

Ai Direttori Generali  
Ai Direttori Farmacie Ospedaliere  
delle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate

Ai Direttori Assistenza Farmaceutica Territoriale  
delle Aziende ULSS

Agli Ordini Provinciali dei Medici  
Agli Ordini Provinciali dei Farmacisti

e p.c.

Al Direttore Generale  
Area Sanità e Sociale

Al Direttore Programmazione Sanitaria

Al Direttore Generale  
Azienda Zero

Gent.mi,

con la presente si trasmettono, in allegato, le Determine AIFA n. DG/399/2022 e DG/400/2022 del 15 settembre 2022 (GU n. 232 del 04-10-22), che rispettivamente aggiornano la Nota AIFA 65 e la Scheda cartacea per la prescrizione dei farmaci *disease modifying* per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida.

Nel dettaglio la Determina n. DG/399/2022 **aggiorna i criteri di McDonald, elencati nell'Allegato alla Determina**, utili a diagnosticare e determinare i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (RRMS), pertanto verranno utilizzati i criteri di McDonald rivisti nel 2017 (*Thompson et al. 2018*).

A tal proposito, si specifica che i criteri di McDonald 2017 devono essere applicati solo a pazienti che presentano clinicamente eventi considerati altamente sospetti di demielinizzazione del SNC e i risultati della risonanza magnetica o del liquido cerebrospinale devono essere sempre interpretati da medici con esperienza nella SM, dopo esclusione di ragionevoli diagnosi alternative. Infine i criteri McDonald del 2017. Inoltre possono essere applicati nei bambini sopra gli 11 anni, mentre nei bambini di età inferiore devono essere utilizzati con cautela rimanendo in questo caso validi i criteri dell'*International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group*.

Rispetto alla Determina n. DG/400/2022 con cui è stata **aggiornata la Scheda cartacea per la prescrizione dei farmaci *disease modifying* per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida**, le principali modifiche sono riferite a:

- Modifica **Criterio 1** relativo **alla eleggibilità dei pazienti adulti** per le indicazioni terapeutiche in regime di rimborso SSN con Sclerosi multipla recidivante remittente (per alemtuzumab, cladribina, fingolimod, natalizumab, ofatumumab, ozanimod, ponesimod) e Sclerosi multipla recidivante (per ocrelizumab)
  - in quanto i pazienti devono [...] **e presentare almeno 1 nuova lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM.**
- **Inserimento indicazioni terapeutiche** in regime di rimborso SSN relative a **fingolimod nell'età pediatrica**, specificatamente a SMRR ad elevata attività nei pazienti di **età compresa tra i 10 e 17 anni - Criterio 1 e Criterio 2**;
- **Adeguamento del Programma Terapeutico di fingolimod specificatamente per i pazienti pediatrici** (con età compresa tra i 10 e 17 anni) nella scheda cartacea.
- **Inserimento programma terapeutico per ocrelizumab.**

Relativamente ai **tempi di attuazione della scheda di prescrizione cartacea**, come indicato all'art. 2 della Determina n. DG/400/2022, per i pazienti:

- alla **prima prescrizione** la presente scheda di prescrizione cartacea viene adottata entro trenta giorni dalla sua data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, ovvero dal 03.11.2022;
- **già in trattamento** la scheda di prescrizione cartacea dovrà essere redatta all'atto della prima visita specialistica utile.

Le suddette determinine entrano in vigore dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale, ovvero dal 05.10.2022.

Si invitano le SS.LL. in indirizzo ad informare tutti i soggetti interessati.

Distinti saluti.

La segreteria  
Direzione Farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici

Referenti:

Dott.ssa Olivia Basadonna

Tel. 041 2791408 mail: [olivia.basadonna@regione.veneto.it](mailto:olivia.basadonna@regione.veneto.it)

Dott.ssa Paola Deambrosis

Tel. 041 2791380 mail: [paola.deambrosis@regione.veneto.it](mailto:paola.deambrosis@regione.veneto.it)

**REGIONE del VENETO**

Area Sanità e Sociale  
Segreteria Direzione Farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici  
Rio Novo, Dorsoduro 3493 - 30123 Venezia  
Tel. 041.2793412 - 3415 - 3421 - 3406 fax 041-279 3468  
e-mail: [assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it](mailto:assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it)  
PEC: [area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it](mailto:area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it)

# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 15 settembre 2022

Aggiornamento scheda cartacea per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida. (Determina n. DG/400/2022). (22A05458)

(GU n.232 del 4-10-2022)

## IL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la determina DG n. 185/2022 del 6 maggio 2022, recante «Aggiornamento scheda cartacea per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida», pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 117 del 20 maggio 2022;

Considerati i pareri della Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS), espressi nella seduta del 6-8 giugno 2022 e nella seduta del 4-6 luglio 2022;

Ritenuto, pertanto, necessario aggiornare la scheda cartacea per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida, conformemente ai pareri della CTS sopra richiamati;

Determina:

Art. 1

Aggiornamento della scheda  
di prescrizione cartacea

E' aggiornata la scheda di prescrizione cartacea per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida, di cui all'allegato alla presente determina, che ne costituisce parte integrante e sostanziale.

Tale scheda sostituisce quella allegata alla determina AIFA n. 185/2022 del 6 maggio 2022, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale, n. 117 del 20 maggio 2022.

Restano invariate le altre condizioni negoziali dei singoli principi attivi.

#### Art. 2

##### Tempi di attuazione della scheda di prescrizione cartacea

Per i pazienti alla prima prescrizione la presente scheda di prescrizione cartacea viene adottata entro trenta giorni dalla sua data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Per i pazienti già in trattamento la scheda di prescrizione cartacea dovrà essere redatta all'atto della prima visita specialistica utile.

#### Art. 3

##### Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 15 settembre 2022

Il direttore generale: Magnini

Allegato

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

Parte di provvedimento in formato grafico

Allegato I. Indicazioni terapeutiche autorizzate e rimborsabilità  
AIFA

Parte di provvedimento in formato grafico

# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 15 settembre 2022

Aggiornamento della Nota 65 di cui alla determina n. 354/2018 del 2 marzo 2018. (Determina n. DG/399/2022). (22A05457)

(GU n.232 del 4-10-2022)

## IL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 - Revisione delle note CUF», pubblicata nel Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana del 4 novembre 2004 - Serie generale - n. 259;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 7 del 10 gennaio 2007, Supplemento ordinario n. 6;

Vista la determina AIFA n. 354/2018 del 2 marzo 2018 di «Aggiornamento della Nota 65 di cui alla determina 4 gennaio 2007:

"Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci" e contestuale modifica, per le specialita' medicinali inserite in Nota, delle condizioni e modalita' di impiego di cui all'allegato 2 e successive modifiche, alla determina 29 ottobre 2004 - PHT Prontuario della distribuzione diretta», pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 56 dell'8 marzo 2018;

Considerati i pareri resi dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) nella sua seduta del 6-8 giugno 2022 e nella sua seduta del 4-6 luglio 2022, con cui si e' ritenuto di aggiornare il testo della Nota AIFA 65;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche e delle motivazioni rese nei pareri della CTS sopra richiamati, all'aggiornamento della Nota 65 tramite la modifica del relativo allegato, che costituisce parte integrante e sostanziale della determina AIFA n. 354/2018 del 2 marzo 2018;

Determina:

Art. 1

Aggiornamento Nota 65

L'allegato al presente provvedimento, di cui costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 65, annesso alla determina AIFA n. 354/2018 del 2 marzo 2018, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 56 dell'8 marzo 2018.

Art. 2

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 15 settembre 2022

Il direttore generale: Magnini

Allegato

Parte di provvedimento in formato grafico

<p>Farmaci per la sclerosi multipla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glatiramer acetato</li> <li>• Interferone <math>\beta</math>-1a</li> <li>• Interferone <math>\beta</math>-1b</li> <li>• Teriflunomide</li> <li>• Dimetilfumarato</li> <li>• Peginterferone beta-1a</li> </ul>	<p>La prescrizione 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:</p> <p>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):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• glatiramer acetato</li> <li>• interferone <math>\beta</math>-1a ricombinante</li> <li>• interferone <math>\beta</math>-1b ricombinante</li> <li>• teriflunomide</li> <li>• dimetilfumarato</li> <li>• peginterferone beta-1a</li> </ul> <p>Per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva evidenziata da recidive:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interferone <math>\beta</math>-1b ricombinante</li> </ul>
---	---

