


E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità		VYVGART (efgartigimod alfa) Miastenia gravis generalizzata (MGg)	 <small>AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO</small>
O	Campo obbligatorio			
Indicazione autorizzata: Vyvgart è indicato in aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con miastenia gravis generalizzata (gMG) che sono positivi all'anticorpo anti recettore dell'acetilcolina (AChR)				
Indicazione rimborsata SSN: Vyvgart è indicato in aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con Miastenia gravis generalizzata (MGg) positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) con le seguenti caratteristiche: - Gravità di malattia almeno di grado IIb alla MGFA; - Punteggio MG-ADL ≥5 (con >50% del punteggio MG-ADL dovuto a sintomi non oculari) - Presenza di almeno uno tra i seguenti criteri, nonostante il trattamento standard (tymectomy se indicata; corticosteroidi e almeno un altro agente immunosoppressore, utilizzati a dosaggi adeguati e per una durata adeguata): <ul style="list-style-type: none"> • Almeno una crisi miastenica o evento di esacerbazione importante per anno (eventi caratterizzati da debolezza o paralisi respiratoria o bulbare, non correlati a scarsa aderenza alla terapia, infezioni o uso di farmaci che possono indurre deterioramento della MG) con necessità di ricorrere a plasmaferesi o immunoglobuline; oppure • Necessità di ricorrere a plasmaferesi o immunoglobuline iv ad intervalli regolari oppure • Effetti collaterali non tollerabili / comorbidità che limitano o controindicano l'uso di immunosoppressori 				
1- Scheda Registrazione paziente (RP)				
O	Età	≥18 anni	Blocco se età <18 anni	
O	Sesso	F		
		M		
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)				
E	Diagnosi	Miastenia gravis oculare	Blocco	
		Miastenia gravis generalizzata		
E	Diagnosi di MG effettuata tramite i seguenti tests	anamnesi di trasmissione neuromuscolare alterata dimostrata mediante SF-EMG [test di Desmedt]	Combobox a scelta multipla Indicare ≥1 delle seguenti opzioni	
		stimolazione nervosa ripetitiva (SNR)		
		risposta clinica a inibitori orali dell'acetilcolinesterasi, valutata dal medico		
E	Test immunologico anti-AChR-AB	Positivo		
		Negativo	Blocco	
		Non noto	Blocco	
		Classe I	Blocco	
		Classe IIa	Blocco	
		Classe IIb		
		Classe IIIa		
		Classe IIIb		
		Classe IVa		
		Classe IVb		
E	Valore MGg (secondo classificazione MGFA)	Classe V	Fumetto: "Pazienti di Classe V secondo la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). Non è stato studiato il trattamento con efgartigimod alfa nei pazienti di Classe V secondo la MGFA (con crisi miastenica), definita come intubazione con o senza ventilazione meccanica, fatta eccezione per il contesto delle cure postoperatorie di routine. La sequenza con cui si iniziano le varie terapie per 4 le crisi miasteniche ed efgartigimod (RCP, par 4.4)	

E	Post-Intervention Status invariato o peggiorato dopo trattamento con corticosteroidi ed almeno <u>un altro agente immunosoppressore</u> , utilizzati a dosaggi adeguati e per una durata adeguata, in presenza di sintomi persistenti o effetti collaterali che limitano il funzionamento, come definito dal paziente e dal medico	Si	
		No	Blocco
E	Il paziente ha manifestato almeno una crisi miastenica e/o evento di esacerbazione importante nell'ultimo anno con necessità di ricorrere a plasmateresi o immunoglobuline? <i>(eventi caratterizzati da debolezza o paralisi respiratoria o bulbare; non correlati a scarsa aderenza alla terapia, infezioni o uso di farmaci che possono indurre deterioramento della MG)</i>	Si	(A)
		No	Blocco se non è selezionata almeno una delle risposte (B) or ©
E	Il paziente ha avuto necessità di somministrazioni di IVIg o Plasmaferesi ad intervalli regolari?	Si	(B)
		No	Blocco se non è selezionata almeno una delle risposte (A) or (C)
E	Sono presenti controindicazioni, effetti collaterali non tollerabili / comorbidità, che limitano o non permettono l'uso di immunosoppressori	Si	(C)
		No	Blocco se non è selezionata almeno una delle risposte (A) or (C)
O	Quali farmaci immunosoppressori sono stati utilizzati nelle precedenti terapie?	Aziatropina	Combox selezione multipla Se selezionato "Eculizumab" or/and "Rituximab" compare il fumetto: <i>"Si segnala che nel trial registrativo era richiesto che la terapia con eculizumab fosse stata sospesa da almeno 6 mesi prima di iniziare la terapia con Vyvgart"</i>
		Ciclofosfamide	
		Ciclosporina	
		Corticosteroidi	
		Eculizumab	
		Metotrexato	
		Micofenolato mofetil	
		Piridostigmina	
		Rituximab	
		Tacrolimus	
Altro			
O	Se selezionato "Altro" Specificare i farmaci immunosoppressori utilizzati	

