



**PROGRAMMA TERAPEUTICO BYANNLI**

- Prima prescrizione                       prosecuzione terapia
- BYANNLI 700 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita
- BYANNLI 1.000 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita

La dose di BYANNLI deve essere stabilita in base alla precedente dose di paliperidone palmitato iniettabile a cadenza trimestrale, come riportato nelle tabelle di seguito (tratte dal paragrafo 4.2 dell'RCP).

Fare riferimento al paragrafo 4.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per informazioni relativamente al modo e alla tempistica di somministrazione.

**Al fine di stabilire una dose di mantenimento coerente, le ultime due somministrazioni di paliperidone palmitato iniettabile a cadenza trimestrale devono essere della stessa dose prima di iniziare BYANNLI.**

**Passaggio a BYANNLI per i pazienti adeguatamente trattati con somministrazioni di paliperidone palmitato trimestrale**

Se l'ultima dose della somministrazione di paliperidone trimestrale è	Iniziare BYANNLI alla seguente dose*
350 mg	700 mg
525 mg	1.000 mg

\* Non vi sono dosi equivalenti di BYANNLI per le dosi da 175 mg o 263 mg delle somministrazioni di paliperidone palmitato trimestrale, in quanto non sono state studiate.

Per valutare l'opportunità di proseguire il trattamento con questa posologia (semestrale) è necessario procedere ad un controllo clinico specialistico con cadenza almeno trimestrale e occorre rinnovare la scheda di prescrizione prima di ogni somministrazione.

La validità della scheda è al massimo di 6 mesi (da rinnovare ad ogni somministrazione)

La prescrizione va effettuata in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Data \_\_\_\_\_

Timbro e firma del medico prescrittore

-----

23A01716



# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 21 marzo 2023

Aggiornamento della Nota AIFA 39 di cui alla determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021. (Determina n. DG/104/2023). (23A01960)

(GU n.74 del 28-3-2023)

## IL SOSTITUTO DEL 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 in Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 20 gennaio 2023, con il quale la dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, e' stata nominata sostituto del direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'art. 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 196 del 2022;

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. 390/2021 del 6 aprile 2021 di «Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA n. 458/2020», pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale, n. 87 del 12 aprile 2021;

Vista la determina AIFA n. 430/2021 del 16 aprile 2021 di «Rettifica dell'allegato alla determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA n. 458/2020», pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale, n. 100 del 27 aprile 2021;

Considerato il parere reso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella sua seduta del 6-8 giugno 2022, con cui si e' ritenuto di aggiornare il testo della Nota AIFA 39 con l'inserimento del principio attivo somatrogon;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'allegato alla determina AIFA n. 430/2021 del 16 aprile 2021, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 39;

Determina:

Art. 1

Aggiornamento Nota 39

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 39, annesso alla determina AIFA n. 430/2021 del 16 aprile 2021, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale, n. 100 del 27 aprile 2021.

Art. 2

Disposizioni finali

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

Roma, 21 marzo 2023

Il sostituto del direttore generale: Marra

Allegato

NOTA AIFA 39

Ormone della crescita e analoghi (Somatropina, Somatrogon)

La prescrizione di ormone della crescita e analoghi a carico del Servizio sanitario nazionale (SSN), su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, universita', aziende ospedaliere, aziende sanitarie, IRCCS, individuati dalle regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, e' limitata alle condizioni sotto indicate in base all'eta' del soggetto in trattamento.

Si sottolinea a tal proposito che la suddivisione in fasce d'eta' sotto riportata fa riferimento all'eta' del soggetto al momento della prescrizione e non al momento della prima diagnosi.

NB. Si richiama al rispetto di quanto riportato nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) delle diverse specialita' medicinali, laddove questo preveda indicazioni e/o raccomandazioni piu' restrittive rispetto a quelle riportate nella presente Nota. Periodo neonatale (entro il primo mese di vita)

Se durante una crisi ipoglicemica l'ormone della crescita (GH) sierico <5 ng/mL e se e' presente almeno un altro deficit ipofisario e/o le classiche anomalie morfologiche RMN (ectopia della neuroipofisi, ipoplasia della adenoipofisi con anomalie del peduncolo). In tali casi non e' necessario praticare i test farmacologici.