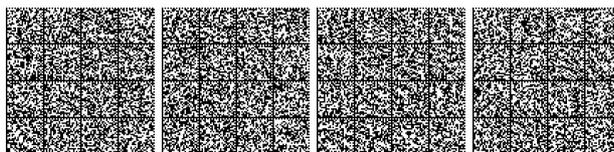
## BACKGROUND

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia che colpisce il Sistema Nervoso Centrale (SNC), caratterizzata da un processo infiammatorio, demielinizzazione, gliosi e degenerazione assonale. Sebbene l'eziologia della malattia non sia stata ad oggi completamente chiarita, l'ipotesi più accreditata è che si tratti di una patologia multifattoriale in cui elementi di natura sia genetica che ambientale contribuiscono a innescare una reazione infiammatoria su base autoimmunitaria rivolta contro antigeni del SNC. Essendo la malattia neurologica più frequente nei giovani adulti, la SM rappresenta la causa più comune di disabilità neurologica acquisita in questa fascia di età dopo i traumi.

La SM può variabilmente colpire qualsiasi sistema funzionale neurologico determinando, dal punto di vista clinico, segni e sintomi neurologici variabili, per tipologia, modalità di esordio e per la loro evoluzione temporale (numero di ricadute, rapidità di progressione e accumulo di disabilità). A questa estrema eterogeneità nella presentazione clinica della SM corrisponde una sostanziale variabilità anche a livello neuropatologico, radiologico e prognostico in termini di decorso clinico della malattia e di risposta alla terapia.

Nell'ultimo ventennio sono stati sviluppati nuovi criteri diagnostici internazionali, elaborati da McDonald et al. nel 2001 e sottoposti a successive revisioni nel 2005, nel 2010 e nel 2017 (*Thompson et al, Lancet Neurol 2018*). Tali criteri sono in grado di ridurre la latenza diagnostica rispetto ai criteri di Poser et al. del 1983, mantenendo una sufficiente accuratezza. La diagnosi di Sclerosi Multipla si basa sulla dimostrazione, attraverso evidenze anamnestiche, cliniche e strumentali, della presenza di lesioni demielinizzanti del Sistema Nervoso Centrale (SNC) disseminate nello spazio (più sedi lesionali) e nel tempo (due o più episodi di demielinizzazione). Il ruolo della RMN per la dimostrazione di disseminazione nello spazio (DIS) e nel tempo (DIT) per arrivare ad una diagnosi di SM si è progressivamente ampliato. Questo ha portato ad una progressiva anticipazione della diagnosi di sclerosi multipla. Nella revisione dei criteri di McDonald del 2017, tra i criteri RMN di disseminazione nello spazio sono state incluse anche le lesioni corticali e le lesioni sintomatiche. Qualora la disseminazione nel tempo non fosse già sufficientemente dimostrata dai criteri RMN, è necessaria la dimostrazione della presenza di bande oligoclonali nel liquor.

I criteri McDonald del 2017 possono essere applicati nei bambini sopra gli 11 anni mentre nei bambini di età inferiore agli 11 anni devono essere utilizzati con cautela rimanendo in questo caso validi i criteri dell'International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (*Krupp et al, 2013*).



I criteri di McDonald 2017 devono essere applicati solo a pazienti che presentano clinicamente eventi considerati altamente sospetti di demielinizzazione del SNC e i risultati della risonanza magnetica o del liquido cerebrospinale devono essere sempre interpretati da medici con esperienza nella SM, dopo esclusione di ragionevoli diagnosi alternative.

Criteri di McDonald 2017 (Thompson et al, 2018)

