



Scheda informativa: Mayzent® (siponimod)

Data di redazione: 17-05-2021

<b>Nome commerciale</b>	<b>Mayzent®</b>
<b>Principio attivo</b>	<b>siponimod</b>
<b>Indicazione oggetto di valutazione</b>	<p><u>Indicazione terapeutica:</u> 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.</p> <p><u>Indicazione terapeutica in regime di rimborso SSN:</u> 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.</p>
<b>Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)</b>	Nuova Entità Terapeutica
<b>Determina (n./data) e GU (n./data)</b>	Determina n. 409 del 06/04/2021, GU n. 88 del 13/04/2021
<b>Ditta produttrice</b>	Novartis Europharm Limited
<b>ATC e descrizione</b>	L04AA42, immunosoppressori, immunosoppressori selettivi
<b>Formulazione</b>	Compresse rivestite con film
<b>Dosaggio</b>	0,25 mg e 2 mg
<b>Posologia</b>	<p>Prima di iniziare il trattamento, è necessario determinare il genotipo di CYP2C9 dei pazienti con lo scopo di stabilire il loro stato di metabolizzatore per il CYP2C9. Nei pazienti con un genotipo CYP2C9*3*3, siponimod non deve essere utilizzato.</p> <p>Titolazione: durata di 5 giorni. Il trattamento inizia con 0,25 mg/una volta die al giorno 1 e 2, 0,5mg/una volta die al giorno 3, 0,75 mg/una volta die al giorno 4 e 1,25 mg/una volta die al giorno 5.</p> <p>Dose di mantenimento: nei pazienti con un genotipo CYP2C9*2*3 o *1*3, la dose di mantenimento raccomandata è di 1 mg/una volta die (quattro compresse da 0,25mg). La dose di mantenimento raccomandata di siponimod in tutti gli altri pazienti con genotipo CYP2C9 è di 2mg.</p>



<b>Meccanismo di azione</b>	Modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P). Siponimod si lega in modo selettivo a due dei cinque recettori accoppiati a proteine G (GPCR) per S1P, più precisamente S1P1 e S1P5; agendo come antagonista dei recettori S1P1 espressi sui linfociti, previene la fuoriuscita dei linfociti dai linfonodi. Ciò riduce il ricircolo delle cellule T nel sistema nervoso centrale (SNC) per limitare l'infiammazione centrale.
<b>Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)</b>	No
<b>Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)</b>	No
<b>Classificazione ai fini della rimborsabilità</b>	A
<b>Classificazione ai fini della fornitura</b>	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti o centri sclerosi multipla (RRL)
<b>Nota AIFA</b>	No
<b>PT/PHT</b>	PHT, scheda unica cartacea per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima. <b>(Allegato 1)</b>
<b>Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)</b>	- 0,25 mg, 12 cpr riv: € 101,30 - 0,25 mg, 120 cpr riv: € 1.012,96 - 2 mg, 28 cpr riv: € 1.890,86
<b>Ulteriori condizioni negoziali (qualora previste)</b>	Sconto obbligatorio sul prezzo ex-factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.
<b>Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)</b>	No
<b>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni?</b>	No
<b>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? Se sì, indicare i riferimenti del decreto di autorizzazione</b>	Sì, Decreto n. 119 del 19.10.2020 <b>(Allegato 2)</b>
<b>E' presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla Regione Veneto?</b>	Sì, Decreto n. 119 del 19.10.2020 <b>(Allegato 2)</b>
<b>Sono presenti requisiti specifici per i Centri che trattano la patologia in oggetto?</b>	Sì come definiti dalla DGR n. 771/2014
<b>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor oppure relative all'indicazione in oggetto? Se sì, indicare gli estremi del Decreto di autorizzazione</b>	Sì, DGR n. 771 del 27 maggio 2014 "Individuazione delle nuove modalità organizzative regionali per la gestione della sclerosi multipla".



<p><b>Stima dei pazienti in Regione Veneto che, a regime, saranno trattati con il farmaco in oggetto.</b></p>	<p>Il report dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla stima che il 10-15% dei casi di sclerosi multipla sono riconducibili alla forma secondariamente progressiva ( <a href="https://www.aism.it/sites/default/files/Barometro_della_SM_2019_estratto.pdf">https://www.aism.it/sites/default/files/Barometro_della_SM_2019_estratto.pdf</a>, accesso del 6.05.2021).</p> <p>Dai dati elaborati dal SER, risulta che nel 2019, in Veneto, 9.534 persone fossero affette da sclerosi multipla (<a href="http://www.ser-veneto.it/public/Rapporto_epidemiologico_malattie_croniche_Veneto_2019.pdf">www.ser-veneto.it/public/Rapporto_epidemiologico_malattie_croniche_Veneto_2019.pdf</a>, accesso del 6.05.2021).</p> <p>Si stimano, pertanto, 1.000-1.500 pz affetti dalla forma secondaria progressiva.</p>
<p><b>Place in therapy</b></p>	<p>Si pone come seconda linea di trattamento assieme a cladribina ed ocrelizumab.</p>



**Allegato 1** Scheda unica cartacea per la prescrizione dei farmaci *disease modifying* per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima.