E	E' stata eseguita la misurazione del MG-ADL? (MG-ADL: Howard et al 2017, Supplementary Figure S1. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Reproduced from Wolfe et al. 1999 with permission)	Si				
		No	Blocco			
E	Se risposto "Si" si apre la scala MG Activities of Daily Living (MG-ADL) (punteggio variabile da 0 a 3 per ciascun item)	Talking	Score - menù a tendina 0, 1, 2 o 3 per ogni risposta			
		Chewing				
		Swallowing				
		Breathing				
		Impairment of ability to brush teeth or comb hair				
		Impairment of ability to arise from a chair				
		Double vision				
		Eyelid droop				
	Punteggio totale/24 (Calcolo automatico)	Blocco se valore <5			
	Il punteggio MG-ADL è formato per >50% da disturbi non oculari?	Si				
		No	Blocco			
E	E' stata eseguita la misurazione del QMG? (QMG: Howard et al 2017, Supplementary Figure S2. Quantitative myasthenia gravis score. Adapted from Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of American with permission)	Si				
		No	Blocco			
O	Se risposto "Si" si apre il form per la valutazione Scala QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) (punteggio variabile da 0 a 3 per ciascun item)	Double vision on lateral gaze - Right or left (circle one), secs	Score - menù a tendina 0, 1, 2 o 3 per ogni risposta			
		Ptosis (upward gaze)				
		Facial muscles				
		Swallowing 4 oz water (1/2 cup)				
		Speech after counting aloud from 1 to 50 (onset of dysarthria)				
		Right arm outstretched (90 degrees sitting), seconds				
		Left arm outstretched (90 degrees sitting), seconds				
		Forced Vital Capacity				
		Rt- hand grip, kg Men Women				
		Lt- hand grip, kg Men Women				
		Head lifted (45 degrees supine), seconds				
		Right leg outstretched (45 degrees supine), seconds				
		Left leg outstretched (45 degrees supine), seconds				
				Punteggio totale /39 (Calcolo automatico)	

O	Il paziente è in trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi?	Si	
		No	
O	Se risposto "No" alla domanda precedente: Ci sono controindicazioni agli inibitori dell'acetilcolinesterasi?	Si	
		No	
O	Se risposto "Si" alla domanda "Il paziente è in trattamento inibitori dell'acetilcolinesterasi?" La posologia degli inibitori acetilcolinesterasi è al dosaggio massimo tollerato?	Si	
		No	
O	Il paziente è stato sottoposto a timectomia?	Si	
		No	
E	Se risposto "No" alla domanda precedente: Il paziente ha indicazione alla timectomia?	Si	Blocco
		No	
O	Il paziente ha avuto una precedente diagnosi di timoma o altra neoplasia del timo?	Si	
		No	
E	Il paziente ha ricevuto IVIg o Plasmaferesi negli ultimi 28 giorni?	Si	Blocco
		No	
E	Indicare se il paziente presenta una delle seguenti condizioni cliniche	Epatite B attiva	Blocco
		Sieropositività per HIV con bassa conta di CD4	Blocco
		Epatite C attiva	Blocco
		IgG sieriche <6 g/l	Blocco
		Nessuna di queste elencate	
E	Il clinico ha preso visione delle avvertenze speciali e precauzioni d'impiego riportate in RCP, paragrafo 4.4?	Si	
		No	Blocco

Queste domande compaiono se selezionato "F"			
O	La paziente è a rischio di gravidanza?	Si	
		No	
O	Prima di iniziare il trattamento è stato effettuato un test di gravidanza?	Si	
		No	Blocco
E	Il test è risultato positivo?	Si	Blocco
		No	
Sezione relativa al 'Paziente già in trattamento' secondo: - uso compassionevole - Legge 326/2003 Art. 48 - Studi clinici NOTA: L'eleggibilità per questi pazienti (risposta 'Si' alla domanda 'Paziente già in trattamento') è riferita all'inizio reale del trattamento con il medicinale. La raccolta delle informazioni è necessaria ai fini del proseguimento del trattamento e follow up (inserimento delle Rivalutazioni-stato di malattia obbligatorie) a carico del SSN. Il trattamento effettuato (RFn/DFn) nel periodo precedente alla rimborsabilità SSN non rientra nei calcoli dell'applicazione dell'eventuale MEA.			
O	Paziente già in trattamento con efgartigimod alfa, secondo le indicazioni di questa scheda di monitoraggio AIFA?	Si	combobox questo campo si apre se risposto SI al campo precedente;
		No	
O	Data di inizio trattamento	.././..	controllo temporale: data di inizio trattamento < data di inizio monitoraggio
O	Numero delle somministrazioni (RF)	>= 1