A partire dal secondo mese fino a 2 anni di vita

Se la RMN ha dimostrato una anomalia della adenoipofisi associata a quella del peduncolo e/o della neuroipofisi in un bambino con decelerazione della velocità di crescita (perdita di almeno 0,5 SDS di lunghezza) valutato per almeno 6 mesi e/o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia. In tali casi non è necessario praticare i test farmacologici.

Età evolutiva

Nelle seguenti condizioni:

1) Bassa statura da deficit di GH (GHD), definita dai seguenti parametri:

I. Parametri clinico - auxologici:

a) statura  $\leq -3$  DS;

oppure

b) statura  $\leq -2$  DS e velocità di crescita/anno  $\leq -1,0$  DS per età e sesso valutata a distanza di almeno 6 mesi o una riduzione della statura di 0,5 DS/anno per l'età nei bambini di età superiore a due anni;

oppure

c) statura  $\leq -1,5$  DS rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno  $\leq -2$  DS o  $\leq -1,5$  DS dopo 2 anni consecutivi;

oppure

d) velocità di crescita/anno  $\leq -2$  DS o  $\leq -1,5$  DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura e dopo aver escluso altre forme morbose come causa del deficit di crescita;

oppure

e) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro-radiologico.

associati a:

II. Parametri di laboratorio:

Risposta di GH  $< 8$   $\mu\text{g/L}$  a due diversi test farmacologici eseguiti in giorni differenti.

Uno dei due test può essere GHRH+arginina ed in tal caso per GHD si intende una risposta di GH  $< 20$   $\mu\text{g/L}$ .

Nota: nei pazienti con diagnosi di deficit di GH effettuata prima del 2014 (nota 39 in cui il cut-off per il GHD era picco di GH  $< 10$  ng/mL) non è necessario ripetere i test da stimolo per la conferma diagnostica.

2) Deficit staturale in pazienti con sindrome di Turner dimostrata citogeneticamente;

3) Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;

4) Soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, dimostrata geneticamente, con normale funzionalità respiratoria e non affetti da: obesità severa (definita con BMI  $> 95^{\circ}$  centile), diabete mellito non controllato, sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno esclusa mediante poligrafia o polisonnografia, tumore in fase attiva, psicosi attiva;

5) Deficit staturale in soggetti con alterata funzione del gene SHOX, dimostrata geneticamente;

6) Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA-Small for Gestational Age), diagnosticati sulla base dei seguenti criteri:

Peso alla nascita nei nati singoli  $\leq -2$  DS ( $< 3^{\circ}$  centile) per l'età gestazionale, secondo le tavole di Bertino;

e/o

Lunghezza alla nascita  $\leq -2$  DS secondo le tavole di Bertino;

associate a:

Età  $\geq 4$  anni, al momento della proposta di terapia con ormone della crescita e analoghi;

Statura  $\leq -2,5$  DS e velocità di crescita  $< 50^{\circ}$  centile;

7) Soggetti affetti dalla sindrome di Noonan, dimostrata geneticamente, con statura  $\leq -2,5$  DS.

Età di transizione

Si definisce «età di transizione» quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni. Durante tale età:

a) la terapia con ormone della crescita e analoghi può essere proseguita senza successive rivalutazioni nei soggetti con:

1) deficit di GH causato da mutazione genetica documentata;

2) panipopituitarismo o ipopituitarismo comprendente 3 o più'

deficit ipofisari congeniti o acquisiti.

b) tutti gli altri soggetti con GHD devono essere rivalutati (re-testing) dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH e la terapia puo' essere proseguita se:

1) deficit di GH confermato con  $GH < 6 \mu\text{g/L}$  dopo ipoglicemia insulinica (ITT);

2) deficit di GH confermato con  $GH < 19 \mu\text{g/L}$  dopo GHRH+arginina.