	Numero di lesioni con evidenza clinica oggettiva	Dati aggiuntivi necessari per la diagnosi
2 o più attacchi clinici	evidenza clinica oggettiva di 2 o più lesioni	Nessuno*
2 o più attacchi clinici	evidenza clinica oggettiva di 1 lesione (oltre a chiare evidenze anamnestiche di un precedente attacco che ha coinvolto una lesione in una posizione anatomica distinta†)	Nessuno*
2 o più attacchi clinici	evidenza clinica oggettiva di 1 lesione	Disseminazione spaziale dimostrata da un ulteriore attacco clinico, che implica un diverso sito del SNC o mediante risonanza magnetica‡
1 attacco clinico	evidenza clinica oggettiva di 2 o più lesioni	Disseminazione temporale dimostrata da un ulteriore attacco clinico o mediante risonanza magnetica§, oppure dimostrazione di bande oligoclonali specifiche nel liquido cerebrospinale¶
1 attacco clinico	evidenza clinica oggettiva di 1 lesione	Disseminazione nello spazio dimostrata da un ulteriore attacco clinico, che implica un diverso sito del SNC o mediante risonanza magnetica‡  E  Disseminazione nel tempo dimostrata da un ulteriore attacco clinico o mediante risonanza magnetica §  <i>Oppure</i>



		dimostrazione di bande oligoclonali specifiche nel liquido cerebrospinale¶
<p>Se i criteri McDonald 2017 sono soddisfatti e non c'è spiegazione migliore per la presentazione clinica, la diagnosi è sclerosi multipla. Se durante la valutazione emerge un'altra diagnosi che spieghi meglio la presentazione clinica, la diagnosi non è sclerosi multipla.</p> <p>Un attacco è definito come un episodio clinico monofasico con sintomi riferiti dal paziente e reperti oggettivi tipici di sclerosi multipla, che riflettono un evento demielinizante infiammatorio focale o multifocale nel SNC, che si sviluppano in modo acuto o subacuto, con una durata di almeno 24 h, con o senza recupero, e in assenza di febbre o infezione. Attacco, ricaduta, esacerbazione e (quando è il primo episodio) sindrome clinicamente isolata sono sinonimi.</p> <p>* Non sono necessari test aggiuntivi per dimostrare la disseminazione nello spazio e nel tempo. Tuttavia, a meno che non sia possibile effettuare una risonanza magnetica, la risonanza magnetica cerebrale deve essere eseguita in tutti i pazienti in cui è presa in considerazione la diagnosi di sclerosi multipla. Inoltre, deve essere presa in considerazione la risonanza magnetica del midollo spinale o l'esame del liquor, nei pazienti con insufficiente evidenza clinica e di risonanza magnetica a supporto di sclerosi multipla, con una presentazione diversa da una tipica sindrome clinicamente isolata o con caratteristiche atipiche. Se vengono eseguiti esami di imaging o di altro tipo (per es., esame del liquido cerebrospinale) e risultano negativi, è necessaria cautela prima di porre una diagnosi di sclerosi multipla e dovrebbero essere prese in considerazione diagnosi alternative.</p> <p>†La diagnosi clinica basata su risultati clinici oggettivi per due attacchi è più sicura. Una ragionevole evidenza anamnestica di un attacco passato, in assenza di reperti neurologici oggettivi documentati, può includere eventi anamnestici con sintomi ed evoluzione caratteristici di un precedente attacco demielinizante infiammatorio; almeno un attacco, tuttavia, deve essere supportato da riscontri oggettivi. In assenza di evidenza oggettiva residua, è necessaria cautela.</p> <p>‡I criteri di risonanza magnetica per la disseminazione nello spazio sono descritti di seguito.</p> <p>§I criteri RMN per la disseminazione nel tempo sono descritti di seguito.</p> <p>¶La presenza di bande oligoclonali specifiche nel liquido cerebrospinale non dimostra di per sé una disseminazione nel tempo, ma può sostituire l'obbligo di dimostrazione di questa misura.</p> <p><i>SM = sclerosi multipla; SNC = sistema nervoso centrale; RMN = risonanza magnetica nucleare;</i></p>		

### Criteria McDonald 2017 per la dimostrazione della disseminazione nello spazio e nel tempo tramite risonanza magnetica in un paziente con sindrome clinicamente isolata (Thompson et al, 2018)

La disseminazione nello spazio può essere dimostrata da una o più lesioni iperintense in T2\* che sono caratteristiche di sclerosi multipla in due o più su quattro aree del SNC: regioni cerebrali periventricolari, †corticali o iuxtacorticali e infratentoriali e del midollo spinale.

