Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie correlate

Gestione del rischio clinico

Struttura Tecnico Operativa
Istituto Mario Negri IRCCS
Dicembre 2022

Introduzione alla lettura - 1

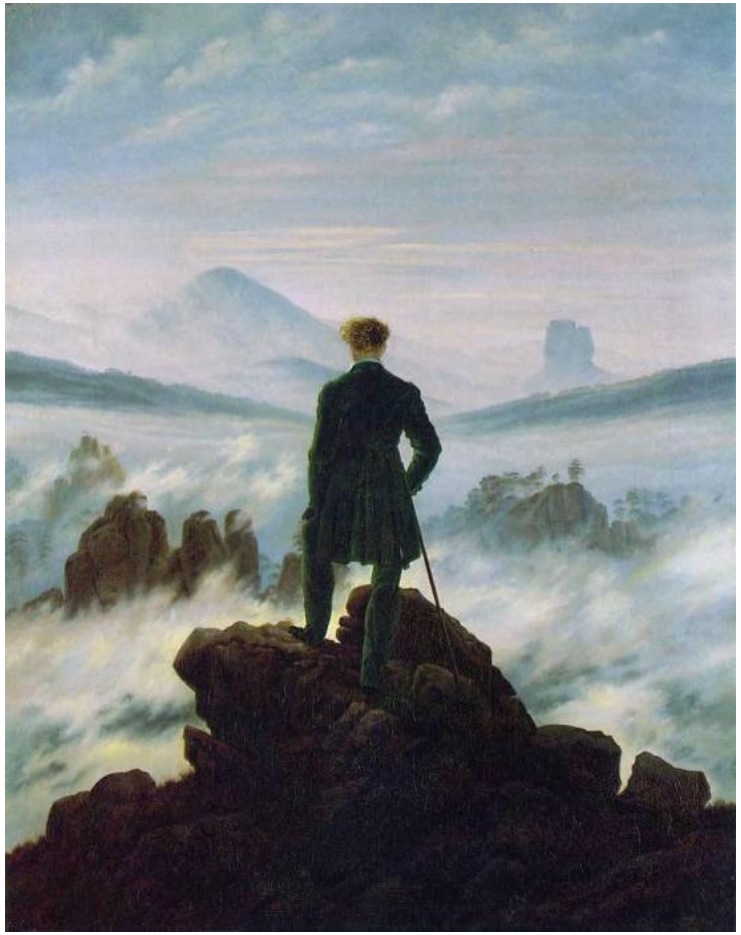
Sulla Web Application è stata implementata una sezione per la gestione del rischio clinico per i diversi farmaci DMT. Questa sezione è stata pensata per facilitare il follow-up dei casi e favorire una omogeneità di comportamenti tra i centri.
Nella definizione dei diversi moduli di rischio clinico è stato considerato: l'aggiornamento della letteratura scientifica, le raccomandazioni disponibili di AIFA, EMA e FDA nonché le schede tecniche sui diversi farmaci.

Nelle slide che seguono per ogni farmaco considerato viene proposto uno schema per la gestione del rischio clinico - così come si ritrova operativamente nella Web Application - accompagnato da una serie di approfondimenti e spiegazioni specifiche utili da consultare al momento della compilazione delle diverse schede.

Per l'aggiornamento 2022 si ringraziano in particolare il dr. Tommaso Guerra e il prof. Pietro Iaffaldano dell'Università di Bari, il dr. Pasquale Paletta e dr. Vito Lepore della Struttura Tecnico Operativa dell'Istituto Mario Negri IRCCS.

Introduzione alla lettura - 2
Monitoraggio clinico, strumentale e laboratoristico nelle terapie per SM

La scelta della terapia nella sclerosi multipla è guidata da un attento bilancio tra l'efficacia del trattamento nel prevenire le ricadute, la disabilità, l'attività neuroradiologica e il peso della terapia stessa in termini di **sicurezza, tollerabilità e monitoraggio**.



È pertanto richiesta una sorveglianza clinica, radiologica, con esami ematochimici e con altri test paraclinici.

L'attenzione alla sorveglianza e al monitoraggio si modifica al passo delle nuove terapie approvate, costituendo un continuo divenire e richiedendo costante aggiornamento.

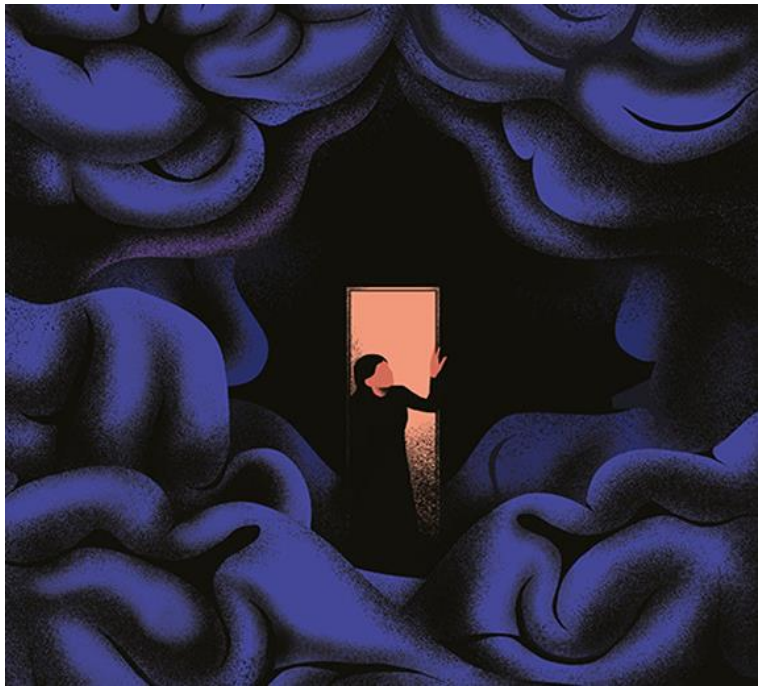
LEGENDA

3 fonti: AIFA, EMA, FDA

1 fonte: AIFA, EMA, FDA - pratica clinica - review letteratura

Principali modifiche rispetto alle schede precedenti

Alemtuzumab

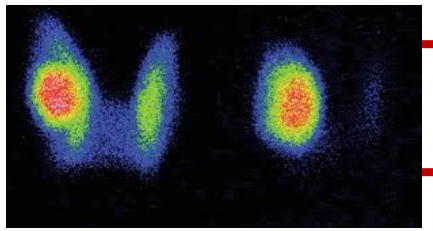


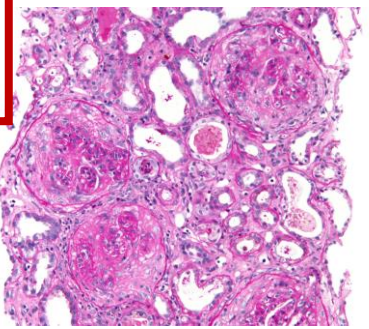
	Monitoraggio ematologico	Valutazione virus epatotropi maggiori	Screening infettivo	Screening funzionalità renale	Screening funzionalità tiroidea	Gravidanza	Verifica dello stato vaccinale
Prima del trattamento	Emocromo completo con formula leucocitaria	Screening dei pazienti ad alto rischio HBV e HCV	Test Quantiferon (o simili) Test HIV	Dosaggio creatinina Esame urine	TSH, FT3, FT4	Test di gravidanza	Ciclo vaccinale completo almeno 6 settimane prima del trattamento
Follow up	Emocromo completo a intervalli mensili fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione		Screening per test HPV annualmente (pazienti femmine) Evitare consumo di carne cruda o poco cotta, formaggi molli e latticini non pastorizzati per almeno un mese dopo trattamento Profilassi antivirale anti-herpes dal primo giorno di trattamento per almeno un mese dopo ogni ciclo	Creatininemia ed esame urine a intervalli mensili fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione	Test di funzionalità tiroidea (TSH) ogni 3 mesi	Contraccezione Controindicato allattamento durante ogni ciclo di trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima infusione	

frontiers in Neurology

Best Practices for Long-Term Monitoring and Follow-Up of Alemtuzumab-Treated MS Patients in Real-World Clinical Settings

Barklay et al (2019)





Thyroid disorders (Hyper- or hypothyroidism)	ITP	Nephropathies
Every 3 months TSH measurements	Monthly platelet count	Monthly serum creatinine (Cr) and urinalysis
Abnormal TSH levels	Decrease in platelet count	Increase in Cr levels or normal Cr levels with proteinuria or hematuria
CONFIRM Repeat TSH (within 4 weeks), test free T4, free T3, TSH-R antibodies	CONFIRM Repeat count (within 1 week); order reticulated platelet count	CONFIRM Repeat Cr measurements 24–48 h later (if Cr >50 µmol/L from baseline) or 5–7 days later (if Cr <50 µmol/L from baseline); check proteinuria, hematuria
Hyperthyroidism / Hypothyroidism	Below normal platelet count or slow decrease in count[a] / Precipitous drop in platelet count[b] or nontraumatic bruising/bleeding	Increases in Cr levels, anuria, or hemoptysis / Proteinuria positive; hematuria positive
Refer to endocrinologist / Treat if symptomatic; repeat TSH every 2–3 months	Refer to hematologist / Refer to hematologist and/or send to ER	Refer to nephrologist and/or send to ER as renal emergency / Refer to nephrologist

ITP

Monitoraggio Alemtuzumab – real clinical setting

PRE-TERAPIA

- Emocromo
- Sottop. linfocitarie
- Proteine tot; elettroforesi
- AST, ALT, GGT
- Creatinina, azotemia
- TSH, FT3, FT4
- Ab antiTG, antiTPO, stimolanti recettore TSH
- Ab anti HIV
- Markers epatite
- Quantiferon
- B HCG
- Esame urine-urinocoltura
- IgM e IgG anti VZV
- Vaccinazione se negativi Ab anti VZV

- Visita dermatologica con mappatura nevi
- HPV, PAP test ed ecografia transvaginale
- RMN encefalo midollo entro 3 mesi dall'inizio

Annualmente fino a 48 mesi dopo ultimo ciclo

PAP test ed ecografia transvaginale

Ogni 6 mesi fino a 48 mesi dopo ultimo ciclo

HPV test

Ogni mese fino a 48 mesi dopo ultimo ciclo

- Emocromo con formula leucocitaria
- Creatinina sierica
- Esame urine (con es. microscopico)

Ogni 3 mesi fino a 48 mesi dopo ultimo ciclo

- TSH, FT3, FT4
- Ab antiTG, antiTPO, stimolanti rTSH

Al 1, 3, 6, 9 e 12 mese dopo ogni ciclo e ogni 6 mesi fino a 48 mesi

Sottopopolazioni linfocitarie

Cladribina

		Screening infettivologico							
	Monitoraggio ematologico	Valutazione AB virus epatotropi maggiori	Test HIV	Screening per tubercolosi latente	Screening oncologico	Vaccinazioni	Gravidanza e contraccezione	Altre terapie	RM
Prima del trattamento ANNO 1	Controllo della conta linfocitaria	Esecuzione ricerca AB anti epatite	Esecuzione test HIV	Esecuzione test Quantiferon TB Gold	Anamnesi negativa per malignità oncologiche	Controllo vaccini obbligatori. Esecuzione vaccino per VZV 4-6 settimane prima	Test di gravidanza Contraccezione maschile e femminile Controindicato allattamento	No in pazienti immunocompromessi No vaccini vivi e attenuati 4-6 settimane prima	RM recente basale (in genere entro 3 mesi)
Follow up	Controlli periodici a 2 mesi e a 6 mesi						Contraccezione efficace durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'ultima dose		RM annuale

		Screening infettivologico						
	Monitoraggio ematologico	Valutazione AB virus epatotropi maggiori	Test HIV	Screening per tubercolosi latente	Screening oncologico	Vaccinazioni	Gravidanza e contraccezione	Altre terapie
Prima del trattamento ANNO 2	Controllo della conta linfocitaria	Esecuzione ricerca AB anti epatite	Esecuzione test HIV	Esecuzione test Quantiferon	Anamnesi negativa per malignità oncologiche	Controllo vaccini obbligatori. Esecuzione vaccino per VZV 4-6 settimane prima	Test di gravidanza Contraccezione maschile e femminile Controindicato allattamento	No in pazienti immunocompromessi No vaccini vivi e attenuati 4-6 settimane prima
Follow up	Controlli periodici a 2 mesi e a 6 mesi						Contraccezione efficace durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'ultima dose	

CONTA LINFOCITARIA

- Se la conta linfocitaria è **inferiore a 500 cellule/mm³**, deve essere attivamente monitorata fino a che i valori non aumentino nuovamente.

- La conta linfocitaria deve essere:
- **normale prima dell'inizio del trattamento con MAVENCLAD nell'anno 1**
- **di almeno 800 cellule/mm³ prima dell'inizio del trattamento con MAVENCLAD nell'anno 2.**

- Se necessario, il ciclo di trattamento nell'anno 2 può essere rimandato **per un massimo di 6 mesi** per consentire il recupero dei linfociti.
  Se il recupero richiede più di 6 mesi, il paziente non deve più ricevere MAVENCLAD.

- Se la conta linfocitaria **scende sotto 200 cellule/mm³, va presa in considerazione una profilassi anti-Herpes secondo gli standard locali finché perdura la linfopenia di grado 4.**

- Nei pazienti che sono stati esposti a un sovradosaggio si raccomanda un monitoraggio particolarmente stretto dei parametri ematologici.

TRASFUSIONI

- Nei pazienti che necessitano di trasfusioni di sangue si raccomanda *l'irradiazione della componente ematica cellulare* prima della trasfusione, per prevenire una reazione di rigetto (graft-versus-host disease) correlata alla trasfusione. Si raccomanda la consulenza di un ematologo.

VACCINAZIONI

Il trattamento con MAVENCLAD **non deve essere iniziato nelle 4-6 settimane successive a una vaccinazione con vaccini vivi o attenuati**, a causa del rischio di infezione vaccinica attiva.
Una vaccinazione con vaccini vivi o attenuati va evitata durante e dopo il trattamento con cladribina **finché la conta leucocitaria non rientra nei limiti della norma.**
Si raccomanda particolare attenzione nei pazienti che non sono mai stati esposti al virus della Varicella zoster: nei pazienti negativi agli anticorpi si raccomanda la vaccinazione prima dell'inizio della terapia con cladribina e l'inizio della terapia deve essere rinviato di 4-6 settimane, in modo da raggiungere il pieno effetto della vaccinazione.

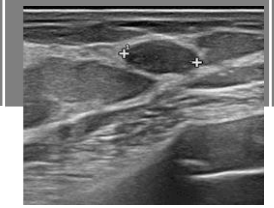
FUNZIONALITA' EPATICA E RENALE

Benché l'importanza della funzione epatica per l'eliminazione della cladribina sia considerata Trascurabile, in assenza di dati, l'uso di mavenclad non è raccomandato nei pazienti con disfunzione epatica moderata o grave (punteggio Child-Pugh > 6).