c) nei soggetti con Sindrome di Prader-Willi la terapia puo' essere proseguita se presentano:

panipopituitarismo congenito o acquisito organico;

oppure

tre deficit ante-ipofisari associati;

oppure

se dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con GH si ottiene una risposta di  $GH < 6 \text{ ng/ml}$  dopo un test dell'ipoglicemia insulinica (ITT). Se controindicato l'ITT, effettuare una valutazione del BMI ed eseguire un test di stimolo combinato con GHRH + arginina e riprendere la terapia con GH se:

BMI < 25: picco di  $GH < 11,5 \text{ ng/ml}$

BMI 25-30: picco di  $GH < 8 \text{ ng/ml}$

BMI > 30: picco di  $GH < 4,1 \text{ ng/ml}$

Al raggiungimento della statura definitiva non e' piu' indicata la terapia con rGH nelle seguenti patologie:

Sindrome di Turner;

Insufficienza renale cronica;

Soggetti nati piccoli per eta' gestazionale (SGA);

Soggetti con alterata funzione del gene SHOX;

Soggetti con sindrome di Noonan accertata geneticamente

Eta' adulta

La terapia con rGH in eta' adulta e' indicata nei casi di:

1) Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);

2) Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan;

3) Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata.

I test diagnostici da utilizzare e i livelli di GH che indicano un deficit dipendono dal BMI e dall'eta', per cui:

in pazienti obesi ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ): utilizzare GHRH+arginina; GH deficit se il picco di  $GH < 4 \mu\text{g/L}$ ;

in pazienti con  $BMI < 29,9 \text{ kg/m}^2$  e con eta' >25 anni: GH deficit se con il test dell'ipoglicemia insulinica (ITT)  $GH < 3 \mu\text{g/L}$  oppure con il test GHRH+arginina  $GH < 9 \mu\text{g/L}$ .

NB. Somatrogon e' indicato per il trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di eta' con disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita.

Somatrogon non e' indicato per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatrici con scarso accrescimento dovuto a sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata, a meno che non abbiano ricevuto anche una diagnosi di GHD.

Descrizione completa della nota: Razionale

#### Commissioni regionali

In ogni regione sono costituite le Commissioni regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica relativa alla terapia con ormone della crescita e analoghi a livello regionale.

Le Commissioni svolgono attivita' valutativa, quale, ad esempio, individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione o monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento, e autorizzativa nei casi di richieste specifiche sottoposte dai centri clinici. Le Commissioni, previa valutazione di tutta la documentazione necessaria, possono autorizzare esclusivamente la rimborsabilita' della terapia con ormone della crescita e analoghi nei casi di indicazioni autorizzate (come da scheda tecnica del farmaco) ma non corrispondenti ai criteri previsti dalla Nota. A tal proposito, si consiglia di prendere visione dei documenti su tale tema elaborati

congiuntamente dalle società scientifiche, dall'AIFA e dall'Istituto superiore di sanità'.

Si ribadisce che l'uso di un farmaco a base di ormone della crescita e analoghi per una patologia non compresa nelle indicazioni autorizzate e' da ritenersi off-label ed e', pertanto, soggetto alla normativa vigente.

Eta' evolutiva

In soggetti di eta' inferiore a 8 anni nelle femmine e 9 anni nei maschi o di eta' maggiore purché impuberi (G1, B1, PH1 di Tanner) con statura < -3 DS oppure statura < -2,5 DS e velocita' di crescita/anno < -1 DS rispetto alla norma per eta' e sesso, misurata con le stesse modalita' a distanza di almeno 6 mesi e che pur non presentando una chiara riduzione dei livelli di GH ricadono in una condizione clinicamente riconducibile al deficit di GH, la terapia puo' essere rimborsata solo se autorizzata dalla Commissione regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita e analoghi.

Il dosaggio delle formulazioni a base di somatropina non dovra' superare 50µg/kg/die (raccomandazione EMA).

Nei soggetti in trattamento con Somatrogen si consiglia di monitorare i livelli di IGF-I ogni 3 mesi. Nei soggetti con deficit isolato di GH, senza anomalie neuro-radiologiche e in assenza di mutazioni genetiche, e' consigliabile effettuare il re-testing durante il periodo puberale, prima del raggiungimento della statura definitiva.