La disseminazione nel tempo può essere dimostrata dalla presenza simultanea di lesioni captanti e non captanti gadolinio\* in qualsiasi momento o da una nuova lesione T2 iperintensa o captante gadolinio alla risonanza magnetica di follow-up, con riferimento a una scansione di base, indipendentemente dai tempi della risonanza magnetica di base

#### BACKGROUND

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia che colpisce il Sistema Nervoso Centrale (SNC), caratterizzata da un processo infiammatorio, demielinizzazione, gliosi e degenerazione assonale. Sebbene l'eziologia della malattia non sia stata ad oggi completamente chiarita, l'ipotesi più accreditata è che si tratti di una patologia multifattoriale in cui elementi di natura sia genetica che ambientale contribuiscono a innescare una reazione infiammatoria su base autoimmunitaria rivolta contro antigeni del SNC. Essendo la malattia neurologica più frequente nei giovani adulti, la SM rappresenta la causa più comune di disabilità neurologica acquisita in questa fascia di età dopo i traumi.

La SM può variabilmente colpire qualsiasi sistema funzionale neurologico determinando, dal punto di vista clinico, segni e sintomi neurologici variabili, per tipologia, modalità di esordio e per la loro evoluzione temporale (numero di ricadute, rapidità di progressione e accumulo di disabilità). A questa estrema eterogeneità nella presentazione clinica della SM



corrisponde una sostanziale variabilità anche a livello neuropatologico, radiologico e prognostico in termini di decorso clinico della malattia e di risposta alla terapia.

Nell'ultimo ventennio sono stati sviluppati nuovi criteri diagnostici internazionali, elaborati da McDonald et al. nel 2001 e sottoposti a successive revisioni nel 2005, nel 2010 e nel 2017 (*Thompson et al, Lancet Neurol 2018*). Tali criteri sono in grado di ridurre la latenza diagnostica rispetto ai criteri di Poser et al. del 1983, mantenendo una sufficiente accuratezza. La diagnosi di Sclerosi Multipla si basa sulla dimostrazione, attraverso evidenze anamnestiche, cliniche e strumentali, della presenza di lesioni demielinizzanti del Sistema Nervoso Centrale (SNC) disseminate nello spazio (più sedi lesionali) e nel tempo (due o più episodi di demielinizzazione). Il ruolo della RMN per la dimostrazione di disseminazione nello spazio (DIS) e nel tempo (DIT) per arrivare ad una diagnosi di SM si è progressivamente ampliato. Questo ha portato ad una progressiva anticipazione della diagnosi di sclerosi multipla. Nella revisione dei criteri di McDonald del 2017, tra i criteri RMN di disseminazione nello spazio sono state incluse anche le lesioni corticali e le lesioni sintomatiche. Qualora la disseminazione nel tempo non fosse già sufficientemente dimostrata dai criteri RMN, è necessaria la dimostrazione della presenza di bande oligoclonali nel liquor.

I criteri McDonald del 2017 possono essere applicati nei bambini sopra gli 11 anni mentre nei bambini di età inferiore agli 11 anni devono essere utilizzati con cautela rimanendo in questo caso validi i criteri dell'International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (*Krupp et al, 2013*).

**I criteri di McDonald 2017 devono essere applicati solo a pazienti che presentano clinicamente eventi considerati altamente sospetti di demielinizzazione del SNC e i risultati della risonanza magnetica o del liquido cerebrospinale devono essere sempre interpretati da medici con esperienza nella SM, dopo esclusione di ragionevoli diagnosi alternative.**

#### Criteri di McDonald 2017 (Thompson et al, 2018)

	Numero di lesioni con evidenza clinica oggettiva	Dati aggiuntivi necessari per la diagnosi
2 o più attacchi clinici	evidenza clinica oggettiva di 2 o più lesioni	Nessuno*
2 o più attacchi clinici	evidenza clinica oggettiva di 1 lesione (oltre a chiare evidenze anamnestiche di un precedente attacco che ha coinvolto una lesione in una posizione anatomica distinta†)	Nessuno*
2 o più attacchi clinici	evidenza clinica oggettiva di 1 lesione	Disseminazione spaziale dimostrata da un ulteriore attacco clinico, che implica un diverso sito del SNC o mediante risonanza magnetica‡
1 attacco clinico	evidenza clinica oggettiva di 2 o più lesioni	Disseminazione temporale dimostrata da un ulteriore attacco clinico o mediante risonanza magnetica§, oppure dimostrazione di bande