Nei pazienti con disfunzione renale lieve (clearance della creatinina compresa tra 60 e 89 mL/min), un aggiustamento della dose non è ritenuto necessario. La sicurezza e l'efficacia nei pazienti con disfunzione renale moderata o grave non sono state stabilite. Pertanto, mavenclad è controindicato in questi pazienti.

Gestione del rischio clinico nella pratica clinica

Screening oncologico PRE-TRATTAMENTO	Valutazione dermatologica con mappatura dei nevi	Ecografia mammaria/ mammografia	HPV cervical screening	Anamnesi personale	Anamnesi familiare



Comune pratica clinica

Principali reazioni avverse segnalate su scheda tecnica

Tabella 2: Riassunto delle reazioni avverse segnalate negli studi clinici sulla SM e sulla CU

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Nasofaringite
	Comune	Faringite, infezione virale delle vie respiratorie, infezione delle vie urinarie*, herpes zoster, herpes simplex
	Raro	Leucoencefalopatia multifocale progressiva
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Linfopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità (incluse eruzione cutanea e orticaria*)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie dell'occhio	Non comune	Edema maculare**
Patologie cardiache	Comune	Bradicardia*
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione*†, ipotensione ortostatica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Edema periferico
Esami diagnostici	Comune	Alanina aminotransferasi aumentata, gamma-glutamiltransferasi aumentata, bilirubina ematica aumentata, test di funzione polmonare anormale***

Attiva Wind

Interazioni farmacologiche

Farmaci immunosoppressori

L'inizio del trattamento con cladribina è controindicato nei pazienti immunocompromessi, compresi i pazienti attualmente sottoposti a terapia immunosoppressiva o mielosoppressiva, ad esempio con metotrexato, ciclofosfamide, ciclosporina o azatioprina, o in caso di uso cronico di corticosteroidi, a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario.
Durante il trattamento con cladribina è consentita una terapia acuta di breve durata con corticosteroidi sistemici.

Farmaci ematotossici

A causa della riduzione della conta linfocitaria indotta dalla cladribina, si possono verificare reazioni avverse ematologiche additive se la cladribina viene somministrata prima di o in maniera concomitante con altre sostanze che alterano il profilo ematologico (ad es. **carbamazepina**).

Inibitori potenti delle molecole di trasporto ENT1, CNT3 e BCRP

A livello dell'assorbimento della cladribina, l'unica eventuale via di interazione di rilievo clinico sembra essere quella della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP o ABCG2). L'inibizione della BCRP nel tratto gastrointestinale può aumentare la biodisponibilità orale e l'esposizione sistemica della cladribina. Gli inibitori noti della BCRP, che possono modificare del 20% la farmacocinetica dei substrati della BCRP *in vivo,* comprendono eltrombopag.

Dimetilfumarato

Inizio del trattamento →

	Valutazione indici di funzionalità epatica	Valutazione indici di funzionalità renale	Emocromo completo con formula leucocitaria	Test di gravidanza	RM
Prima del trattamento	Valutazione basale	Valutazione basale	Valutazione basale	Esecuzione test di gravidanza	RM basale (entro 3 mesi)
Follow up	Controllo periodico	Dopo 3 e 6 mesi di terapia e successivamente ogni 6-12 mesi	Ogni 3 mesi	Contraccezione	Controllo periodico

Considerazioni sulla terapia

- La co-somministrazione di *vaccini non vivi, secondo il programma di vaccinazione nazionale, può essere presa in considerazione durante la terapia con Tecfidera*.

- Sulla base degli studi di farmacologia clinica, **non sono necessari aggiustamenti della dose in caso di compromissione renale o epatica.** Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti con compromissione renale severa o compromissione epatica severa.

NON indicato su scheda tecnica ma di comune pratica clinica

- Verifica status vaccinale → Vaccinazione VZV (e successiva verifica AB anti VZV)

- Verifica infezioni latenti (tubercolosi) → Esecuzione test Quantiferon TB Gold Plus

PML

Si raccomanda una maggior vigilanza dei pazienti con linfopenia a causa di un maggior rischio di **leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)**, come indicato di seguito:

- Nei pazienti con linfopenia severa e prolungata (conte linfocitarie <0,5 × 109/L) che persiste per oltre 6 mesi deve essere interrotta la terapia con Tecfidera.

- In pazienti con sostenute riduzioni moderate delle conte linfocitarie ≥0,5 × 109/L e <0,8 × 109/L per oltre sei mesi, si deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio della terapia con Tecfidera.

- In pazienti con conte linfocitarie al di sotto del limite inferiore di normalità (*lower limit of normal*, LLN), definito dall'intervallo di riferimento del laboratorio locale, si raccomanda un periodico monitoraggio della conta assoluta dei linfociti. Altri fattori che possono ulteriormente aumentare il rischio individuale di PML devono essere presi in considerazione

Altri fattori che possono contribuire all'aumento del rischio di PML nell'ambito della linfopenia sono:

- **Durata della terapia con Tecfidera**: casi di PML si sono verificati dopo circa 1 o 5 anni di trattamento, anche se non si conosce l'esatta relazione con la durata del trattamento
- **Rilevante riduzione della conta dei linfociti T CD4+ e specialmente CD8+**
- **Precedente terapia immunosoppressiva o immunomodulante**

Eventi avversi

Flushing

Negli studi clinici, il 34% dei pazienti trattati con Tecfidera ha manifestato rossore. Nella maggior parte dei pazienti che ha manifestato rossore, questo è stato di grado lieve o moderato. I dati derivati da studi condotti in volontari sani suggeriscono che il rossore associato a dimetilfumarato è probabilmente mediato dalle prostaglandine. Un **breve ciclo di trattamento con 75 mg di acido acetilsalicilico** senza rivestimento enterico può essere di beneficio nei pazienti che manifestano rossore intollerabile. In due studi condotti in volontari sani, l'insorgenza e la gravità del rossore (flushing) si sono ridotti durante il periodo di somministrazione.

Sintomatologia gastrointestinale

L'incidenza degli eventi gastrointestinali (ad es. diarrea [14% verso 10%], nausea [12% verso 9%], dolore addominale superiore [10% verso 6%], dolore addominale [9% verso 4%], vomito [8% verso 5%] e dispepsia [5% verso 3%]) è risultata aumentata nei pazienti trattati con Tecfidera rispetto a quelli trattati con placebo, rispettivamente. Gli eventi gastrointestinali tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese). È pertanto consigliata **somministrazione con il cibo**.

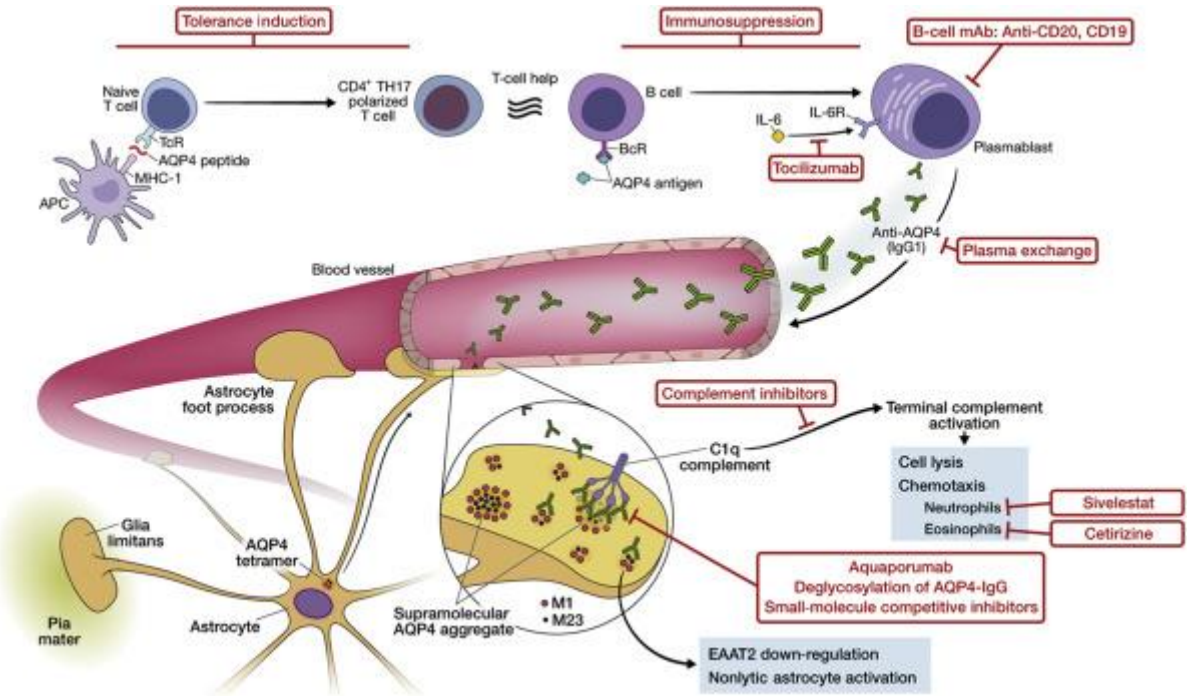
Proteinuria, glicosuria (con livelli glicemici normali), iperaminoaciduria e fosfaturia (possibilmente concomitante con ipofosfatemia), poliuria, polidipsia e debolezza muscolare prossimale.

→

Sospetto di Sindrome di Fanconi

In casi rari si possono verificare osteomalacia ipofosfatemica con dolore osseo non localizzato, livelli elevati di fosfatasi alcalina nel siero e fratture da stress.

Eculizumab


Tolerance induction
Immunosuppression
B-cell mAb: Anti-CD20, CD19
Naive T cell
CD4+ TH17 polarized T cell
T-cell help
B cell
TcR
AQP4 peptide
MHC-1
APC
BcR
AQP4 antigen
IL-6
IL-6R
Tocilizumab
Plasmablast
Anti-AQP4 (IgG1)
Plasma exchange
Blood vessel
Astrocyte foot process
Complement inhibitors
Terminal complement activation
C1q complement
Cell lysis
Chemotaxis
Neutrophils
Eosinophils
Sivelestat
Cetirizine
Glia limitans
AQP4 tetramer
Aquaporumab
Deglycosylation of AQP4-IgG
Small-molecule competitive inhibitors
Pia mater
Astrocyte
Supramolecular AQP4 aggregate
• M1
• M23
EAAT2 down-regulation
Nonlytic astrocyte activation

	Verifica di ipersensibilità	Vaccinazione anti-meningococcica	Verifica copertura vaccinale completa	Verifica infezioni in atto	Altre terapie in corso
Prima del trattamento					
Inizio trattamento					

1. Vaccines against serogroups A, C, Y, W 135 and B where available, are recommended in preventing the commonly pathogenic meningococcal serogroups.
2. Prior to initiating Soliris therapy, it is recommended that PNH, aHUS, refractory gMG and NMOSD patients initiate immunizations according to current immunization guidelines.

A) **La vaccinazione anti-meningococco e le pregresse vaccinazioni obbligatorie sono raccomandate da 3 agenzie su 3 (EMA, AIFA, FDA)**

B) **Non sono previsti da scheda tecnica altri esami strumentali/laboratoristici pre terapia o di monitoraggio per l'eculizumab per NMOSD (a differenza delle indicazioni del farmaco per le altre patologie con coinvolgimento microvascolare)**

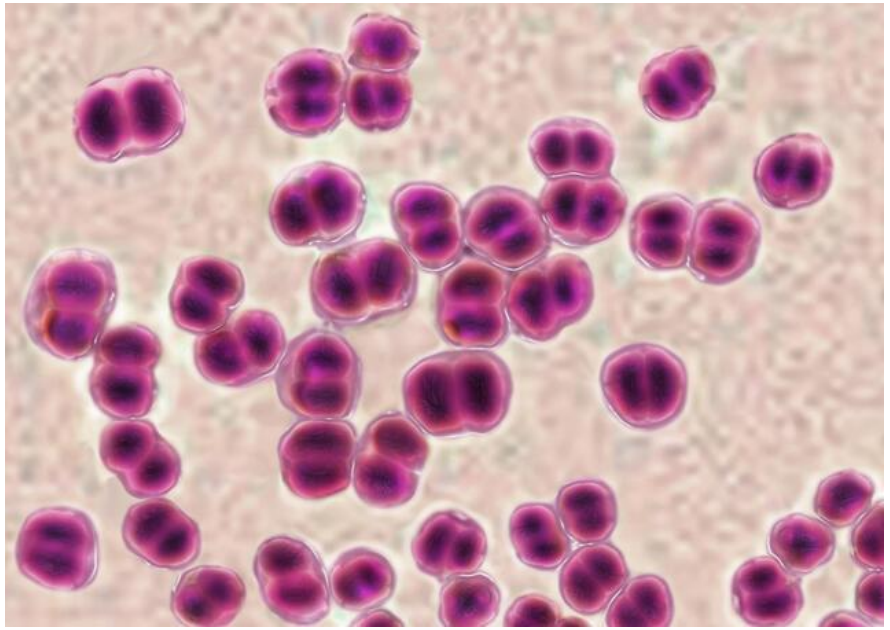
Per il suo meccanismo d'azione, Eculizumab determina un aumento della suscettibilità del paziente all'infezione meningococcica (*Neisseria meningitidis*).

Non si può escludere un'infezione meningococcica dovuta a qualsiasi sierogruppo. Per ridurre il rischio di infezione, tutti i pazienti devono essere **vaccinati almeno 2 settimane prima del trattamento con Soliris,** a meno che il rischio di ritardare la terapia con Eculizumab non sia maggiore dei rischi di contrarre un'infezione meningococcica.