Nella sindrome di Turner, nei pazienti con IRC, e nei bambini SGA, SHOXD e sindrome di Noonan, la terapia deve essere sospesa al raggiungimento della statura finale.

Eta' di transizione

Nei pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata e in quelli con ipopituitarismo comprendente 3 o piu' deficit ipofisari (considerando il deficit di FSH/LH come un unico difetto gonadotropinico) gia' accertati, la presenza del deficit di GH e' fortemente probabile e pertanto i test di stimolo potrebbero essere opzionali.

Eta' adulta

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un quadro clinico sindromico che comprende un peggioramento della qualita' di vita misurato con test psicometrici validati, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme a un peggioramento del metabolismo lipidico, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari che precocemente possono portare a morte questi pazienti.

Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai casi nei quali vi sia un severo deficit di GH all'interno di un appropriato contesto clinico e dimostrato secondo i parametri sopra riportati.

Il test GHRH+arginina e il test ITT sono considerati parimenti test di prima scelta sulla base di estesi studi consegnati alla letteratura e riconosciuti a livello di Consensus Conference Internazionali. E' raccomandato che questi test siano usati con riferimento a limiti di normalita' specifici per ognuno dei test (vedi sopra).

Nei pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata e in quelli con ipopituitarismo comprendente almeno 3 o piu' deficit ipofisari (considerando il deficit di FSH/LH come un unico difetto gonadotropinico) gia' accertati, la presenza del deficit di GH e' fortemente probabile e pertanto i test di stimolo potrebbero essere opzionali.

Il rigoroso rispetto di tali criteri clinici ed ormonali esclude la possibilita' di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

Sorveglianza

L'Istituto superiore di sanità' (ISS) e' incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato dell'ormone della crescita (Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita-RNAOC), incluso nel decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 3 marzo 2017-allegato B (G.U. 12 maggio 2017). L'attivita' del registro nazionale si svolge in

stretta collaborazione con le Commissioni regionali, nominate dalle singole regioni, che indicano i centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita e analoghi e supervisionano l'attività dei centri stessi. La registrazione delle prescrizioni nel registro dell'ISS, o in registri regionali (compreso quello delle malattie rare), che devono comunque prevedere la raccolta delle informazioni richieste dalla Nota 39 e l'integrazione nel database nazionale del RNAOC, è condizione vincolante per la rimborsabilità della terapia da parte del SSN. Annualmente l'Istituto superiore di sanità provvederà a redigere un rapporto e a inviarlo all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) e alla conferenza degli assessori alla sanità delle regioni e province autonome.

#### Attività sportiva

Per chiunque pratici attività sportiva organizzata sotto l'egida della Federazione internazionale competente e/o del CONI e/o del Comitato italiano paralimpico (CIP), anche se il trattamento che effettua è contemplato dalla Nota 39, è comunque necessario ottenere l'esenzione ai fini terapeutici nel rispetto della normativa antidoping.

#### Bibliografia

Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, Bellone S, Baffoni C, Arvat E, Camanni F, Ghigo E. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 May; 83(5):1615-8.

Colao A, Di Somma C, Savastano S, Rota F, Savanelli MC, Aimaretti G, Lombardi G. A reappraisal of diagnosing GH deficiency in adults: role of gender, age, waist circumference, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov;94(11):4414-22.

Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15: 252-58.

Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May; 87(5):2067-79.

Bertino et al. Neonatal Anthropometric Charts: The Italian Neonatal Study Compared With Other European Studies. *J. Pediatr Gastroenterol Nutrition.* 2010; 51: 353-61.

Cappa M, Loche S. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26: 54-63.

Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol.* 2005 Feb; 152(2):165-70.

Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3990-93.

Cook D, Yuen K, Biller BMK, Kemp SF, Vance ML. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. *End Pract* 2009; 15: 1.

Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, Grottoli S, Maccario M, Colao A, Lombardi G, Ghigo E, Camanni F, Aimaretti G. The cut-off limits of the GH response to GH releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol.* 2005 Aug;153(2):257-64.