**Scheda cartacea per la prescrizione dei farmaci *disease modifying* per la Sclerosi Multipla per linee di trattamento successive alla prima**

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

- **Cladribina e ocrelizumab** 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 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) 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*: **per alemtuzumab, fingolimod, natalizumab e ocrelizumab e**
  - almeno una terapia *disease modifying* limitatamente ai pazienti che presentino una controindicazione ad almeno uno dei seguenti farmaci: fingolimod, natalizumab e alemtuzumab: per cladribina

Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia *disease modifying*. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio 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

Per cladribina: limitatamente ai pazienti che presentino una controindicazione ad almeno uno dei seguenti farmaci: fingolimod, natalizumab e alemtuzumab

**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**

Sia per il Criterio 1 che per il Criterio 2: la rimborsabilità è limitata ai pazienti che presentino una controindicazione ad almeno uno dei seguenti farmaci: fingolimod, natalizumab e alemtuzumab

**fingolimod**

**natalizumab**

**ocrelizumab**

## ETÀ PEDIATRICA

### Fingolimod

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

### 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.

## 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.

### 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:

- Mayzent® 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:

- Mayzent 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/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

<input type="checkbox"/> 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:

**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 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**

**Allegato 2. Centri autorizzati (Decreto n. 119/2020).**

**CENTRI AUTORIZZATI ALLA GESTIONE DEI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI PER LA SCLEROSI MULTIPLA**

- Nota 65: Interferone beta-1a, Interferone beta-1b, Glatiramer, Fingolimod, Teriflunomide, Dimetilfumarato, Peg-interferone beta-1a
- Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Cladribina
- Sativex®



HUB	SPOKE PS <sup>o</sup>	SPOKE <sup>A</sup>
- IFN β-1a, IFN β-1b, peg IFN β-1a, glatiramer, teriflunomide, dimetilfumarato; - Natalizumab, Fingolimod, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Cladribina; - Sativex®	- IFN β-1a, IFN β-1b, peg IFN β-1a, glatiramer, teriflunomide, dimetilfumarato; - Natalizumab, Fingolimod, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Cladribina; - Sativex®	- IFN β-1a, IFN β-1b, peg IFN β-1a, glatiramer, teriflunomide, dimetilfumarato; - Sativex®
U.O.C. Neurologia Treviso AULSS 2 Marca Trevigiana	U.O.C. Neurologia Belluno - AULSS 1 Dolomiti U.O.C. Neurologia Feltre - AULSS 1 Dolomiti	U.O.C. Neurologia Conegliano - AULSS 2 Marca Trevigiana
U.O.C. Neurologia Mestre AULSS 3 Serenissima	U.S.D. Neurologia Portogruaro - AULSS 4 Veneto Orientale U.O.C. Neurologia Venezia - AULSS 3 Serenissima U.O.C. Neurologia Mirano - AULSS 3 Serenissima	—
U.O.C. Neurologia Vicenza AULSS 8 Berica	U.O.C. Neurologia Bassano - AULSS 7 Pedemontana	U.O.C. Neurologia Santorso - AULSS 7 Pedemontana U.O.C. Neurologia Arzignano - AULSS 8 Berica
Dipartimento Neuroscienze A.O.U.I. Verona	U.O.C. Neurologia Legnago - AULSS 9 Scaligera	U.O. Neurologia Casa di Cura Pederzoli Peschiera del Garda U.O. Neurologia Ospedale Sacro Cuore Negrar
U.O.C. Neurologia A.O. U. Padova	U.O.C. Neurologia Rovigo - AULSS 5 Polesana U.O.C. Neurologia Camposampiero-Cittadella - AULSS 6 Euganea U.O.C. Neurologia, Ospedali riuniti Padova Sud - AULSS 6 Euganea U.O.C. Neurologia, O. S. Antonio - AOUP	U.O.C. Neurologia Cittadella - AULSS 6 Euganea U.O.C. Neurologia Piove di Sacco - AULSS 6 Euganea