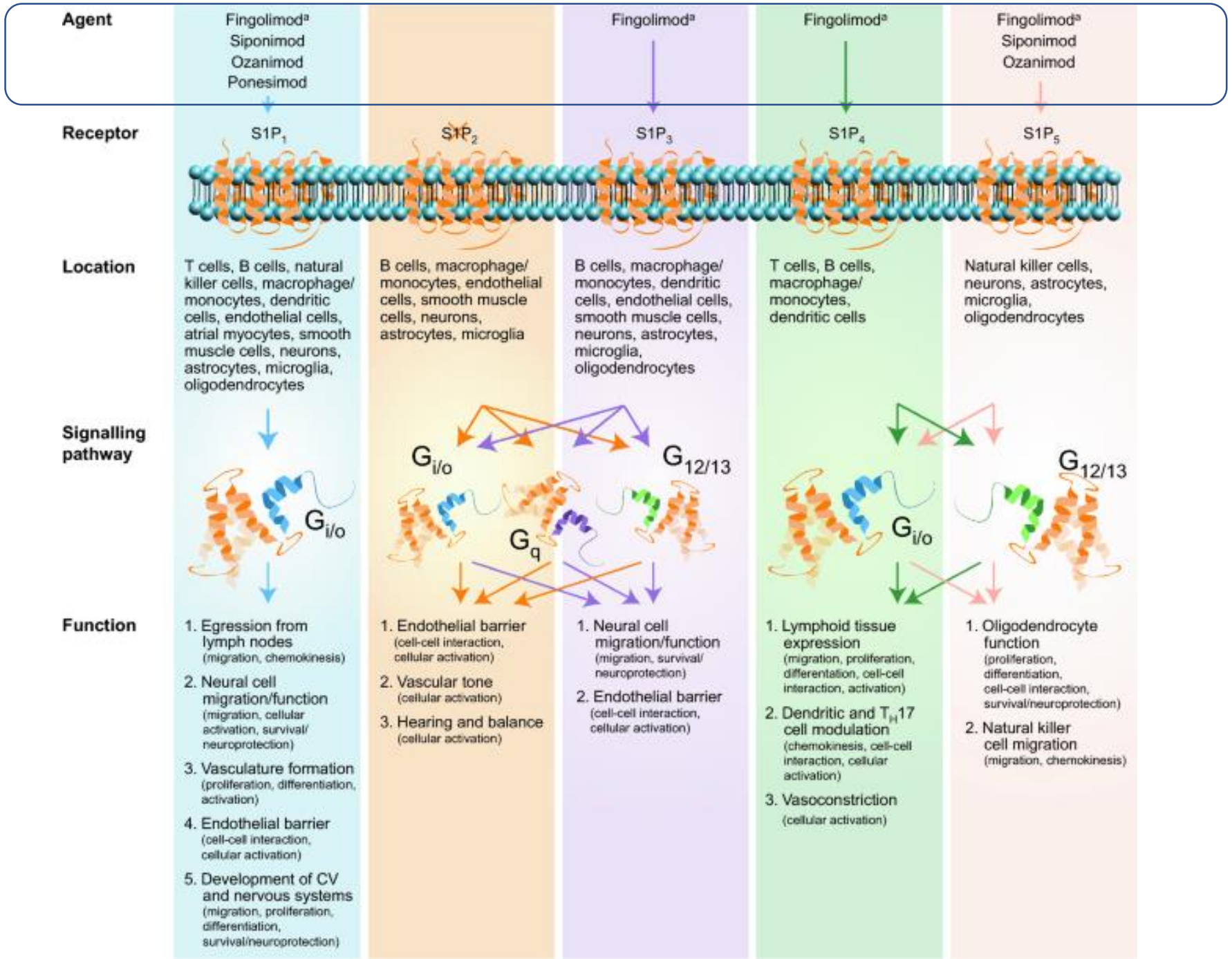
I pazienti che iniziano il trattamento con Eculizumab prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino tetravalente contro il meningococco *devono essere sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata fino a 2 settimane dopo la vaccinazione*.

Si raccomandano i vaccini contro i sierogruppi A, C, Y, W 135 e B, dove disponibili, per prevenire i sierogruppi meningococcici patogeni più comuni.

I pazienti devono ricevere la vaccinazione conformemente alle linee guida mediche vigenti sull'impiego dei vaccini.



Fingolimod


Agent
Fingolimod[a]
Siponimod
Ozanimod
Ponesimod
Fingolimod[a]
Fingolimod[a]
Fingolimod[a]
Siponimod
Ozanimod
Receptor
S1P1
S1P2
S1P3
S1P4
S1P5
Location
T cells, B cells, natural killer cells, macrophage/ monocytes, dendritic cells, endothelial cells, atrial myocytes, smooth muscle cells, neurons, astrocytes, microglia, oligodendrocytes
B cells, macrophage/ monocytes, endothelial cells, smooth muscle cells, neurons, astrocytes, microglia
B cells, macrophage/ monocytes, dendritic cells, endothelial cells, smooth muscle cells, neurons, astrocytes, microglia, oligodendrocytes
T cells, B cells, macrophage/ monocytes, dendritic cells
Natural killer cells, neurons, astrocytes, microglia, oligodendrocytes
Signalling pathway
Gi/o
Gi/o
Gq
G12/13
Gi/o
G12/13
Function
1. Egression from lymph nodes (migration, chemokinesis)
2. Neural cell migration/function (migration, cellular activation, survival/ neuroprotection)
3. Vasculature formation (proliferation, differentiation, activation)
4. Endothelial barrier (cell-cell interaction, cellular activation)
5. Development of CV and nervous systems (migration, proliferation, differentiation, survival/neuroprotection)
1. Endothelial barrier (cell-cell interaction, cellular activation)
2. Vascular tone (cellular activation)
3. Hearing and balance (cellular activation)
1. Neural cell migration/function (migration, survival/ neuroprotection)
2. Endothelial barrier (cell-cell interaction, cellular activation)
1. Lymphoid tissue expression (migration, proliferation, differentiation, cell-cell interaction, activation)
2. Dendritic and TH17 cell modulation (chemokinesis, cell-cell interaction, cellular activation)
3. Vasoconstriction (cellular activation)
1. Oligodendrocyte function (proliferation, differentiation, cell-cell interaction, survival/neuroprotection)
2. Natural killer cell migration (migration, chemokinesis)

	Monitoraggio cardiologico	Monitoraggio della PA	Monitoraggio ematologico	Monitoraggio funzionalità epatica	Valutazione infettiva	Valutazione oftalmologica	Valutazione dermatologica	Verifica dello stato vaccinale	Verifica gravidanza	RM
Prima del trattamento	Monitoraggio cardiologico continuo alla prima dose ECG basale	Monitoraggio della PA	Emocromo completo con formula leucocitaria entro 6 mesi	Esami di funzionalità epatica entro 6 mesi	Esclusione infezioni in atto	Prima di iniziare il trattamento per i pazienti con diabete mellito o con storia di uveite		Vaccino HPV Controllo Ab anti VZV	Test di gravidanza negativo	RM basale (solitamente ultimi 3 mesi)
Follow up	Monitoraggio in caso di interruzione (*)		Conta leucocitaria a intervalli mensili	Monitoraggio laboratoristico epatico	Monitoraggio comparsa infezioni	Valutazione completa 3-4 mesi dopo inizio terapia	Valutazione ogni 6/12 mesi (secondo giudizio clinico) Autocontrollo Fotoprotezione	Evitare vaccini vivi e attenuati	Contraccezione Controindicato allattamento	RM annuale

Controindicazioni

- Sindrome da immunodeficienza
- Pazienti che presentano un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, fra cui i pazienti immunocompromessi (inclusi quelli trattati con tp immunosoppressive concomitanti o precedenti).
- Infezioni attive severe, infezioni croniche attive (epatite, tubercolosi).
- Tumori maligni in fase attiva.
- Severa compromissione epatica (Child-Pugh classe C).
- Pazienti che nei precedenti 6 mesi hanno avuto infarto del miocardio (IM), angina pectoris instabile, ictus/attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata (che richiede trattamento ospedaliero) o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione NYHA
- Pazienti con gravi aritmie cardiache che richiedono un trattamento antiaritmico con medicinali antiaritmici di classe Ia o classe III
- Pazienti con blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II o con blocco AV di terzo grado o con sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker
- Pazienti con un intervallo QTc basale ≥500 msec
- Durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci
  Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti

Gilenya non deve essere utilizzato in pazienti con **blocco seno-atriale, storia di bradicardia sintomatica, sincope ricorrente o arresto cardiaco, o in pazienti con significativo prolungamento del tratto QT (QTc >470 msec [donne adulte], QTc >460 msec [bambine] o >450 msec [uomini adulti e bambini]), ipertensione non controllata o severa apnea notturna**

Disturbi del ritmo cardiaco

- Tutti i pazienti devono effettuare un elettrocardiogramma e la misurazione della pressione arteriosa prima della somministrazione della prima dose di Gilenya e dopo 6 ore. Tutti i pazienti devono essere monitorati per 6 ore per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di **bradicardia**, con la misurazione ad ogni ora della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Si raccomanda il monitoraggio elettrocardiografico continuo (in tempo reale) durante queste 6 ore.

Se al termine delle 6 ore il valore della frequenza cardiaca risulta il più basso tra quelli rilevati dopo la somministrazione della prima dose (che suggerisce che l'effetto farmacodinamico massimo sul cuore può non essere ancora manifesto), si deve continuare il monitoraggio per almeno 2 ore e fino a quando la frequenza cardiaca non aumenta nuovamente. È inoltre richiesto un monitoraggio aggiuntivo (almeno sino al mattino successivo e comunque sino a risoluzione dei sintomi) se, dopo 6 ore dalla somministrazione della prima dose, la frequenza cardiaca risulta <45 battiti al minuto negli adulti, <55 battiti al minuto nei pazienti pediatrici dai 12 anni di età e oltre, o <60 battiti al minuto nei pazienti pediatrici di età tra 10 e sotto i 12 anni, o se l'elettrocardiogramma evidenzia un blocco atrio-ventricolare di nuova insorgenza di secondo grado o di grado superiore, o se l'intervallo QTc risulta ≥500 msec. Anche la comparsa in qualsiasi momento di un blocco atrio-ventricolare di terzo grado deve condurre al prolungamento del monitoraggio (almeno sino al mattino successivo).

- Casi molto rari di **inversione dell'onda T** sono stati segnalati in pazienti adulti trattati con fingolimod.

- In uno studio approfondito sull'intervallo QT condotto con dosi di fingolimod di 1,25 mg o 2,5 mg, allo stato stazionario (quando l'effetto cronotropo negativo di fingolimod era ancora presente) il trattamento ha indotto un **prolungamento dell'intervallo QT corretto** (QTc), con il limite superiore del 90% dell'intervallo di confidenza ≤13,0 ms.

(*) **Monitoraggio in caso di interruzione**

Si raccomanda di eseguire lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento per la prima dose qualora il trattamento venga interrotto per:

- 1 o più giorni durante le prime due settimane di trattamento
- più di 7 giorni durante la terza e la quarta settimana di trattamento
- più di 2 settimane dopo un mese di trattamento.

Se l'interruzione del trattamento è di durata minore di quella descritta sopra, il trattamento deve continuare con la somministrazione della dose successiva come pianificato

Monitoraggio della conta linfocitaria

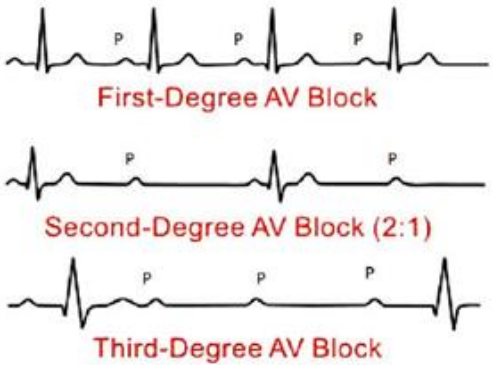
Si deve interrompere il trattamento se la conta dei linfociti è **confermata essere <0,2x10$_9$/L.**
Si deve somministrare la dose approvata di 0,5 mg una volta al giorno (o di 0,25 mg una volta al giorno nei pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre con un peso corporeo di ≤40 kg) alla ripresa del trattamento con Gilenya.

Monitoraggio Fingolimod – eventi avversi

Carcinoma basocellulare

Altri tumori cutanei: melanoma maligno, carcinoma a cellule squamose, il sarcoma di Kaposi e il carcinoma a cellule di Merkel

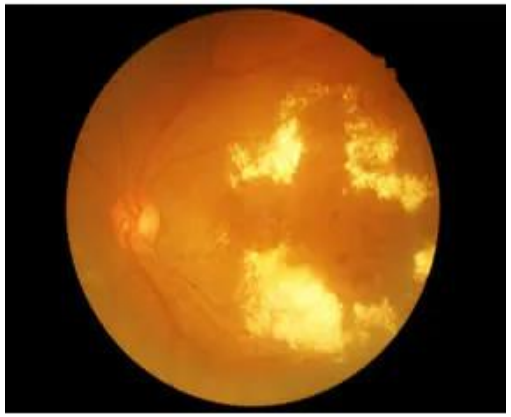
Visite dermatologiche



Bradiartimia

Ritardi nella conduzione atrio-ventricolare

Monitoraggio cardiaco



Edema maculare
nello 0,5% dei pazienti trattati con la dose di 0,5 mg e nell'1,1% dei pazienti trattati con 1,25 mg. La maggior parte dei casi entro i primi 3-4 mesi di terapia.
Altri disturbi: offuscamento della vista e diminuzione dell'acuità visiva

Visite oftalomologiche

Nella fase successiva all'immissione in commercio, casi di infezione da HPV, compresi **papilloma, displasia, condilomi e cancro correlato a HPV**

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di **infezioni da patogeni opportunisti**, come ad esempio patogeni virali (es. VZV, HSV), fungini (es. criptococchi incluso quello responsabile della meningite criptococcica) o batterici

The rebound syndrome (RS)

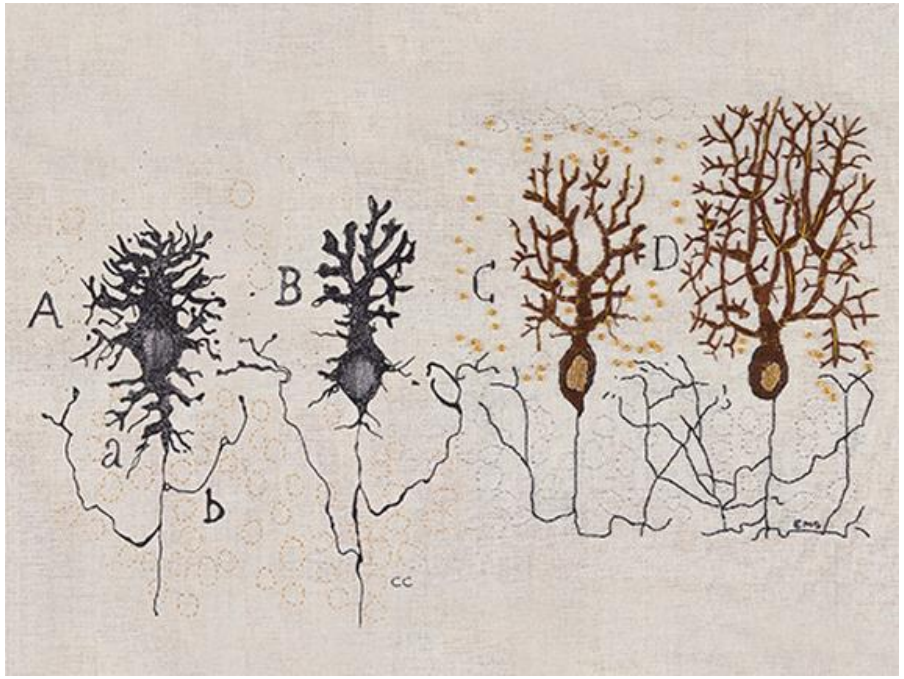
- La sindrome da rebound nella sclerosi multipla (SM) è descritta come una riacutizzazione dell'attività della malattia che supera il livello pre-trattamento dopo l'interruzione delle terapie modificanti la malattia (DMT). Simile ad altre terapie basate sul «sequestro» dei leucociti, la RS è stata ben descritta dopo la sospensione di Fingolimod. L'esatta frequenza di questo fenomeno non è chiara.

