in Italy: cost-of-illness study. *Neurol Sci*. 2011 Oct;32(5):787-94.

- Perini P, Calabrese M, Rinaldi L, Gallo P. The safety profile of cyclophosphamide in multiple sclerosis therapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2007 Mar;6(2):183-90. Review.
- Perini P, Gallo P. Cyclophosphamide is effective in stabilizing rapidly deteriorating secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol.* 2003 Jul;250(7):834-8.
- Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, et al. Clinical Implications of Benign Multiple Sclerosis: 20-Year Population-Based Follow-up Study. *Ann Neurol* 2004;56:303–306.
- Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in MS. *Lancet Neurol* 2010, 9: 740–750.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006 Mar 2;354(9):899-910.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005 Dec; 58(6): 840-6. Review.
- Ponzio M, Gerzeli S, Bricchetto G, Bezzini D, Mancardi GL, Zaratin P, Battaglia MA. Economic impact of multiple sclerosis in Italy: focus on rehabilitation costs. *Neurol Sci.* 2015 Feb;36(2):227-34.
- Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, et al. Switching to second-line therapies in interferon-beta treated relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Eur Neurol.* 2009;61:177–82.
- Putzki N, Kollia K, Woods S, et al. Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009;16:424–6.
- Ramasubbu R, Taylor VH, Saaman Z, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and select comorbid medical conditions. *Ann Clin Psychiatry.* 2012 Feb;24(1):91-109
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology.* 1991 May;41(5):685-91.
- Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology.* 1991 May;41(5):692-6.
- Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Oct;84(10):1100-6.
- Río J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011; 24:230-7.
- Rio J, Tintore M, Sastre-Garriga J, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol.* 2012;19:899–904.
- Rommer PS, Stüve O. Management of secondary progressive multiple sclerosis: prophylactic treatment—past, present, and future aspects. *Curr Treat Options Neurol.* 2013 Jun;15(3):241-58.
- Rovira A, Swanton J, Tintoré M, Huerga E, Barkhof F, Filippi M, Frederiksen JL, Langkilde A, Miszkiele K, Polman C, Rovaris M, Sastre-Garriga J, Miller D, Montalban X. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009 May;66(5):587-92. Rubin JP, Kuntz NL. Diagnostic criteria for pediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Jun;13(6):354.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006 Mar 2;354(9):911-23. Samkoff LM, Goodman AD. Symptomatic management in multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011 May;29(2):449-63. doi: 10.1016/j.ncl.2011.01.008. Review.
- Sadnovik AD, Remick RA, Allen J, et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology.* 1996; 46:628–632.
- Schiavolin S, Leonardi M, Giovannetti AM, Antozzi C, Brambilla L, Confalonieri P, Mantegazza R, Raggi A. Factors related to difficulties with employment in patients with multiple sclerosis: a review

- of 2002-2011 literature. *Int J Rehabil Res.* 2013 Jun;36(2):105-11. Sá MJ. Exercise therapy and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol.* 2013 Nov 22. (Epub ahead of print).
- Scott TF, Frohman EM, De Seze J, Gronseth GS, Weinshenker BG; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;77:2128-34.
 - Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P et al. EFNS TASK FORCE EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005, 12: 939–946.
 - Selmaj K, Barkhof F, Belova AN et al. Switching from branded to generic glatiramer acetate: 15-month GATE trial extension results. *Mult Scler* 2017
 - Serpell MG, Notcutt W, Collin C; Sativex® long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis; *J. Neurol*; 2013; 260:285-95.
 - Shakespeare DT, Boggild M, Young C; Anti-spasticity agents for multiple sclerosis; *Cochrane Database Syst. Rev.*;2009; (Review content assessed as up-to-date: 13 July 2003)
 - Shaw C, Chapman C, Butzkueven H. How to diagnose multiple sclerosis and what are the pitfalls. *Intern Med J.* 2009 Dec;39(12):792-9.
 - Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Evans C, Kingwell E et al. Association Between Use of Interferon Beta and Progression of Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA* 2012;308:247-256.
 - Slof J, Gras A; Sativex® in multiple sclerosis spasticity: a cost-effectiveness model; *Expert Rev. Pharmacoecon. and Outcomes Res.*; 2012; 12:439-41.
 - Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH, Varelas M, Hashimoto SA, Calne DB. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol.* 1990 Oct;28(4):512-5.
 - Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Jan;13(1):320. doi: 10.1007/s11910-012-0320-5. Review.
 - Stankiewicz JM, Kolb H, Karni A, Weiner HL. Role of immunosuppressive therapy for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2013 Jan;10(1):77-88.
 - Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-73.
 - Thouvenot E, Carlander B, Camu W. Subcutaneous IFN-β1a to treat relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2012 Nov;12(11):1283-91.
 - Thrower BW. Clinically isolated syndromes: predicting and delaying multiple sclerosis. *Neurology.* 2007 Jun 12;68(24 Suppl 4):S12-5. Review. Verhey LH, Signori A, Arnold DL, Bar-Or A, Sadovnick AD, Marrie RA, Banwell B, Sormani MP. Clinical and MRI activity as determinants of sample size for pediatric multiple sclerosis trials. *Neurology.* 2013 Oct 1;81(14):1215-21.
 - Tubaro A, Puccini F, De Nunzio C, Digesu GA, Elneil S, Gobbi C, Khullar V. The treatment of lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis: a systematic review. *Curr Urol Rep.* 2012 Oct;13(5):335-42. doi: 10.1007/s11934-012-0266-9. Review.
 - Verhey LH, Shroff M, Banwell B *Neuroimaging Clin N Am.* 2013 May;23(2):227-43. doi: 10.1016/j.nic.2012.12.004. Epub 2013 Jan 21
 - Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, Confavreux C, The Pregnancy In Multiple Sclerosis Group; Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain.* 2004 Jun;127(Pt 6):1353-60.
 - Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P; Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis; *Multiple Sclerosis*; 2006; 12: 639-645
 - Weber MS, Menge T, Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Zettl U, Sellner J, Hemmer B, Stüve O. Current treatment strategies for multiple sclerosis - efficacy versus neurological adverse effects. *Curr Pharm Des.* 2012;18(2):209-19. Review.

- Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain*. 1989 Dec;112 (Pt 6):1419-28.
- Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989 Feb;112 (Pt 1):133-46
- Wilken JA, Sullivan C. Recognizing and treating common psychiatric disorders in multiple sclerosis. *Neurologist*. 2007 Nov;13(6):343-54.
- Yeh EA, Weinstock-Guttman B. The management of pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol*. 2012 Nov;27(11):1384-93.
- Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991;338:1051-105.