		oligoclonali specifiche nel liquido cerebrospinale¶
1 attacco clinico	evidenza clinica oggettiva di 1 lesione	Disseminazione nello spazio dimostrata da un ulteriore attacco clinico, che implica un diverso sito del SNC o mediante risonanza magnetica‡  E  Disseminazione nel tempo dimostrata da un ulteriore attacco clinico o mediante risonanza magnetica §  Oppure  dimostrazione di bande oligoclonali specifiche nel liquido cerebrospinale¶
<p>Se i criteri McDonald 2017 sono soddisfatti e non c'è spiegazione migliore per la presentazione clinica, la diagnosi è sclerosi multipla. Se durante la valutazione emerge un'altra diagnosi che spieghi meglio la presentazione clinica, la diagnosi non è sclerosi multipla.</p> <p>Un attacco è definito come un episodio clinico monofasico con sintomi riferiti dal paziente e reperti oggettivi tipici di sclerosi multipla, che riflettono un evento demielinizante infiammatorio focale o multifocale nel SNC, che si sviluppano in modo acuto o subacuto, con una durata di almeno 24 h, con o senza recupero, e in assenza di febbre o infezione. Attacco, ricaduta, esacerbazione e (quando è il primo episodio) sindrome clinicamente isolata sono sinonimi.</p> <p>* Non sono necessari test aggiuntivi per dimostrare la disseminazione nello spazio e nel tempo. Tuttavia, a meno che non sia possibile effettuare una risonanza magnetica, la risonanza magnetica cerebrale deve essere eseguita in tutti i pazienti in cui è presa in considerazione la diagnosi di sclerosi multipla. Inoltre, deve essere presa in considerazione la risonanza magnetica del midollo spinale o l'esame del liquor, nei pazienti con insufficiente evidenza clinica e di risonanza magnetica a supporto di sclerosi multipla, con una presentazione diversa da una tipica sindrome clinicamente isolata o con caratteristiche atipiche. Se vengono eseguiti esami di imaging o di altro tipo (per es., esame del liquido cerebrospinale) e risultano negativi, è necessaria cautela prima di porre una diagnosi di sclerosi multipla e dovrebbero essere prese in considerazione diagnosi alternative.</p> <p>†La diagnosi clinica basata su risultati clinici oggettivi per due attacchi è più sicura. Una ragionevole evidenza anamnestica di un attacco passato, in assenza di reperti neurologici oggettivi documentati, può includere eventi anamnestici con sintomi ed evoluzione caratteristici di un precedente attacco demielinizante infiammatorio; almeno un attacco, tuttavia, deve essere supportato da riscontri oggettivi. In assenza di evidenza oggettiva residua, è necessaria cautela.</p> <p>‡I criteri di risonanza magnetica per la disseminazione nello spazio sono descritti di seguito.</p> <p>§I criteri RMN per la disseminazione nel tempo sono descritti di seguito.</p> <p>¶La presenza di bande oligoclonali specifiche nel liquido cerebrospinale non dimostra di per sé una disseminazione nel tempo, ma può sostituire l'obbligo di dimostrazione di questa misura.</p> <p><i>SM = sclerosi multipla; SNC = sistema nervoso centrale; RMN = risonanza magnetica nucleare;</i></p>		

#### Criteria McDonald 2017 per la dimostrazione della disseminazione nello spazio e nel tempo tramite risonanza magnetica in un paziente con sindrome clinicamente isolata (Thompson et al, 2018)

La disseminazione nello spazio può essere dimostrata da una o più lesioni iperintense in T2\* che sono caratteristiche di sclerosi multipla in due o più su quattro aree del SNC: regioni cerebrali periventricolari, †corticali o iuxtacorticali e infratentoriali e del midollo spinale.

La disseminazione nel tempo può essere dimostrata dalla presenza simultanea di lesioni captanti e non captanti gadolinio\* in qualsiasi momento o da una nuova lesione T2 iperintensa o captante gadolinio alla risonanza magnetica di follow-up, con riferimento a una scansione di base, indipendentemente dai tempi della risonanza magnetica di base



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

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

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

### ADULTI

#### Indicazioni terapeutiche autorizzate

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

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

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

#### Indicazioni terapeutiche in regime di rimborso SSN

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

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

Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (6-12 mesi di trattamento) con almeno una terapia *disease modifying*. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 1 nuova lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente *non responder* può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi.