- Nella maggior parte dei casi di malattia da rebound, il tempo medio trascorso tra la cessazione del fingolimod e il rebound è stato da quattro settimane a quattro mesi. [1]
- È stato ipotizzato un rapido rientro di linfociti nel SNC dopo l'interruzione del trattamento con FTY per spiegare la RS. [2] Non sono stati stabiliti fattori di rischio definitivi ma è stato proposto un ARR elevato pre-fingolimod
- Gestione terapeutica: corticosteroidi, plasmaferesi, immunoadsorbimento selettivo [3]

La scelta della terapia è dibattuta in letteratura

1. Hatcher SE et al. JAMA Neurol. 2016 Jul 1; 73(7):790-4.
2. Berger et al. J Neuroimmunol. 2015;282:118–22.
3. Barry et al. Neurol Ther (2019) 8:241–250

Interferone – glatiramer acetato



Gestione del rischio clinico Interferone beta-1a/1b

	Monitoraggio ematologico	Monitoraggio funzionalità epatica	Valutazione infettiva	Monitoraggio funzionalità tiroidea	Gravidanza
Prima del trattamento	Emocromo completo con formula leucocitaria e conta piastrinica	Monitoraggio prima dell'inizio della terapia	Esclusione infezioni in atto	Test funzionalità tiroidea basale	Utilizzo in gravidanza possibile
Follow up	Monitoraggio a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, periodicamente	Monitoraggio a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, periodicamente.	Monitoraggio comparsa infezioni	Se alterati i valori al basale, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento	Utilizzo in gravidanza possibile

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi **anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a**. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 22 microgrammi, circa il 24% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neopterina). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo *sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia* su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif

Alterazione test di laboratorio

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raro:	microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), pancitopenia*

Trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa.

→ **Sospetto microangiopatia trombotica (TMA)**

Gestione del rischio clinico Glatiramer acetato

EXPERT OPINION ON DRUG SAFETY

Expert Opin Drug Saf. 2017 Feb;16(2):247-255. doi: 10.1080/14740338.2017.1274728.

Long-term safety and tolerability of glatiramer acetate 20 mg/ml in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis.

Ziemssen T[1], Ashtamker N[2], Rubinchick S[2], Knappertz V[3,4], Comi G[5].

Il Glatiramer acetato è un farmaco sicuro e ben tollerato

La scheda tecnica non richiede un pattern di monitoraggio particolare di tipo strumentale, clinico o di laboratorio.

- **In pazienti con danno renale, la funzione renale deve essere monitorata durante il trattamento con Copaxone.** Sebbene non vi siano prove di un deposito a livello glomerulare di immunocomplessi nei pazienti, non si può escludere tale possibilità.
- Gli studi sugli animali **non hanno mostrato una tossicità riproduttiva**. I dati attuali sull'uso di Copaxone 20 mg/ml nelle donne in gravidanza indicano assenza di malformazioni o tossicità fetale /neonatale.

Real clinical setting

ESAMI DA ESEGUIRE PERIODICAMENTE

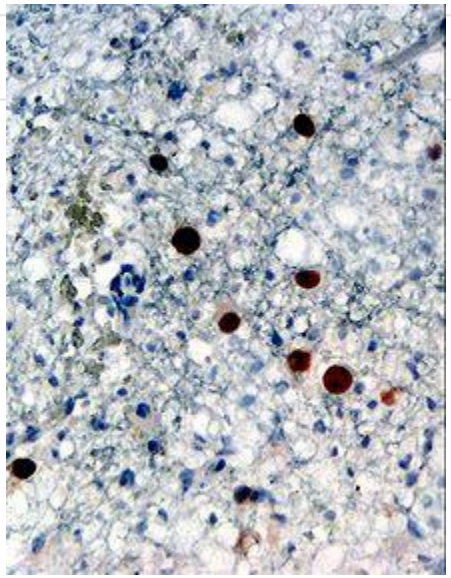
- Emocromo completo
- Creatininemia, azotemia
- AST, ALT, GGT
- Amilasi
- TSH, FT4, FT3
- Anti-TPO, anti-TG
- Esame delle urine (con urinocoltura)

Natalizumab

	Ipersensibilità	Monitoraggio ematologico	Monitoraggio funzionalità epatica	Valutazione infettiva	Verifica anticorpi anti-JCV	Gravidanza	RM
Prima del trattamento		Emocromo completo con formula leucocitaria		Esclusione infezioni in atto	Ricerca e dosaggio AB anti JCV	Utilizzo in gravidanza solo se necessario	RM basale (solitamente ultimi 3 mesi)
Follow up		Emocromo completo con formula leucocitaria a intervalli regolari	Monitoraggio laboratoristico epatico	Monitoraggio comparsa infezioni	Ricerca Ab anti-JCV - OGNI 6 MESI per i primi due anni - OGNI 3 MESI successivamente	Utilizzo in gravidanza solo se necessario Controindicato allattamento	RM annuale

Altri esami di laboratorio specifici

Ab_anti_MOG	Positivo / Negativo	
Ab_anti_MOG (Titolo anticorpale)		Seleziona ...
Ab_anti_MOG (Test di laboratorio utilizzato)	Seleziona ...	
Ab_anti_AQP4	Positivo / Negativo	
Ab_anti_AQP4 (Titolo anticorpale)		Seleziona ...
Ab_anti_AQP4 (Test di laboratorio utilizzato)	Seleziona ...	
Anticorpo anti-virus JC nel plasma	Positivo / Negativo	
JCV index (valore)		



Unilabs

StratifyJCV
A service funded by Biogen

Effetti della terapia sulle indagini di laboratorio

- In studi clinici controllati della durata di 2 anni in pazienti con SM il trattamento con natalizumab è associato ad un **aumento del numero dei linfociti, dei monociti, degli eosinofili, dei basofili e degli eritrociti nucleati circolanti. Non è stato osservato un aumento dei neutrofili.** Gli aumenti, rispetto al valore basale, dei linfociti, dei monociti, degli eosinofili e dei basofili erano compresi fra il 35% ed il 140% per i singoli tipi di cellule, ma le conte medie rimanevano comunque entro i valori normali con la somministrazione EV.

- Durante il trattamento con la forma EV di questo medicinale, sono state osservate lievi diminuzioni dell'emoglobina (diminuzione media 0,6 g/dL), dell'ematocrito (diminuzione media 2%) e della conta degli eritrociti

- Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati anche casi di **eosinofilia** (conta degli eosinofili >1500/mm3) senza sintomi clinici.

Trombocitopenia

È stata riferita trombocitopenia, ivi inclusa la porpora trombocitopenica immune (PTI), con l'uso di natalizumab. I pazienti devono essere istruiti ad avvertire immediatamente il medico se accusano qualsiasi segno di sanguinamento insolito o prolungato, petecchie o comparsa spontanea di lividi. Se si rileva la presenza di trombocitopenia, si deve considerare l'interruzione della terapia con natalizumab.

Non è necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale o epatica.

Immunogenicità

Se, dopo circa 6 mesi di terapia, si sospetta la presenza di anticorpi persistenti anti-Natalizumab, a causa sia di una diminuita efficacia del prodotto, sia della presenza di reazioni correlate all'infusione, questi possono **essere rilevati e confermati da un secondo test, 6 settimane dopo il primo test positivo**. Dato che nel paziente con anticorpi persistenti l'efficacia del trattamento può ridursi oppure che l'incidenza dell'ipersensibilità o delle reazioni legate all'infusione può aumentare, il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano anticorpi persistenti.

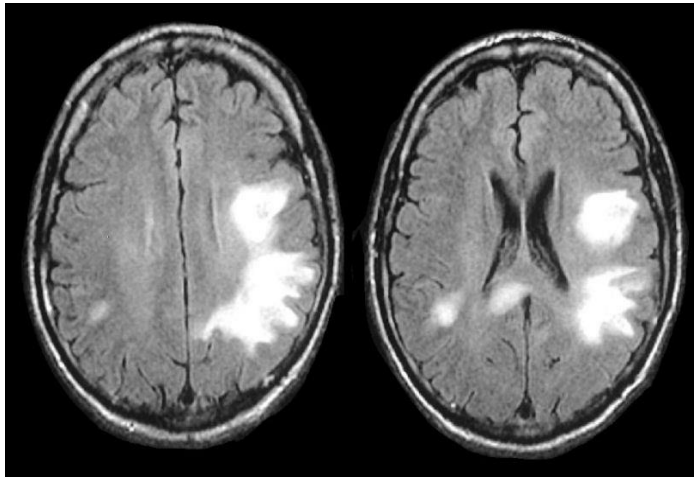
Somministrazione per iniezione sottocutanea

Iniezione sottocutanea **da parte di un operatore sanitario**.

Devono essere somministrate due siringhe preriempite (dose totale di 300 mg), una dopo l'altra senza ritardi significativi.
La seconda iniezione deve essere somministrata **non più tardi di 30 minuti dopo la prima iniezione**.
I siti per l'iniezione sottocutanea sono la coscia, l'addome o la parte posteriore del braccio. L'iniezione non deve essere effettuata in un'area del corpo in cui la pelle sia in qualche modo irritata, arrossata, contusiva, infetta o sfregiata.

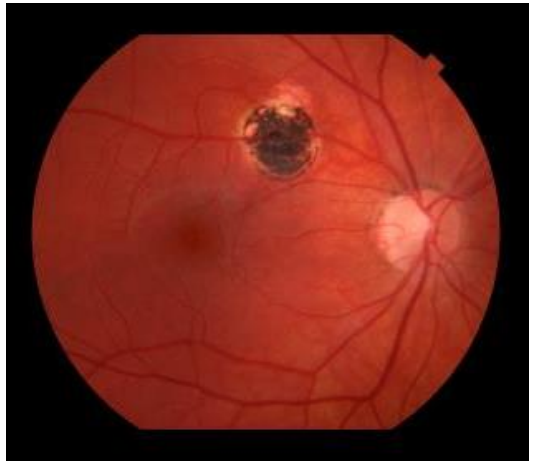
Per le prime 6 dosi, i pazienti devono essere osservati **durante l'iniezione e per 1 ora dopo l'iniezione**, per individuare eventuali segni e sintomi di reazioni legate all'iniezione, compresa l'ipersensibilità. **Dopo il tempo di osservazione di 1 ora dopo l'iniezione può essere ridotto o eliminato a seconda del giudizio clinico**

Monitoraggio Natalizumab – eventi avversi



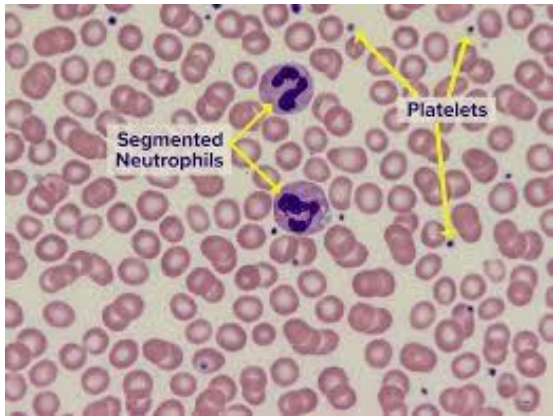
Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)
L'uso di TYSABRI è stato associato ad un aumentato rischio di PML, un'infezione opportunistica causata dal virus JC.

Monitoraggio



Necrosi retinica acuta (ARN) per riattivazione di **Herpes virus latenti.**
Alcuni casi si sono verificati in pazienti con infezioni erpetiche del SNC. Casi gravi di ARN hanno provocato cecità in alcuni pazienti.

I pazienti che presentano sintomi oculari (riduzione dell'acuità visiva, arrossamento e dolore all'occhio) devono essere indirizzati a una valutazione della retina. In caso di diagnosi clinica di ARN, si deve considerare l'interruzione del trattamento



Anemia
Anemia emolitica autoimmune
Piastrinopenia autoimmune

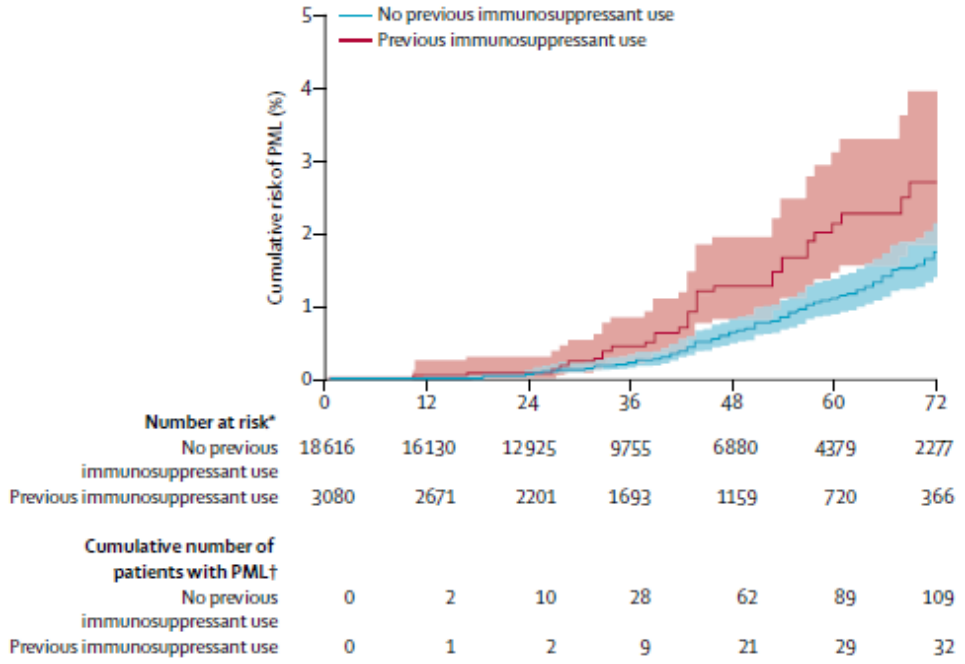
BMJ Case Rep. 2014 May 30;2014. pii: bcr2013203313. doi: 10.1136/bcr-2013-203313.

Drug-induced thrombocytopenia secondary to natalizumab treatment.