Corneli G, Di Somma C, Prodam F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M, Aimaretti G. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *Eur J Endocrinol.* 2007 Dec;157(6):701-8.

Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone. *Ped Research.* 2005;57: 216-22.

Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet.*

2004;363:1977-87.

Deal CL, Tony M, Hbybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):E1072-87. doi: 10.1210/jc.2012-3888. Epub 2013 Mar 29. Review.

Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Review. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2008 Feb;18(1):1-16. Epub 2007 Sep 4.

Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, and Murado MH on behalf of the Drug and Therapeutics and Ethics Committees of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and IGF-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary IGF-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86:361-397.

Guzzetti C, Ibba A, Pilia S, Beltrami N, Di Iorgi N, Rollo A, Fratangeli N, Radetti G, Zucchini S, Maghnie M, Cappa M, Loche S. Cut-off limits of the peak GH response to stimulation tests for the diagnosis of GH deficiency in children and adolescents: study in patients with organic GHD. *Eur J Endocrinol.* 2016, 175: 41-47.

Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol.* 157: 695, 2007.

Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhasse J, Pauli S, Wildhardt G, Kutsche K, Auber B, Christmann A, Bachmann N, Mitter D, Cremer FW, Mayer K, Daumer-Haas C, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Oeffner F, Schlüter G, Gencik M, Überlacker B, Lissewski C, Schanze I, Greene MH, Spix C, Zenker M. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer.* 2015 Apr 14;112(8):1392-7. doi: 10.1038/bjc.2015.75. Epub 2015 Mar 5.

Loche S, Di Iorgi N, Patti G, Noli S, Giaccardi M, Olivieri I, Ibba A, Maghnie M. Growth Hormone Deficiency in the Transition Age. *Endocr Dev.* 2018; 33:46-56. doi: 10.1159/000487525. Epub 2018 Jun 8.

Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamuspituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27: 496-509.

Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *European Journal of Endocrinology,* 2005; 152:589-96.

Marostica E, Grugni G, De Nicolao G, Marazzi N, Crino' A, Cappa M, Sartorio A. The GHRH + arginine stimulated pituitary GH secretion in children and adults with Prader-Willi syndrome shows age- and BMI-dependent and genotype-related differences. *Growth Horm IGF Res.* 2013 Dec;23(6):261-6. doi:10.1016/j.ghir.2013.09.004.

Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 96:1587, 2011.

Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1587-609. doi: 10.1210/jc.2011-0179.

Rosilio M et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J End.* 2005; 152:835-43.

Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood

and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. Growth Horm IGF Res. 2002;12: 323-41.

Villani A, Greer MC, Kalish JM, Nakagawara A, Nathanson KL, Pajtler KW, Pfister SM, Walsh MF, Wasserman JD, Zelle K, Kratz CP. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. Clin Cancer Res. 2017 Jun 15;23(12):e83-e90. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0631.

Wit JM et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. Growth Horm IGF Res. 18:89-110, 2008.



ASSESSORATO DELLA SALUTE  
MODELLO DI PIANO TERAPEUTICO  
PRESCRIZIONE DI SOMATOTROPINA e SOMATROGON- bambini in età evolutiva

Azienda Sanitaria/Azienda Policlinico/IRCCS/Struttura privata accreditata (1)  
Medico Prescrittore \_\_\_\_\_ Tel \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

Nome e Cognome dell'assistito \_\_\_\_\_ Sesso \_\_\_\_\_

Codice Fiscale \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_ Tel \_\_\_\_\_

ASP di residenza \_\_\_\_\_ Prov \_\_\_\_\_ Regione \_\_\_\_\_

**Diagnosi e motivazione clinica della scelta del farmaco:**  
*(Bambini in età evolutiva)*

- Bassa statura da deficit di GH  
*(definito dai seguenti parametri clinico-auxologici e di laboratorio)*