#### **Oppure**

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

#### **Oppure**

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

### Indicare il farmaco prescritto (NB: considerare le eccezioni specificate sotto ogni farmaco)

#### **alemtuzumab**

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



- cladribina
- fingolimod
- natalizumab
- ocrelizumab
- ofatumumab
- ozanimod
- ponesimod

## ETÀ PEDIATRICA

### Fingolimod

Ai fini della prescrizione dell'indicazione pediatrica del medicinale Gilenya fare riferimento al registro di monitoraggio AIFA.

Ai fini della prescrizione dell'indicazione pediatrica dei medicinali generici di fingolimod fare riferimento alla scheda cartacea di prescrizione, come di seguito riportato:

#### Indicazioni terapeutiche in regime di rimborso SSN

SMRR ad elevata attività nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e 17 anni di età:

- **Criterio 1:** 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 (6-12 mesi di trattamento) con almeno una terapia *disease modifying*. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 1 nuova lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente non *responder* può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi.

Oppure

- **Criterio 2:** Pazienti con SMRR 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.

### Natalizumab

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

Trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente:

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

## SCLEROSI MULTIPLA PRIMARIAMENTE PROGRESSIVA (SMPP)

- Ocrelizumab

### Indicazioni terapeutiche autorizzate:

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

### Indicazioni terapeutiche in regime di rimborso SSN:

- Trattamento di pazienti adulti affetti da SMPP in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità (in base ai principali criteri di inclusione dello studio registrativo ORATORIO, ossia età compresa tra 18 e 55 anni, punteggio EDSS allo screening



compreso tra 3,0 e 6,5, durata della malattia dall'insorgenza di sintomi di SM inferiore a 10 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo screening  $\leq 5,0$  o inferiore a 15 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo screening  $> 5,0$ , e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria (ossia lesioni in T1 captanti Gd e/o lesioni in T2 attive [nuove o in espansione]). Le evidenze alla RM devono essere usate per confermare l'attività infiammatoria in tutti i pazienti.

### SCLEROSI MULTIPLA SECONDARIAMENTE PROGRESSIVA (SMSP) ATTIVA

Siponimod

#### Indicazioni terapeutiche autorizzate:

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

#### Indicazioni terapeutiche in regime di rimborso SSN:

- Siponimod è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria (per esempio lesioni in T1 captanti gadolinio o lesioni in T2 nuove o inequivocabilmente ingrandite di volume). Le caratteristiche dei pazienti eleggibili al trattamento devono riflettere i principali criteri di inclusione dello studio registrativo EXPAND ossia età compresa tra 18 e 60 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3 e 6,5, una progressione documentata del punteggio EDSS nei 2 anni prima dello screening, di  $\geq 1$  per i pazienti con EDSS  $< 6,0$  allo screening, e  $\geq 0,5$  punti per i pazienti con EDSS  $\geq 6,0$  allo screening.

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

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

Punteggio EDSS alla diagnosi: _____	Punteggio EDSS attuale: _____	Data: ___ / ___ / _____
Numero di ricadute negli ultimi 12 mesi: _____		



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

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

\_\_\_\_\_ da: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ a: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

\_\_\_\_\_ da: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ a: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Motivo della sospensione:**  Efficacia  Sicurezza  Tollerabilità  Altro (specificare \_\_\_\_\_)

**Nota bene:** si ricorda di segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse.

## PROGRAMMI TERAPEUTICI

### PROGRAMMA TERAPEUTICO per alemtuzumab

Posologia	
Primo ciclo di trattamento:	<input type="checkbox"/> 12 mg/die per 5 giorni consecutivi (dose totale di 60 mg);
Secondo ciclo di trattamento:	<input type="checkbox"/> 12 mg/die per 3 giorni consecutivi (dose totale di 36 mg), somministrata 12 mesi dopo il primo ciclo di trattamento.