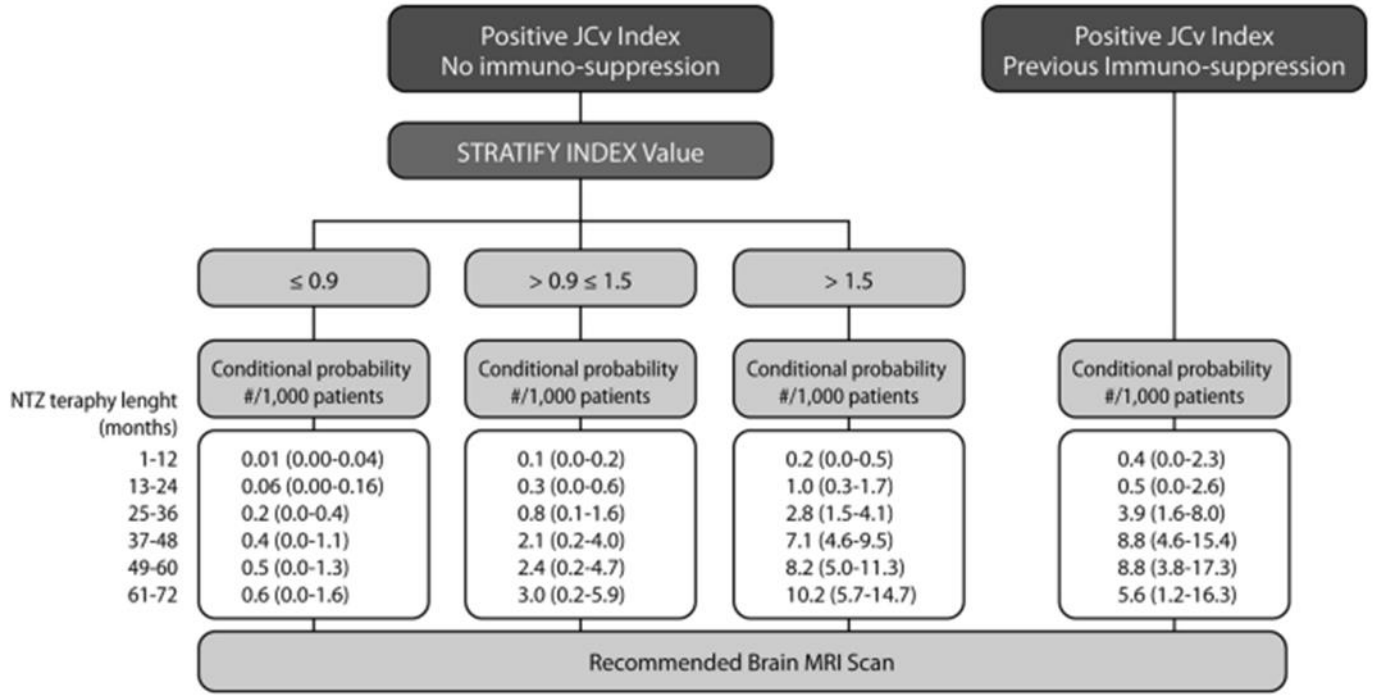
Cachia D[1], Izzy S[2], Berriosmorales I[3], Ionete C[3].

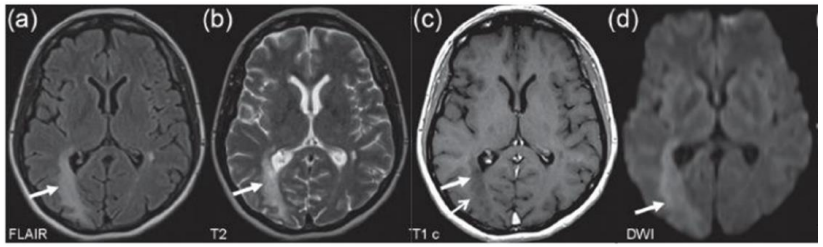
Monitoraggio emocromo

DMTs e rischio di PML



Number at risk*							
No previous immunosuppressant use	18616	16130	12925	9755	6880	4379	2277
Previous immunosuppressant use	3080	2671	2201	1693	1159	720	366
Cumulative number of patients with PML†							
No previous immunosuppressant use	0	2	10	28	62	89	109
Previous immunosuppressant use	0	1	2	9	21	29	32





a) Proposal based on conditional probability Pei-Ran Ho 2017

Yearly: conditional probability **< 0.5/1,000**
Half-yearly: conditional probability **≥ 0.5 – ≤1/1,000**
Four-monthly/quarterly: conditional probability **> 1/1,000**

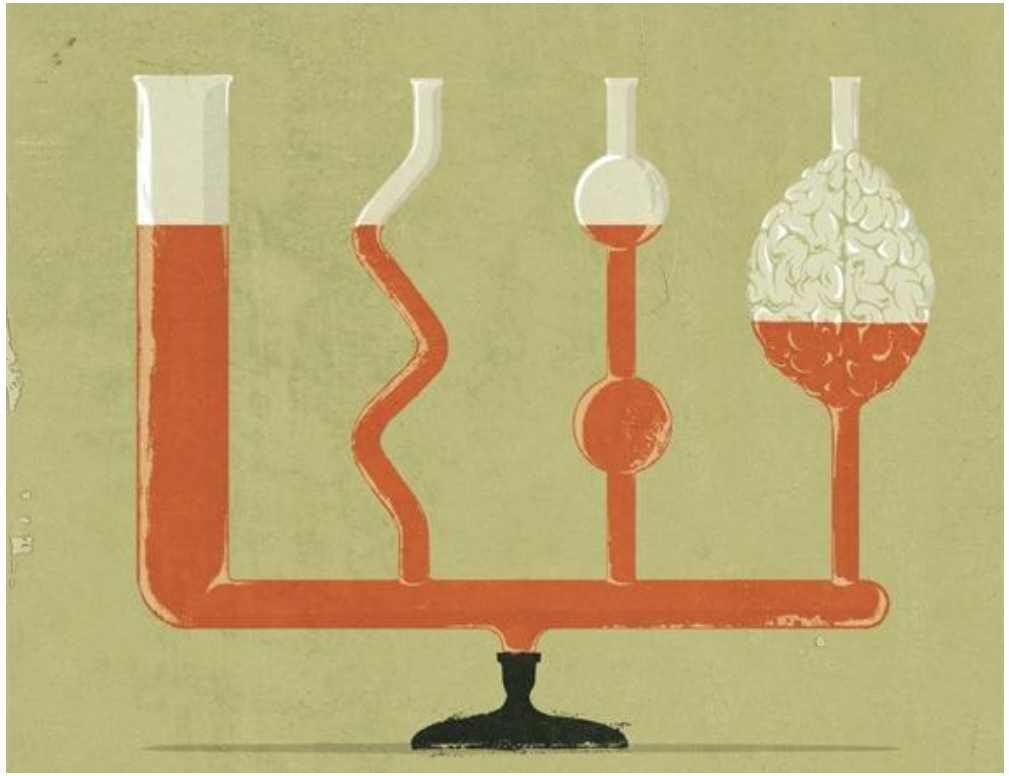
Main risk factors for PML

- Anti-JCV antibodies index **higher than 1.5**
- **Previous immunosoppressant exposure**
- **Longer natalizumab treatment**

"Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with MS: a retrospective analysis of data from four clinical studies" Ho et al. – Lancet 2017

«The risk of infection in patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies: A Delphi consensus statement» Moiola et al. – Multiple Sclerosis Journal 2020

Ocrelizumab



	Verifica della ipersensibilità	Test anti-HBV	Verifica infezioni in corso	Screening oncologico	Test di gravidanza	Verifica stato immunitario	RM	Verifica copertura vaccinale
Prima del trattamento		Screening epatite B e C (b.)	Esclusione infezioni in atto	Anamnesi personale e familiare Visita dermatologica	Test di gravidanza	Emocromo con formula leucocitaria Dosaggio IgA, IgG, IgM	RM basale	Controllo vaccini obbligatori
Inizio del trattamento					Contraccezione			
Follow up			Attenzione a segni e sintomi PML		Contraccezione	Emocromo con formula leucocitaria Dosaggio IgA, IgG, IgM (c.)	RM annuale	Evitare i vaccini vivi e attenuati durante il trattamento e nelle 72 settimane successive all'ultima infusione

a. Reazioni correlate all'infusione (IRR)

Ocrevus si associa a IRR, che possono essere correlate al rilascio di citochine e/o a di altri mediatori chimici. I sintomi di IRR possono presentarsi durante qualsiasi infusione, **ma sono stati riferiti con maggiore frequenza durante la prima infusione**. Le IRR possono manifestarsi **entro 24 ore dall'infusione**. Tali reazioni possono presentarsi in forma di prurito, eruzione cutanea, orticaria, eritema, irritazione della gola, dolore orofaringeo, dispnea, edema della faringe o della laringe, rossore, ipotensione, piressia, stanchezza, cefalea, capogiro, nausea, tachicardia e anafilassi .

Prima dell'infusione:

• Gestione delle reazioni severe: si deve disporre di mezzi adeguati per gestire le reazioni severe, come IRR gravi, reazioni di ipersensibilità e/o reazioni anafilattiche. • Ipotensione: può verificarsi come sintomo di una IRR durante le infusioni di Ocrevus. Pertanto, nelle 12 ore precedenti ciascuna infusione di Ocrevus e durante l'infusione stessa si deve valutare l'opportunità di sospendere i trattamenti antipertensivi. I pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia (New York Heart Association III e IV) non sono stati studiati. • Premedicazione: i pazienti devono ricevere una premedicazione per ridurre la frequenza e la gravità delle IRR. Durante l'infusione: • Nei pazienti che manifestano sintomi polmonari severi, come broncospasmo o esacerbazione dell'asma, devono essere adottate le seguenti misure: - si deve interrompere l'infusione immediatamente e in via definitiva - deve essere somministrato un trattamento sintomatico - si deve monitorare il paziente fino alla risoluzione dei sintomi polmonari poiché un iniziale miglioramento dei sintomi clinici può essere seguito da un peggioramento. • Può essere difficile distinguere i sintomi di ipersensibilità da quelli di una IRR. In caso di sospetta reazione di ipersensibilità durante l'infusione, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e in via definitiva (vedere di seguito "Reazioni di ipersensibilità").

Dopo l'infusione:

• I pazienti trattati con Ocrevus devono essere posti sotto osservazione per almeno un'ora dopo il completamento dell'infusione per rilevare eventuali sintomi di IRR. • I medici devono avvisare i pazienti della possibilità che una IRR si verifichi nelle 24 ore successive all'infusione.

b. Screening epatite

Lo screening per l'HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento con Ocrevus secondo le linee guida locali.

Pazienti con HBV attivo (ossia un'infezione confermata da risultati positivi dei test HBsAg e anti-HB)	→	Non devono essere trattati con Ocrevus.
Pazienti con sierologia positiva (ossia con risultati negativi per HBsAg e positivi per l'anticorpo core dell'HB (HBcAb +) e i portatori di HBV (positivi per l'antigene di superficie, HBsAg+)	→	Consultare un esperto in malattie epatiche prima di iniziare il trattamento e devono essere monitorati e gestiti ai sensi degli standard medici locali per prevenire una riattivazione dell'epatite B

c. Verifica status immunitario

Non viene specificata una tempistica precisa del dosaggio della Immunoglobuline

I pazienti severamente immunocompromessi (per es. con linfopenia, neutropenia, ipogammaglobulinemia) non devono essere trattati con Ocrelizumab

d. Infezioni

La somministrazione di Ocrevus **deve essere posticipata nei pazienti con un'infezione attiva fino alla risoluzione della stessa**.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Non si può escludere un rischio di PML poiché l'infezione da virus di John Cunningham (JC) con conseguente sviluppo di PML è stata osservata in pazienti trattati con anticorpi anti-CD20 e con altre terapie per la SM, e si è associata a fattori di rischio (popolazione di pazienti per es, con linfopenia, età avanzata, in politerapia con immunosoppressori).
I medici devono **prestare attenzione ai primi segni e sintomi di PML, che possono includere qualsiasi nuova insorgenza o peggioramento di segni e sintomi neurologici**, poiché questi possono essere simili alla SM.
In caso di sospetta PML, si deve sospendere la somministrazione di Ocrevus. Si deve quindi valutare l'opportunità di eseguire accertamenti, compresa una risonanza magnetica (RM) preferibilmente con contrasto (da confrontare con la RM pre-trattamento), l'analisi di conferma del liquido cerebrospinale (LCS) per ricercare l'acido desossiribonucleico (DNA) del virus di John Cunningham (JC) e la ripetizione degli esami neurologici. **Se la PML è confermata, il trattamento deve essere interrotto in via definitiva**

e. Funzionalità renale

Ocrevus è un anticorpo monoclonale ed è eliminato mediante catabolismo (ossia degradazione in peptidi e aminoacidi) e **non si prevede la necessità di modifiche posologiche nei pazienti con compromissione della funzionalità renale**

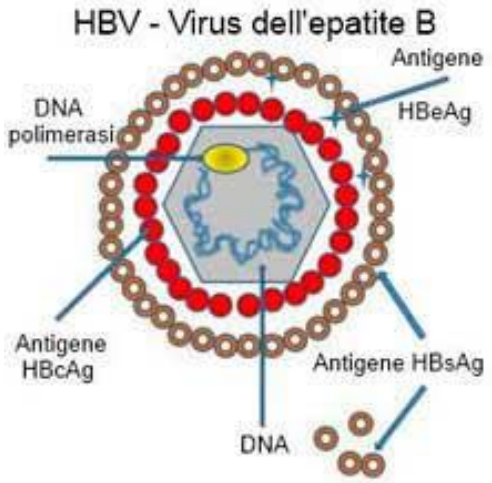
f. Funzionalità epatica

Ocrevus è un anticorpo monoclonale ed è eliminato mediante catabolismo (piuttosto che mediante metabolismo epatico) e **non si prevede la necessità di modifiche posologiche nei pazienti con compromissione epatica**

g. Vaccinazioni

- La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi o vivi attenuati dopo la terapia con Ocrevus non è stata studiata e la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati non è raccomandata durante il trattamento e fino a ricostituzione delle cellule B (negli studi clinici, il tempo mediano alla ricostituzione delle cellule B è stato di 72 settimane).
- In uno studio randomizzato in aperto, i pazienti affetti da SMR sono stati in grado di produrre risposte umorali, anche se ridotte, al vaccino con tossoide tetanico, al vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente con o senza richiamo, al vaccino con il neoantigene emocianina di *Megathura crenulata* e al vaccino antinfluenzale stagionale.
- Si raccomanda di **vaccinare i pazienti trattati con Ocrevus con vaccini antinfluenzali stagionali inattivati.**
- Nel considerare il trattamento con Ocrevus i medici devono valutare lo stato di immunizzazione del paziente. I pazienti che necessitano di una vaccinazione devono **completare la propria immunizzazione almeno 6 settimane prima di iniziare la terapia con Ocrevus.**

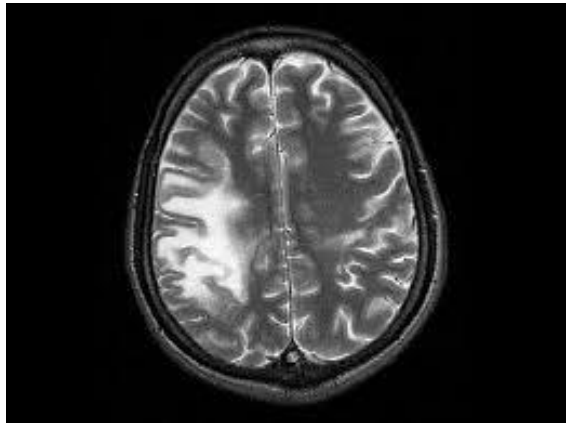
Monitoraggio Ocrelizumab – eventi avversi



Riattivazione dell'epatite B

La riattivazione dell'HBV, che in alcuni casi determina epatite fulminante, insufficienza epatica e morte, è stata riferita in pazienti trattati con altri anticorpi anti-CD20.