**Parametri clinico – auxologici**

- statura  $\leq -3$  DS;  
 statura  $\leq 2$  DS e velocità di crescita/anno  $< -1,0$  DS per età e sesso valutata a distanza di almeno 6 mesi o una riduzione della statura di 0,5 DS/anno;  
 statura inferiore a -1,5 DS rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno  $\leq -2$  DS o  $\leq -1,5$  DS dopo 2 anni consecutivi;  
 velocità di crescita/anno  $\leq -2$  DS o  $\leq -1,5$  DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura e dopo aver escluso altre forme morbose come causa del deficit di crescita;  
 malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro-radiologico;

associate a:

**Parametri di laboratorio:**

- risposta di GH  $< 8$   $\mu\text{g/L}$  a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti(2)  
 risposta di GH  $< 20$   $\mu\text{g/L}$  nel caso il test impiegato sia GHRH + arginina

**Altre condizioni in cui è ammesso il trattamento con rGH in età pediatrica:**

- sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata  
 deficit staturale nell'insufficienza renale cronica  
 soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, geneticamente dimostrata, normale funzionalità respiratoria e non affetti da obesità severa (definita con BMI  $>95^{\circ}$  centile), diabete mellito non controllato, sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno esclusa mediante polisomnografia, tumore in fase attiva, psicosi attiva  
 soggetti con alterata funzione del gene SHOX, geneticamente dimostrata  
 bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA - Small for Gestational Age)  
 soggetti affetti dalla sindrome di Noonan, dimostrata geneticamente, con statura  $\leq -2,5$  DS

**Per accedere al trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri:**

- peso alla nascita  $\leq -2$  DS ( $<3^{\circ}$  centile) per l'età gestazionale, basato sulle tavole di Bertino  
e/o  
 lunghezza alla nascita -2 DS secondo le tavole di Bertino  
 età al momento dell'inizio della terapia con GH uguale o superiore ai 4 anni  
 statura inferiore o uguale a -2,5 DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile

Farmaco prescritto \_\_\_\_\_ (ai sensi della Nota AIFA 39)

Dosaggio \_\_\_\_\_ Posologia \_\_\_\_\_

Durata prevista della terapia \_\_\_\_\_ Numero confezioni totali per Piano Terapeutico \_\_\_\_\_

Prescrizione di terapia a maggior costo Si  No

se si, motivazione: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- Prima prescrizione
- Prosecuzione del trattamento

Data successivo controllo \_\_/\_\_/\_\_

Data \_\_/\_\_/\_\_

Timbro e firma in originale del Medico Prescrittore

**Copia valida per N. \_\_\_ confezioni**

(1) Indicare la tipologia di Struttura ed il provvedimento con il quale è stato individuato il Centro Prescrittore  
(2) Valido solo per i pazienti con prima diagnosi effettuata successivamente alla modifica del Nota 39 avvenuta con GURI n. 616 del 19/06/2014



**ASSESSORATO DELLA SALUTE**  
**MODELLO DI PIANO TERAPEUTICO**  
**PRESCRIZIONE DI SOMATOTROPINA e SOMATROGON- età di transizione**

Azienda Sanitaria/Azienda Policlinico/IRCCS/Struttura privata accreditata (1)

Medico Prescrittore \_\_\_\_\_ Tel \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

Nome e Cognome dell'assistito \_\_\_\_\_ Sesso \_\_\_\_\_

Codice Fiscale \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_ Tel \_\_\_\_\_

ASP di residenza \_\_\_\_\_ Prov \_\_\_\_\_ Regione \_\_\_\_\_

Diagnosi e motivazione clinica della scelta del farmaco (2)

(dal raggiungimento della statura definitiva fino al 25° anno di età)

- Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata;
- Panipopituitarismo o ipopituitarismo comprendente 3 o più deficit ipofisari congeniti o acquisiti;
- Sindrome di Prader Willi – la terapia può essere proseguita in presenza di:
  - panipopituitarismo congenito o acquisito organico;
  - tre deficit ante-ipofisari associati;
  - dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH risposta di GH < 6 ng/ml dopo un test dell'ipoglicemia insulinica (ITT)
- Altri soggetti con deficit di GH (dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH);

Parametri clinici auxologici e di laboratorio

(da compilare solo nel caso di "altri soggetti con deficit di GH"):

- Risposta di GH <6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT);
- Risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + arginina