**NOTA BENE:** La scheda dovrà essere ricompilata prima di ogni ciclo di trattamento.

### PROGRAMMA TERAPEUTICO per cladribina

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

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

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

Prima prescrizione:   
 Prosecuzione cura  
 (secondo ciclo di  
 trattamento)

**NOTA BENE:** La scheda dovrà essere ricompilata prima di ogni ciclo di trattamento.

### PROGRAMMA TERAPEUTICO per fingolimod

Posologia: **PAZIENTI ADULTI:** 1 capsula da 0.5 mg/die



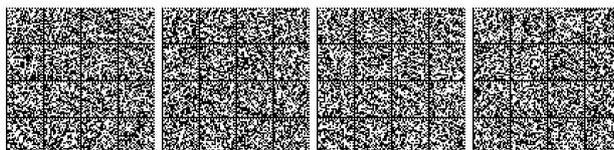
Prima prescrizione:	<input type="checkbox"/>
Prosecuzione cura:	<input checked="" type="checkbox"/>
Posologia:	<p><b>PAZIENTI PEDIATRICI (età compresa tra 10 e 17 anni di età):</b></p> <p>- Pazienti pediatrici con peso corporeo <math>\leq 40</math> kg: una capsula da 0,25 mg per via orale una volta al giorno.</p> <p>- Pazienti pediatrici con peso corporeo <math>&gt;40</math> kg: una capsula da 0,5 mg per via orale una volta al giorno.</p> <p>I pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con le capsule da 0,25 mg e successivamente raggiungono un peso corporeo stabile superiore a 40 kg devono passare al trattamento con le capsule da 0,5 mg.</p>
Prima prescrizione:	<input type="checkbox"/>
Prosecuzione cura:	<input type="checkbox"/>

<input type="checkbox"/> <b>PROGRAMMA TERAPEUTICO per natalizumab</b>	
Posologia:	Natalizumab 300 mg deve essere somministrato attraverso un'infusione endovenosa una volta ogni 4 settimane
Prima prescrizione:	<input type="checkbox"/>
Prosecuzione cura:	<input type="checkbox"/>

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

<input type="checkbox"/> <b>PROGRAMMA TERAPEUTICO per ofatumumab</b>	
Posologia	La dose raccomandata è 20 mg di ofatumumab da somministrare tramite iniezione sottocutanea con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• una somministrazione iniziale alle settimane 0, 1 e 2, seguita da</li> <li>• una somministrazione mensile successiva, a partire dalla settimana 4.</li> </ul>

<input type="checkbox"/> <b>PROGRAMMA TERAPEUTICO per ozanimod</b>							
Posologia:	<input type="checkbox"/> La dose raccomandata è di 0,92 mg una volta al giorno.						
Regime di aumento graduale della dose:	Il regime di aumento graduale della dose iniziale di ozanimod deve essere seguito dal giorno 1 al giorno 7. Dopo i 7 giorni di aumento graduale della dose, la dose di mantenimento è di 0,92 mg una volta al giorno, a partire dal giorno 8.						
	<table border="1"> <tr> <td>Giorni 1-4</td> <td>0,23 mg una volta al giorno</td> </tr> <tr> <td>Giorni 5-7</td> <td>0,46 mg una volta al giorno</td> </tr> <tr> <td>Giorno 8 e successivamente</td> <td>0,92 mg una volta al giorno</td> </tr> </table>	Giorni 1-4	0,23 mg una volta al giorno	Giorni 5-7	0,46 mg una volta al giorno	Giorno 8 e successivamente	0,92 mg una volta al giorno
Giorni 1-4	0,23 mg una volta al giorno						
Giorni 5-7	0,46 mg una volta al giorno						
Giorno 8 e successivamente	0,92 mg una volta al giorno						



**PROGRAMMA TERAPEUTICO per ponesimod**Posologia:  *Inizio del trattamento*

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

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

 *Dose di mantenimento*

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

 **PROGRAMMA TERAPEUTICO per siponimod**

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

Nei pazienti con un genotipo CYP2C9\*2\*3 o \*1\*3, la dose di mantenimento raccomandata è di 1 mg, assunta una volta al giorno (quattro compresse da 0,25 mg). La dose di mantenimento raccomandata di siponimod in tutti gli altri pazienti con genotipo CYP2C9 è di 2 mg.

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

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

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

Nome e cognome del Medico Prescrittore\*: \_\_\_\_\_

Recapiti del Medico: \_\_\_\_\_

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

**TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO RICHIEDENTE**