Screening HBV



PML

Rischio di PML associato al meccanismo d'azione del farmaco

Negli studi clinici è stato riferito un numero aumentato di neoplasie maligne (tra cui **carcinomi mammari**) nei pazienti trattati con ocrelizumab.

Screening

I pazienti devono seguire **lo screening standard per il carcinoma mammario in funzione delle linee guida locali.**

Carcinoma basocellulare

L'incidenza **rientra nel range di riferimento atteso** per la popolazione con SM.

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non Nota[2]
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, influenza	Sinusite, bronchite, herpes orale, gastroenterite, infezione delle vie respiratorie, infezione virale, herpes zoster, congiuntivite, cellulite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, catarro	
Esami diagnostici	Immunoglobuline M ematiche ridotte	Immunoglobuline G ematiche ridotte	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia	Neutropenia a esordio tardivo
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Reazioni correlate all'infusione[1]		

Ofatumumab

	Verifica della ipersensibilità	Test anti-HBV	Verifica infezioni in corso	Test di gravidanza	Verifica stato immunitario	RM	Verifica copertura vaccinale
Prima del trattamento		Screening epatite B e C (b.)	Esclusione infezioni in atto	Test di gravidanza	Emocromo con formula leucocitaria Dosaggio IgA, IgG, IgM	RM basale	Controllo vaccini obbligatori
Inizio del trattamento				Contraccezione			
Follow up			Attenzione a segni e sintomi PML	Contraccezione, fino a sei mesi dopo l'ultima dose	Emocromo con formula leucocitaria Dosaggio IgA, IgG, IgM	RM annuale	Evitare i vaccini vivi e attenuati durante il trattamento

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**

a. Reazioni correlate all'infusione (IRR)

I pazienti devono essere informati che le reazioni correlate all'iniezione (sistemiche) generalmente si possono verificare **entro 24 ore e prevalentemente dopo la prima iniezione**. In studi clinici sulla SMR sono stati osservati benefici limitati derivanti dalla premedicazione con steroidi. Se dovessero verificarsi, le reazioni correlate all'iniezione possono essere gestite con un trattamento sintomatico. Pertanto**, l'uso della premedicazione non è richiesto**. I sintomi di reazione in sede di iniezione (locale) osservati negli studi clinici includono eritema, tumefazione, prurito e dolore.

b. Screening epatite

Deve essere eseguita la ricerca dell'HBV in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento, includendo i test per la ricerca dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e dell'anticorpo anticore dell'epatite B (HBcAb).

Pazienti con HBV attivo (ossia un'infezione confermata da risultati positivi dei test HBsAg e anti-HB)	→	Non devono essere trattati con ofatumumab
Pazienti con sierologia positiva (ossia con risultati negativi per HBsAg e positivi per l'anticorpo core dell'HB (HBcAb +) e i portatori di HBV (positivi per l'antigene di superficie, HBsAg+)	→	Consultare un esperto in malattie epatiche prima di iniziare il trattamento e devono essere monitorati e gestiti ai sensi degli standard medici locali per prevenire una riattivazione dell'epatite B

c. Verifica status immunitario

Ofatumumab non deve essere somministrato a pazienti in uno stato di grave immunocompromissione (ad es. neutropenia o linfopenia significative).

d. Infezioni

La somministrazione di Ofatumumab deve essere posticipata nei pazienti con un'infezione attiva fino alla risoluzione della stessa.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Numerose evidenze segnalano che l'infezione del virus John Cunningham (JC) che causa la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) è stata riscontrata nei pazienti trattati con anticorpi anti-CD20, quindi i medici devono prestare attenzione alla storia medica di PML e ad ogni sintomo clinico o evidenze di RM potenzialmente indicativi di PML. Se si sospetta la presenza di PML, il trattamento con ofatumumab deve essere sospeso fino a quando la PML non sarà stata esclusa.

e. Funzionalità renale

Non si prevede che i pazienti con compromissione renale richiedano un aggiustamento della dose

f. Funzionalità epatica

Non si prevede che i pazienti con compromissione epatica richiedano un aggiustamento della dose

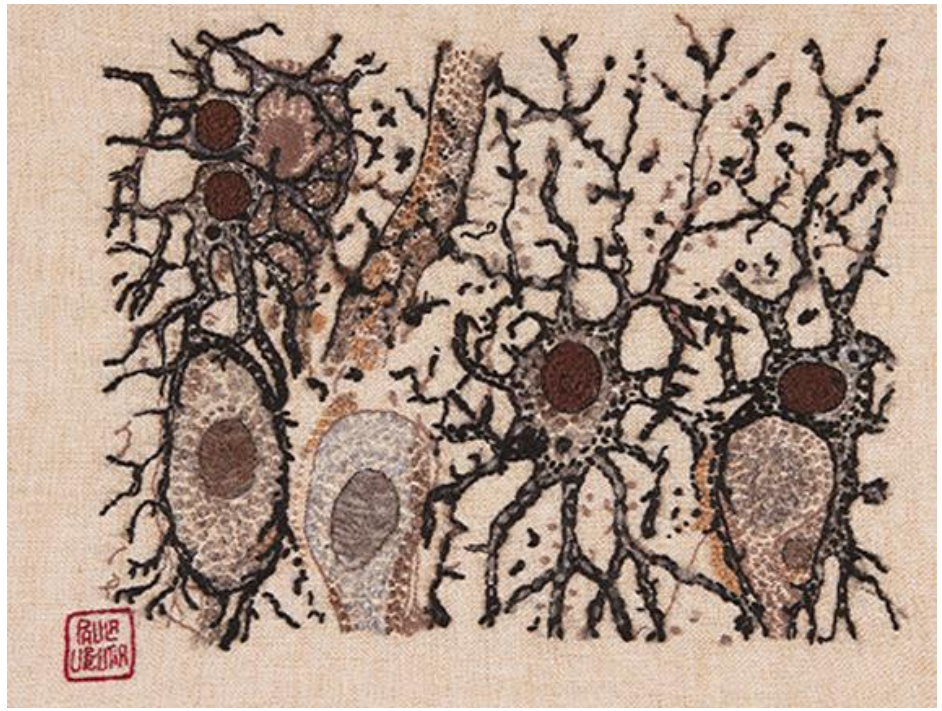
g. Vaccinazioni

Vaccini vivi o vivi attenuati → Tutte le vaccinazioni devono essere somministrate secondo le linee guida sulle vaccinazioni **almeno 4 settimane prima** di iniziare il trattamento con ofatumumab

Vaccini inattivati → Tutte le vaccinazioni devono essere somministrate secondo le linee guida sulle vaccinazioni **almeno 2 settimane prima** di iniziare la terapia con ofatumumab

La vaccinazione con vaccini vivi o attenuati non è raccomandata durante e dopo il termine del trattamento fino alla replezione delle cellule B. Il tempo mediano di recupero delle cellule B al limite inferiore di normalità (LLN, definito come 40 cellule/µl) o al valore basale è di **24,6 settimane dopo l'interruzione del trattamento** sulla base di dati provenienti da studi di fase III.

Ozanimod



	Monitoraggio ECG	Controllo PA	Funzionalità epatica	Emocromo	VZV TEST	Valutazione oftalmologica	Test di gravidanza	Valutazione dermatologica	Altre terapie in corso	RM
Prima del trattamento			Prima del trattamento (entro 6 mesi)	Prima del trattamento (entro 6 mesi)	Prima del trattamento	Prima del trattamento nei pazienti con diabete, uveite, retinopatia	Test di gravidanza	Prima del trattamento	Attenzione altre terapie immunosoppressive NO inibitori MAO e rifampicina	RM basale
Follow up		Controllo regolare	Ai mesi 1, 3, 6, 9 e 12 durante la terapia e in seguito periodicamente	Valutazioni periodiche		Periodici controlli nei pazienti con diabete, uveite, retinopatia	Contraccezione	Non esporsi alla luce solare senza protezione. No fototerapia concomitante con UVB o PUVA		RM annuale

Ozanimod e frequenza cardiaca

Tabella 1: Regime di aumento graduale della dose

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

A causa del rischio di diminuzioni transitorie della FC con l'inizio del trattamento con ozanimod, un **monitoraggio di 6 ore dopo la prima dose** per rilevare eventuali segni e sintomi di bradicardia sintomatica è raccomandato nei pazienti con:

- **FC a riposo < 55 bpm,**
- **Blocco AV di secondo grado [tipo I di Mobitz]**
- **Anamnesi positiva per infarto miocardico o insufficienza cardiaca**

I pazienti devono essere monitorati con misurazione del battito e della pressione arteriosa ogni ora durante questo periodo di 6 ore. Prima e al termine di questo periodo di 6 ore si raccomanda di **effettuare un ECG**.
Un monitoraggio supplementare è raccomandato nei pazienti se a 6 ore dopo la dose:

- la frequenza cardiaca è inferiore a 45 bpm
- la frequenza cardiaca è al valore più basso dopo la somministrazione, il che suggerisce la possibilità che la riduzione massima della FC non si sia ancora verificata
- vi è evidenza di nuova insorgenza di blocco AV di secondo grado o superiore all'ECG eseguito 6 ore dopo
- intervallo QTc ≥ 500 ms

Edema maculare

Edema maculare con o senza sintomi visivi è stato osservato con ozanimod in pazienti con fattori di rischio preesistenti o condizioni di comorbilità. I **pazienti con anamnesi positiva per uveite o diabete mellito o retinopatia di base/coesistente presentano un rischio maggiore di edema maculare.**
Nei pazienti con diabete mellito, uveite o anamnesi positiva per retinopatia si raccomanda una valutazione oftalmologica prima di iniziare il trattamento con ozanimod, nonché valutazioni di follow-up durante la terapia.

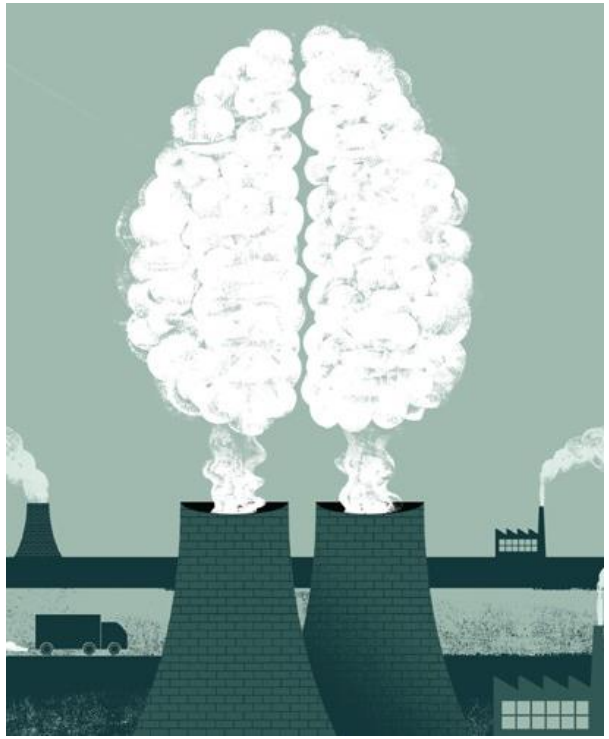
PRES

La PRES è una sindrome caratterizzata dalla comparsa improvvisa di cefalea severa, confusione, crisi convulsive e perdita della vista. I sintomi della PRES sono in genere reversibili, ma possono evolvere in ictus ischemico o emorragia cerebrale. Negli studi clinici controllati condotti con ozanimod sulla SM, un caso di PRES è stato riferito in un paziente affetto da sindrome di Guillain-Barré. *In caso di sospetta PRES, il trattamento con ozanimod deve essere interrotto.*

Funzionalità epatica

- Se le transaminasi epatiche raggiungono valori oltre 5 volte il limite superiore della norma (ULN), si deve istituire un **monitoraggio più frequente**.
- Se si confermano valori delle transaminasi epatiche oltre 5 volte l'ULN, il trattamento con ozanimod deve essere **sospeso** e ripreso solo quando tali valori saranno tornati alla normalità.

Siponimod



	Controllo ECG	Controllo PA	Test di funzionalità epatica	Emocromo	Verifica copertura vaccinale	Valutazione oftalmologica	Test di gravidanza	Valutazione dermatologica	Altre terapie in corso	RM
Prima del trattamento	Esecuzione prima del trattamento. Nelle categorie a rischio, MONITORAGGIO		Prima del trattamento (entro 6 mesi)	Prima del trattamento (entro 6 mesi)	Prima del trattamento VZV	Prima del trattamento	Test di gravidanza	Prima del trattamento	Attenzione altre terapie immunosoppressive	RM basale
Follow up		Controllo regolare	Controllo periodico regolare	Valutazioni periodiche	Uso dei vaccini vivi e attenuati da evitare durante il trattamento e nelle 4 settimane dopo	Controllo entro 3-4 mesi	Contraccezione	Controllo dermatologico ogni 6-12 mesi Auto-controllo		RM annuale

Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o alle arachidi, alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti del farmaco
- Sindrome da immunodeficienza.
- Storia di leucoencefalopatia multifocale progressiva o meningite criptococcica.
- Tumori maligni in fase attiva.
- Compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C).
- Pazienti che nei precedenti 6 mesi hanno avuto un infarto miocardico (IM), angina pectoris instabile, ictus/attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata (che richiede trattamento ospedaliero) o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA)
- Pazienti con una storia di blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II, blocco AV di terzo grado, blocco cardiaco seno-atriale o sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker - Pazienti omozigoti per il genotipo CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (metabolizzatori deboli).
- Durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci

A causa del rischio di gravi disturbi del ritmo cardiaco o di significativa bradicardia, siponimod **non deve essere utilizzato** in pazienti con:
- storia di bradicardia sintomatica o sincope ricorrente,
- ipertensione non controllata, o
- apnea notturna severa non trattata.

Conta linfocitaria e verifica assetto immunitario

Conta linfocitaria assoluta <0,2x10_9/l → Riduzione della dose a 1 mg, in quanto negli studi clinici la dose di siponimod è stata ridotta nei pazienti con conta linfocitaria assoluta <0,2x10_9/l.

Conta linfocitaria assoluta <0,2x10_9/l, se confermata in un paziente già in trattamento con siponimod 1 mg → Interruzione del trattamento con siponimod fino al raggiungimento del valore di 0,6 x 10_9/l.