(da compilare solo nei soggetti con sindrome di Prader-Willi nei quali il test dell'ITT risulta controindicato; in tali casi effettuare una valutazione del BMI ed eseguire un test di stimolo combinato con GHRH+arginina e riprendere la terapia con GH se:)

Valore BMI \_\_\_\_\_

- BMI < 25: picco di GH <11,5 ng/ml
- BMI 25-30: picco di GH <8 ng/ml
- BMI > 30: picco di GH <4,1 ng/ml

Farmaco prescritto \_\_\_\_\_ (ai sensi della Nota AIFA 39)  
Dosaggio \_\_\_\_\_ Posologia \_\_\_\_\_  
Durata prevista della terapia \_\_\_\_\_ Numero confezioni totali per Piano Terapeutico \_\_\_\_\_  
Prescrizione di terapia a maggior costo Si  No   
se si, motivazione: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
 Prima prescrizione  
 Prosecuzione del trattamento  
Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Copia valida per N. \_\_\_\_ confezioni

Data successivo controllo \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Timbro e firma in originale del Medico Prescrittore

- (1) Indicare la tipologia di Struttura ed il provvedimento con il quale è stato individuato il Centro Prescrittore  
(2) Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con GH nelle seguenti patologie: sindrome di Turner, insufficienza renale cronica, soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA), soggetti con alterata funzione del gene SHOX; soggetti con sindrome di Noonan accertata geneticamente



SCHEDA DI PRESCRIZIONE DI TOCILIZUMAB PER COVID-19		
<input type="checkbox"/> Prima prescrizione	Posologia	Durata
<input type="checkbox"/> 038937052_ROACTEMRA; 1 flaconcino EV 20 ml 20 mg/ml	8 mg/kg, da somministrare mediante infusione endovenosa della durata di 60 minuti	Unica infusione*
<input type="checkbox"/> 038937013_ROACTEMRA; 1 flaconcino EV 4 ml 20 mg/ml		
<input type="checkbox"/> 038937037_ROACTEMRA; 1 flaconcino EV 10 ml 20 mg/ml		
<input type="checkbox"/> Seconda prescrizione *		
<input type="checkbox"/> 038937052_ROACTEMRA; 1 flaconcino EV 20 ml 20 mg/ml	8 mg/kg, da somministrare mediante infusione endovenosa della durata di 60 minuti	Unica infusione
<input type="checkbox"/> 038937013_ROACTEMRA; 1 flaconcino EV 4 ml 20 mg/ml		
<input type="checkbox"/> 038937037_ROACTEMRA; 1 flaconcino EV 10 ml 20 mg/ml		
<p>* Se i segni o i sintomi clinici peggiorano o non migliorano dopo la prima dose, può essere somministrata un'ulteriore infusione di RoActemra di 8 mg/kg. L'intervallo tra le due infusioni deve essere di almeno 8 ore.</p> <p>Nei soggetti di peso corporeo superiore a 100 kg non sono raccomandate dosi superiori a 800 mg per infusione (vedere RCP paragrafo 5.2).</p> <p>La prescrizione deve essere effettuata in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).</p>		

Data \_\_\_\_\_

Timbro e firma del medico prescrittore  
-----

23A00318

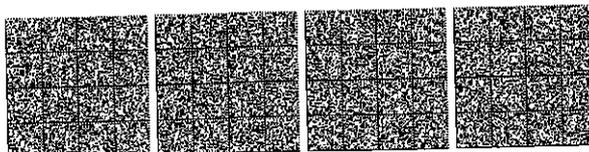
DETERMINA 13 gennaio 2023.

**Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Biresp Spiromax».** (Determina n. 3/2023).

IL DIRIGENTE  
DEL SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO

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



## 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.

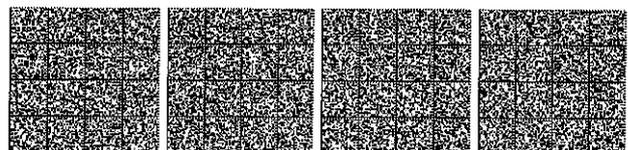
#### **Oppure**

- **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

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

### Natalizumab

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

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

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

## SCLEROSI MULTIPLA PRIMARIAMENTE PROGRESSIVA (SMPP)

### Ocrelizumab

#### Indicazioni terapeutiche autorizzate:

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

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

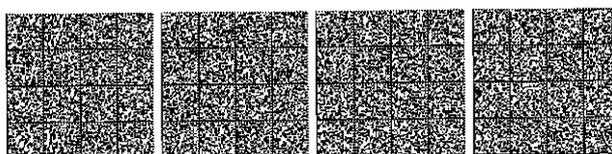
- Trattamento di pazienti adulti affetti da SMPP in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità (in base ai principali criteri di inclusione dello studio registrativo ORATORIO, ossia età compresa tra 18 e 55 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3,0 e 6,5, durata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

## SCLEROSI MULTIPLA SECONDARIAMENTE PROGRESSIVA (SMSP) ATTIVA

### Siponimod

#### Indicazioni terapeutiche autorizzate:

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



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

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

<b>Diagnosi (vedi indicazioni terapeutiche in regime di rimborso SSN per il farmaco prescritto)</b>	
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.		
<b>Precedente terapia <i>Disease Modifying</i> (nome commerciale e periodo di trattamento):</b>		
_____	da: ____/____/____	a: ____/____/____
_____	da: ____/____/____	a: ____/____/____
Motivo della sospensione: <input type="checkbox"/> Efficacia <input type="checkbox"/> Sicurezza <input type="checkbox"/> Tollerabilità <input type="checkbox"/> Altro (specificare _____)		
<b>Nota bene:</b> si ricorda di segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse.		



## PROGRAMMI TERAPEUTICI

 PROGRAMMA TERAPEUTICO per alemtuzumab

Posologia

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

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

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

 PROGRAMMA TERAPEUTICO per cladribina

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

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

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

Prima prescrizione:

Prosecuzione cura  
(secondo ciclo di  
trattamento)

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

 PROGRAMMA TERAPEUTICO per fingolimod

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

Prima prescrizione:

Prosecuzione cura:

Posologia: PAZIENTI PEDIATRICI (età compresa tra 10 e 17 anni di età):

- Pazienti pediatrici con peso corporeo  $\leq 40$  kg: una capsula da 0,25 mg per via orale una volta al giorno.
- Pazienti pediatrici con peso corporeo  $>40$  kg: una capsula da 0,5 mg per via orale una volta al giorno.

I pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con le capsule da 0,25 mg e successivamente raggiungono un peso corporeo stabile superiore a 40 kg devono passare al trattamento con le capsule da 0,5 mg.

Prima prescrizione:



Prosecuzione cura:

**PROGRAMMA TERAPEUTICO per natalizumab**  
 Posologia: Natalizumab 300 mg deve essere somministrato attraverso un'infusione endovenosa una volta ogni 4 settimane  
 Prima prescrizione:   
 Prosecuzione cura:

**PROGRAMMA TERAPEUTICO per ocrelizumab**  
 Primo ciclo di trattamento:  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

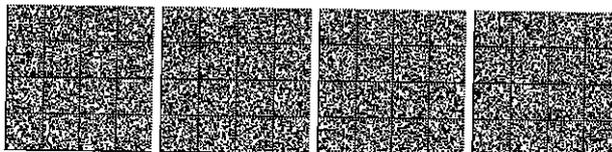
**PROGRAMMA TERAPEUTICO per ofatumumab**  
 Posologia La dose raccomandata è 20 mg di ofatumumab da somministrare tramite iniezione sottocutanea con:  
 • una somministrazione iniziale alle settimane 0, 1 e 2, seguita da  
 • una somministrazione mensile successiva, a partire dalla settimana 4.

**PROGRAMMA TERAPEUTICO per ozanimod**  
 Posologia:  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.

Giorni 1-4	0,23 mg una volta al giorno
Giorni 5-7	0,46 mg una volta al giorno
Giorno 8 e successivamente	0,92 mg una volta al giorno

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

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



*Dose di mantenimento*

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

**PROGRAMMA TERAPEUTICO per siponimod**

Posologia:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO RICHIEDENTE**