L'inizio del trattamento deve essere ritardato nei pazienti con infezioni severe in corso fino alla loro risoluzione. Poiché gli effetti farmacodinamici residui, come quello di riduzione della conta dei linfociti periferici, possono persistere fino a 3 - 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento, si deve continuare a sorvegliare la comparsa di infezioni durante questo periodo

Funzionalità epatica

I pazienti che presentano sintomi di disfunzione epatica **devono essere sottoposti a controlli degli enzimi epatici e il trattamento con siponimod deve essere interrotto qualora venga confermato un significativo danno epatico.**

Raccomandazioni monitoraggio in pazienti con condizioni cardiache pre-esistenti

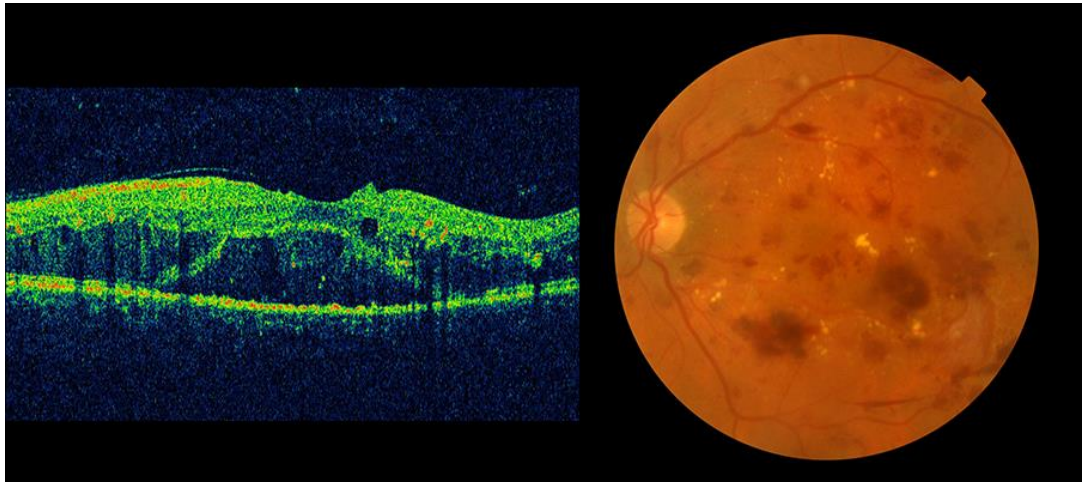
Come misura precauzionale, i pazienti con le seguenti condizioni cardiache devono essere tenuti in osservazione per un periodo di 6 ore dopo la prima dose di siponimod per individuare eventuali segni e sintomi di bradicardia:

- bradicardia sinusale (frequenza cardiaca minore 55)
- storia di blocco AV di primo o secondo grado [Mobitz tipo I]
- storia di infarto miocardico
- storia di insufficienza cardiaca (pazienti con classe NYHA I e II).

In questi pazienti, si raccomanda di effettuare un elettrocardiogramma (ECG) prima della somministrazione e alla fine del periodo di osservazione.

Se dopo la somministrazione si verificano bradiaritmia o sintomi correlati alla conduzione o se l'ECG effettuato dopo 6 ore dalla somministrazione evidenzia un blocco AV di nuova insorgenza di secondo grado o di grado superiore, o se l'intervallo QTc risulta ≥500 msec, devono essere iniziate adeguate procedure e il monitoraggio deve essere continuato fino a quando i sintomi/le evidenze non si siano risolti. Se è necessario un trattamento farmacologico, si deve continuare il monitoraggio fino al mattino successivo e ripeterlo a 6 ore dopo la seconda dose di siponimod.

Raccomandazioni monitoraggio – edema maculare



A seguito del rischio di edema maculare retinico, si raccomanda una valutazione oftalmologica **3-4 mesi dopo l'inizio del trattamento**. Poiché casi di edema maculare si sono verificati anche nel trattamento più a lungo termine, **i pazienti devono segnalare disturbi visivi in qualsiasi momento durante il trattamento con siponimod e si raccomanda l'esame del fondo oculare, compresa la macula.**

La terapia con siponimod non deve essere iniziata in pazienti con edema maculare fino a quando questa condizione non si è risolta.
Siponimod deve essere usato **con cautela** nei pazienti con storia di diabete mellito, uveite o malattia retinica sottostante/concomitante, a causa di un potenziale incremento del rischio di edema maculare. Si raccomanda di sottoporre questi pazienti ad una valutazione oftalmologica prima di iniziare la terapia e a controlli regolari durante il trattamento con siponimod per individuare l'edema maculare.

Interazioni farmacologiche

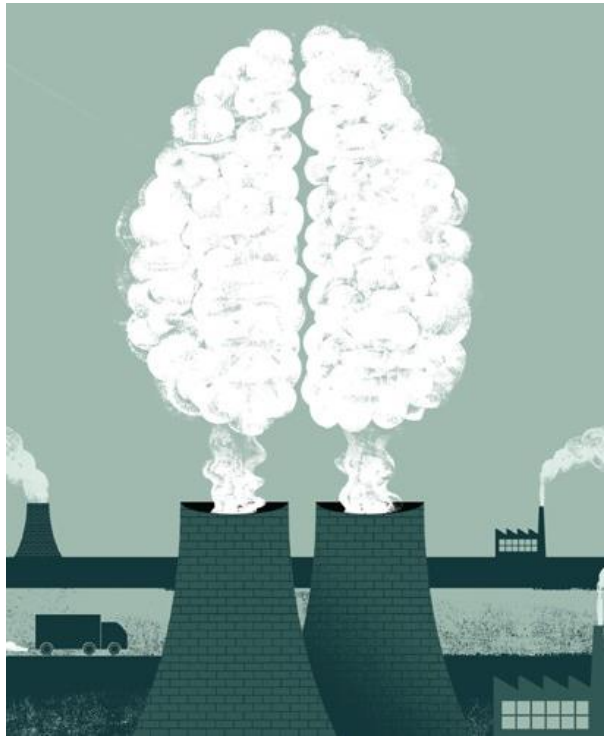
Inibitori del CYP2C9 e CYP3A4

A causa di un aumento significativo dell'esposizione a siponimod, l'uso concomitante di siponimod e di medicinali che causano un'inibizione moderata del CYP2C9 e un'inibizione moderata o potente del CYP3A4 non è raccomandato. Questo regime farmacologico concomitante può comprendere un inibitore duale moderato di CYP2C9/CYP3A4 (es. fluconazolo) o un inibitore moderato del CYP2C9 in combinazione con un inibitore moderato o potente del CYP3A4.

Induttori del CYP2C9 e CYP3A4

Siponimod può essere associato alla maggior parte dei tipi di induttori del CYP2C9 e del CYP3A4. Tuttavia, a causa di una riduzione prevista dell'esposizione a siponimod, si deve considerare l'appropriatezza e il possibile beneficio del trattamento quando siponimod è associato:
- con doppi induttori potenti del CYP3A4/ moderati del CYP2C9 (es. carbamazepina) o con un induttore moderato del CYP2C9 in combinazione con un distinto induttore potente del CYP3A4 in tutti i pazienti indipendentemente dal genotipo
- con induttori moderati del CYP3A4 (es. modafinil) o con induttori potenti del CYP3A4 in pazienti con un genotipo CYP2C9*1*3 o *2*3.

Teriflunomide



Inizio del trattamento →

	Misurazione della pressione arteriosa	Valutazione funzionalità epatica(ALT)	Emocromo completo con formula leucocitaria e conta piastrinica	Verifica gravidanza	Screening per tubercolosi latente	Vaccinazioni
Prima del trattamento				Esecuzione test di gravidanza	Esecuzione Quantiferon test (b)	Controllo vaccini obbligatori
Follow up Primi 6 mesi	Controlli periodici	Ogni 4 settimane Ogni 2 settimane In pazienti con patologie epatiche/segni clinici di sofferenza/altri farmaci epatotossici (a)	In base ai sintomi e segni clinici (es di infezione)	Contraccezione		
Follow up Dopo 6 mesi	Controlli periodici	Controlli periodici Ogni 8 settimane per almeno 2 anni (a)	In base ai sintomi e segni clinici (es di infezione)	Contraccezione		

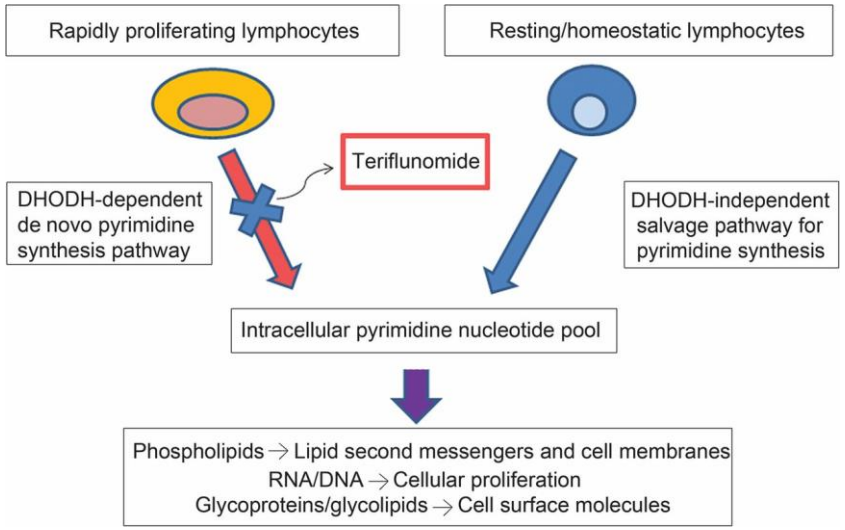
Considerazioni sulla terapia

a. In caso di aumento di ALT (SGPT) tra 2 e 3 volte il limite superiore di normalità, il monitoraggio deve essere effettuato settimanalmente.

b. In caso di test Quantiferon positivo (o Mantoux e successivo Quantiferon), eradicazione dell'infezione tubercolare latente e successivo inizio terapia con Teriflunomide

- Teriflunomide non deve essere usata in pazienti con condizioni di ipoproteinemia severa (es. sindrome nefrosica)
- Nei pazienti con infezione severa in atto, l'inizio del trattamento con teriflunomide deve essere **posticipato fino alla risoluzione dell'infezione.**
- Le donne in età fertile devono usare **misure contraccettive efficaci durante il trattamento e dopo il trattamento** se le concentrazioni plasmatiche di teriflunomide sono superiori a 0,02 mg/L. Durante questo periodo le donne devono parlare con il medico di eventuali intenzioni di interrompere o cambiare la contraccezione.

Procedura di eliminazione accelerata



Dopo l'interruzione del trattamento con teriflunomide:

- somministrare 8 g di **colestiramina** 3 volte al giorno per un periodo di 11 giorni; se questa dose non è tollerata, si possono somministrare 4 g di colestiramina tre volte al giorno
- in alternativa, somministrare 50 g di **carbone attivo** in polvere ogni 12 ore per un periodo di 11 giorni

Quando?

- In caso di *reazioni ematologiche severe, compresa la pancitopenia*
- Disturbi ematologici in pazienti con *episodi pre-esistenti di anemia, leucopenia e/o trombocitopenia*, nonché nei pazienti con *compromissione della funzionalità del midollo osseo o quelli a rischio di soppressione del midollo osseo*.
- Programmazione *gravidanza*
- Infezioni *gravi, reazioni cutanee severe, problematiche polmonari…*

Teriflunomide e altre DMTs

Interferone beta/glatiramer acetato

Non è necessario un periodo di attesa quando si inizia il trattamento con teriflunomide dopo l'interferone beta o il glatiramer acetato o quando si inizia il trattamento con l'interferone beta o il glatiramer acetato dopo teriflunomide.

Natalizumab

In considerazione della lunga emivita del natalizumab, si può avere un'esposizione concomitante, e di conseguenza effetti immunitari concomitanti, anche per 2-3 mesi dopo l'interruzione del natalizumab se AUBAGIO è stato iniziato immediatamente. Pertanto, occorre prestare cautela quando la terapia dei pazienti viene cambiata dal natalizumab ad AUBAGIO.

Fingolimod

In base all'emivita del fingolimod, sono necessari un intervallo di 6 settimane senza terapia per garantire la clearance dalla circolazione e un periodo di 1-2 mesi affinché i linfociti ritornino all'intervallo normale dopo l'interruzione del fingolimod. L'inizio di AUBAGIO durante questo intervallo determinerà un'esposizione concomitante al fingolimod, che può indurre un effetto aggiuntivo sul sistema immunitario.

Nei pazienti affetti da SM, il $t_{1/2z}$ mediano è risultato di circa 19 giorni dopo dosi ripetute di 14 mg: l'inizio di altre terapie durante l'intervallo di 5 emivite della teriflunomide (circa 3,5 mesi sebbene possa essere più lungo in alcuni pazienti) determinerà un'esposizione concomitante ad AUBAGIO, che può indurre un effetto aggiuntivo sul sistema immunitario.

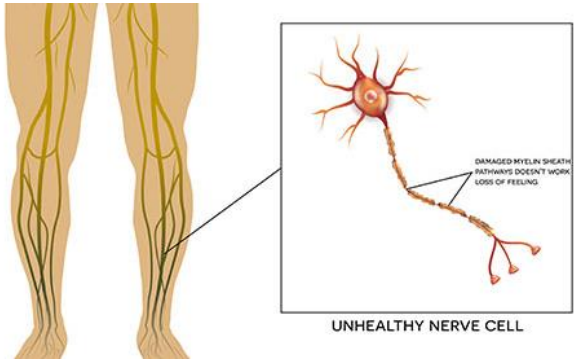
Monitoraggio Teriflunomide – eventi avversi

Durante il trattamento può verificarsi **un aumento della pressione arteriosa**

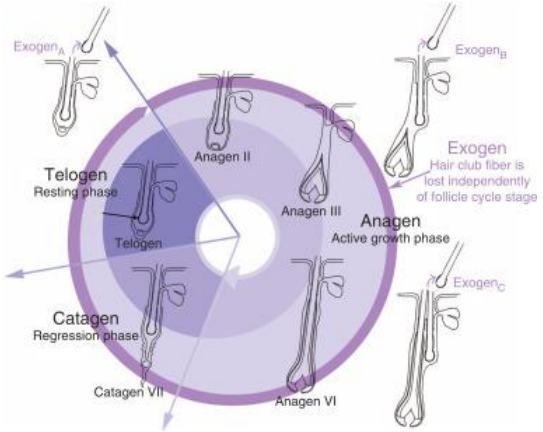
Monitoraggio PA

Malattia polmonare interstiziale (ILD) è stata riportata con teriflunomide dopo l'immissione in commercio del medicinale.
ILD può insorgere in qualsiasi momento, quindi si pone attenzione ai sintomi polmonari di nuova insorgenza o in peggioramento

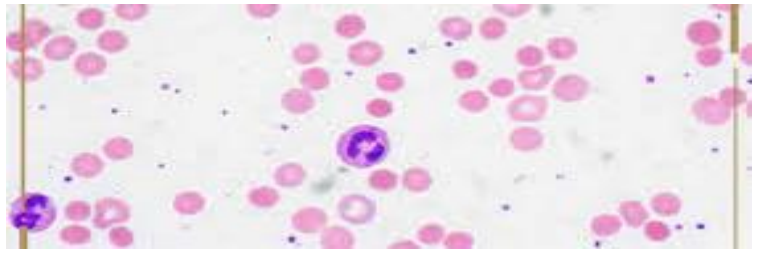
Monitoraggio pneumologico



Neuropatia periferica, comprese **polineuropatia e mononeuropatia** (ad es. sindrome del tunnel carpale



Alopecia sotto forma di diradamento dei capelli, diminuzione della densità dei capelli, perdita di capelli, associata o meno a variazione della consistenza dei capelli



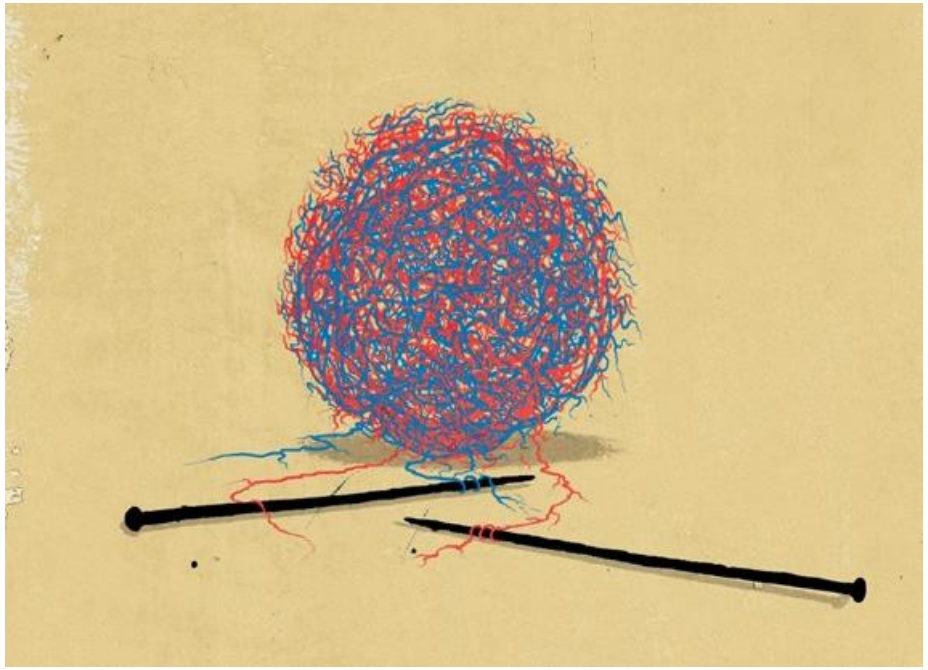
In caso di **reazioni ematologiche severe, compresa la pancitopenia**, interruzione del trattamento

Procedura di eliminazione accelerata della teriflunomide

- **Malattia polmonare interstiziale (ILD)** può verificarsi in maniera acuta in qualsiasi momento durante la terapia con una presentazione clinica variabile. ILD può essere fatale. Sintomi polmonari di nuova insorgenza o in peggioramento, quali tosse persistente e dispnea, possono essere motivi di interruzione della terapia e di ulteriori esami diagnostici, se necessario. Se è necessaria l'interruzione del prodotto medicinale, si deve considerare l'avvio di una procedura di eliminazione accelerata.

- **Reazioni cutanee**. Con Aubagio sono stati segnalati casi di gravi reazioni cutanee, a volte fatali, incluse sindrome di Stevens Johnson (SJS) e necrolisi tossica epidermica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS) e nuova insorgenza di psoriasi.

Appendice



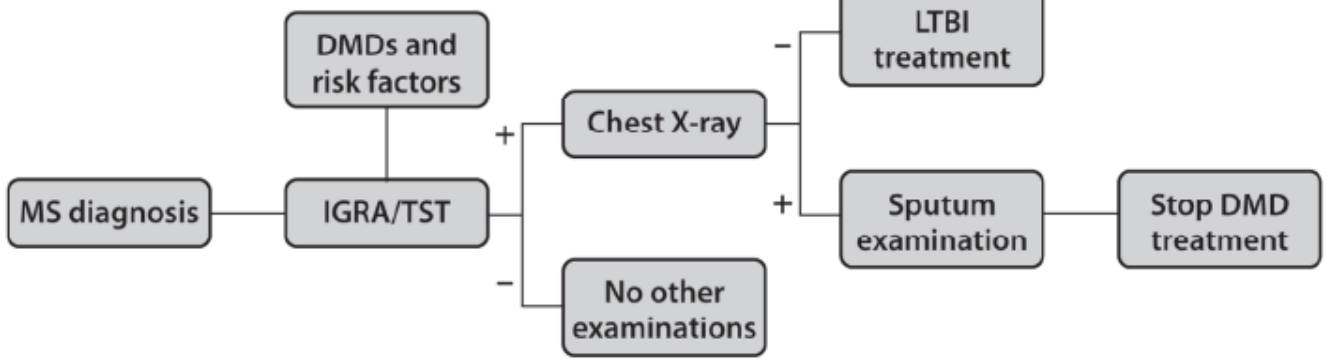
INFECTIOUS IDENTITY CARD

- **Family, physiological and occupational history**
- **Past medical history**: travel, previous infections and vaccination

- **Serology for VZV**: if negative mandatory vaccination
- **Serology for toxoplasma, measles, rubella, CMV**
- **Serology for HBV and HCV**: if latent, active, chronic infections → collaboration with infectious disease specialist, prophylactic therapy or active infection therapy → with different timing, it is possible to start therapy
- **Serology for HIV**

Screening for TB infection

- Prophylaxis for latent TB or treatment for active TB, then start IS therapy with different timing



«The risk of infection in patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies: A Delphi consensus statement» Moiola et al. – Multiple Sclerosis Journal 2020

DMTs e HBV infection

Dato il rischio noto o potenziale di HBV flares o riattivazione tra i pazienti trattati con agenti immunosoppressori per MS, **tutti i pazienti devono essere sottoposti a screening per la presenza di infezione da HBV con HBsAg e anti-HBc.**

Table 3. Recommendations for Approach to Patients With Serologic Markers of HBV Infection by Drug

Drug	Risk of HBV Reactivation or Flare	HBsAg (+)	HBsAg (-) Anti-HBc (+)	Duration of Preemptive or Prophylactic Management
Natalizumab	Moderate	Prophylaxis	Prophylaxis or preemptive	During and for 6 mo after therapy
Alemtuzumab	High	Prophylaxis	Prophylaxis or preemptive	During and for 6 mo after therapy
Ocrelizumab	Very high	Prophylaxis	Prophylaxis	During and for 12 mo after therapy
Mitoxantrone	Moderate	Prophylaxis	Prophylaxis or preemptive	During and for 6 mo after therapy
Fingolimod	Low	Prophylaxis or preemptive	Preemptive or periodic LFT monitoring	During and for 6 mo after therapy
Dimethyl fumarate	Low	Prophylaxis or preemptive	Preemptive or periodic LFT monitoring	During and for 6 mo after therapy
Teriflunomide	Low	Prophylaxis or preemptive	Preemptive or periodic LFT monitoring	During and for 6 mo after therapy

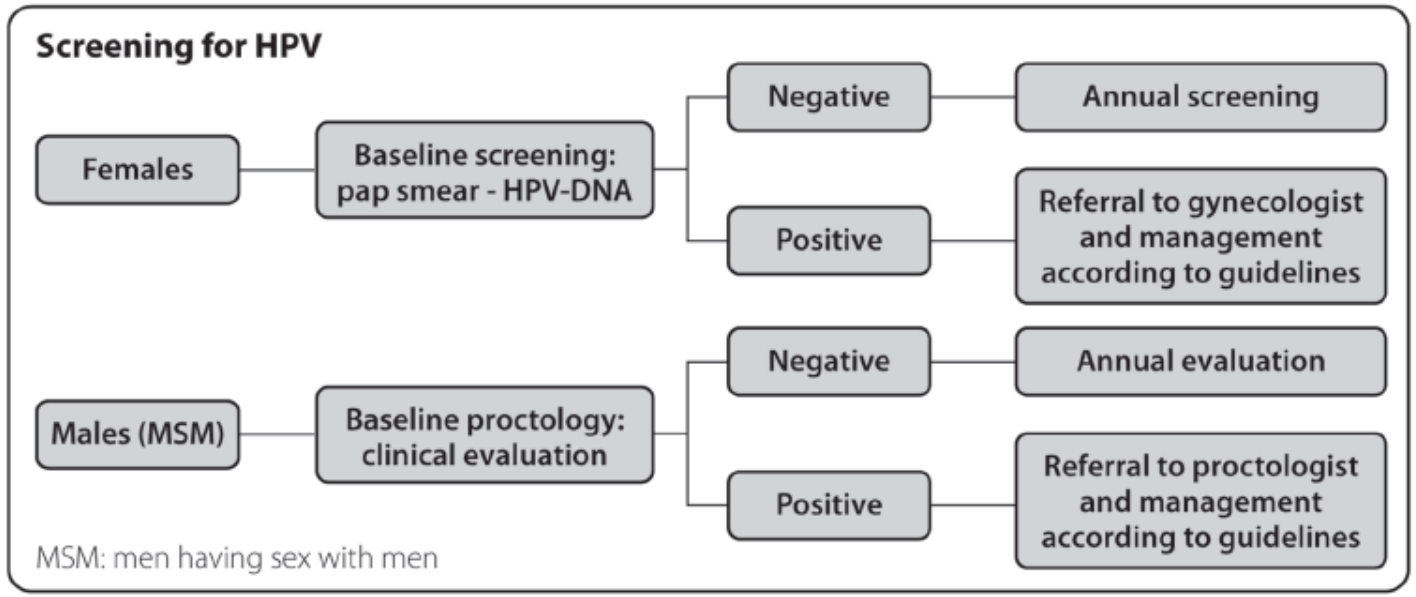
Abbreviations: anti-HBc, hepatitis B core antibody; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; LFT, liver function test.

- **Gli anticorpi monoclonali anti-CD20 come l'ocrelizumab presentano un rischio particolarmente elevato di epatite associata a HBV e insufficienza epatica**
- Alemtuzumab, che causa anche linfopenia B e T-linfocitaria, allo stesso modo pone il rischio di infezione da HBV
- I rischi di attivazione di HBV in pazienti trattati con fingolimod, dimetilfumarato e teriflunomide non sono stati ben definiti, ma sono probabilmente bassi.

«Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management» D. Epstein et al. – Open Forum Infectious Diseases 2018

DMTs e HPV

- Non sono disponibili dati bibliografici conclusivi sulla possibile associazione tra SM e storia naturale di infezione da HPV e progressione a condizioni di importanza oncologica genitale femminile
- Nei pazienti affetti da SM, non sono disponibili dati sufficienti per affermare che i seguenti terapie rappresentano un rischio aumentato: natalizumab, teriflunomide, glatiramer acetato, dimetilfumarato, IFN beta, cladribina, fingolimod, ocrelizumab
- Si raccomanda di indirizzare il paziente al ginecologo per lo screening cervicale secondo le attuali linee guida e di **raccomandare la vaccinazione per HPV (se non eseguita) al momento della diagnosi della SM.**



POSITIVE

Pap-test + HPV DNA -	**colposcopy**
Pap-test + HPV DNA + (high risk)	**colposcopy**
Pap-test - HPV DNA + (high risk)	**colposcopy**
Pap-test - HPV DNA + (low risk)	**Pap test, HPV DNA after 12 months**

«The risk of infection in patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies: A Delphi consensus statement» Moiola et al. – Multiple Sclerosis Journal 2020

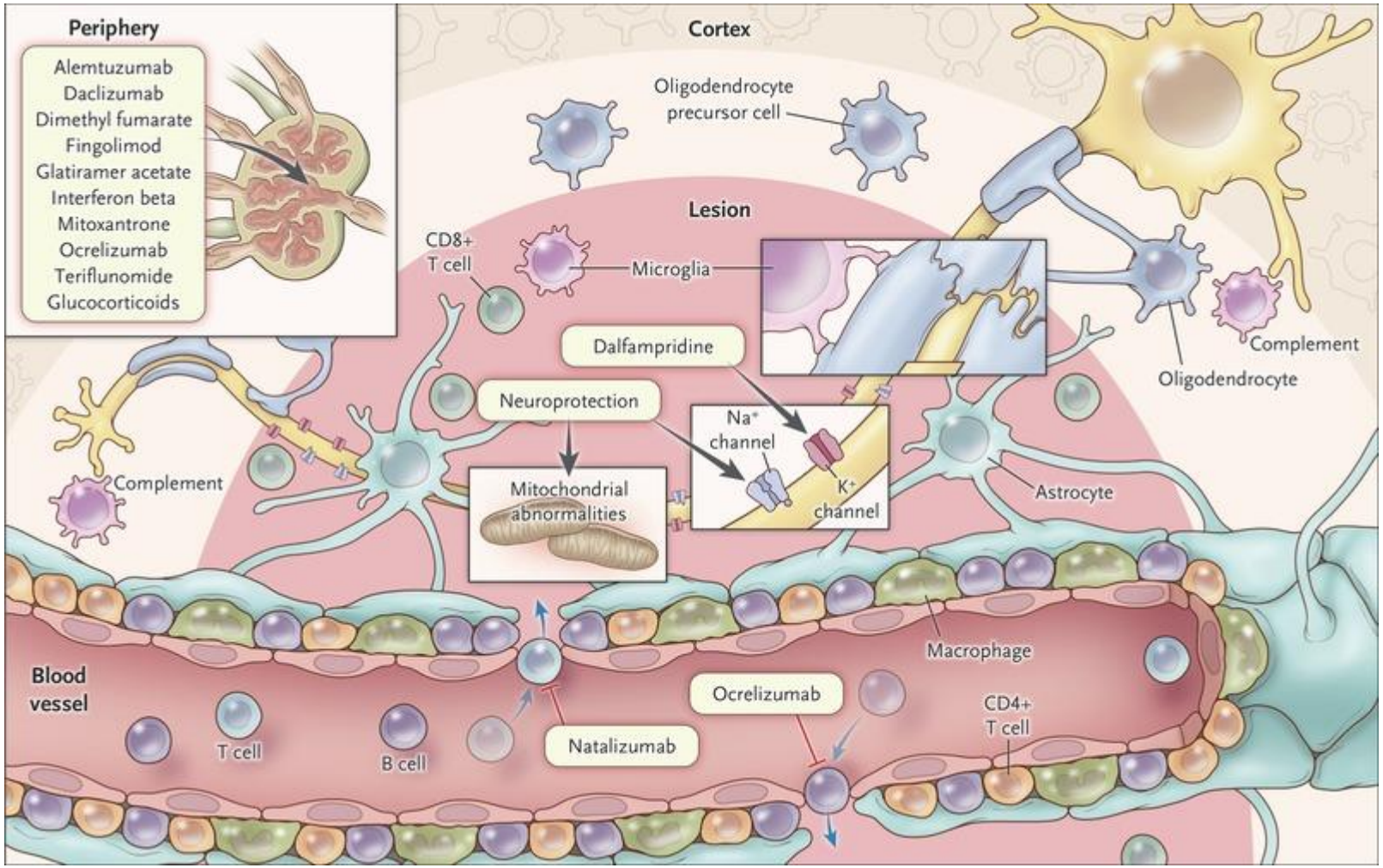


Immagine da The New England Journal of Medicine

Immagini delle copertine adattate da The Lancet - Neurology