3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)	
<p>Posologia e modo di somministrazione: Efgartigimod alfa deve essere somministrato da un operatore sanitario e sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di pazienti con disturbi neuromuscolari.(RCP, par.4.2)</p>	testo fisso
<p>Posologia La dose raccomandata è 10 mg/kg per infusione endovenosa della durata di 1 ora da somministrare a cicli di infusioni settimanali per 4 settimane. Somministrare cicli di trattamento successivi in base alla valutazione clinica. La frequenza dei cicli di trattamento può variare da paziente a paziente (vedere paragrafo 5.1).(RCP, par.4.2)</p>	
<p>Nei pazienti di peso pari o superiore a 120 kg, la dose raccomandata è 1 200 mg (3 flaconcini) per infusione (vedere paragrafo 6.6).(RCP, parag.4.2)</p>	
<p>Nel programma di sviluppo clinico, non si poteva iniziare un ciclo di trattamento successivo prima di 7 settimane dall'infusione iniziale del ciclo precedente. Non è stata stabilita la sicurezza dell'inizio di cicli successivi a meno di 7 settimane di distanza dall'inizio del ciclo di trattamento precedente.(RCP, par.4.2)</p>	
<p>Modo di somministrazione Il medicinale deve essere somministrato esclusivamente per infusione endovenosa come descritto nel paragrafo 6.6. Non somministrare come iniezione rapida o iniezione endovenosa in bolo. Prima della somministrazione, il medicinale deve essere diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Questo medicinale deve essere somministrato nell'arco di 1 ora. In caso di reazioni all'infusione, l'infusione può essere temporaneamente interrotta o rallentata (vedere par.4.4).</p>	
<p>Dose saltata Se non è possibile somministrare un'infusione programmata, il trattamento può essere somministrato fino a 3 giorni prima o dopo il giorno stabilito. Successivamente, si riprenderà il programma di somministrazione originale fino al completamento del ciclo di trattamento. Se fosse necessario ritardare una dose di più di 3 giorni, questa dose non deve essere somministrata al fine di rispettare un intervallo di almeno 3 giorni tra due dosi consecutive.(RCP, par.4.2)</p>	
<p>Immunizzazioni Non è stata studiata l'immunizzazione con i vaccini durante la terapia con efgartigimod alfa. La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi o vivi attenuati e la risposta all'immunizzazione con i vaccini non sono note. Tutti i vaccini devono essere somministrati in base alle linee guida di immunizzazione e almeno 4 settimane prima dell'inizio del trattamento. Per i pazienti che sono in trattamento, non è raccomandata la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati. Per tutti gli altri vaccini, la vaccinazione deve avvenire almeno 2 settimane dopo l'ultima infusione di un ciclo di trattamento e 4 settimane prima dell'inizio del ciclo successivo.(RCP, par.4.3)</p>	
<p>Un ciclo/RF= 4 somministrazioni Il ciclo successivo può essere iniziato dopo >=7 settimane rispetto al precedente</p>	
<p>Al termine di ogni ciclo di terapia (ogni RF) entro le due settimane successive dall'ultima somministrazione, deve essere inserita la Rivalutazione</p>	

O	Data richiesta farmaco	.././....	Formato gg/mm/aaaa Tra la fine del ciclo precedente e la data di nuova RF deve essere osservata una pausa di almeno 7 settimane (49 giorni), con finestra temporale di 30 giorni
	Peso	Valore numerico intero o decimale ad una cifra
O	Posologia	10mg/kg a settimana per 4 settimane	RF
O	Dose totale (mg)	10mgXPeso	calcolo automatico Fumetto: "Nei pazienti di peso pari o superiore a 120 kg, la dose raccomandata è 1.200 mg (3 flaconcini) per infusione (vedere paragrafo 6.6). Valore massimo 1,200mg" (RCP, par. 4.2)
O	Inserire manualmente la dose totale richiesta?	Si	
		No	
O	Dose totale inserita manualmente	Testo libero, valore numerico intero o una cifra decimale Blocca e non salva se inserito una dose manuale >1.200mg
E	Il trattamento con efgartigimod alfa verrà somministrato in associazione con	Azatioprina	
Ciclofosfamide.			
Ciclosporina			
Corticosteroidi			
Eculizumab		Blocco	
Metotrexato			
Micofenolato Mofetile			
Piridostigmina			
Rituximab		Blocco	
	Tacrolimus		
	Nessuna terapia	Blocco	
Dalla RF2 si aprono anche le seguenti domande:			
O	Ci sono state reazioni avverse al medicinale?	Si	Link RNFV
		No	
La somministrazione di ulteriori cicli di terapia è subordinata alla perdita del miglioramento clinico quantificabile come un aumento del punteggio MG-ADL di almeno 2 punti rispetto alla Rivalutazione precedente			Testo fisso

O	E' stata eseguita la misurazione del MG-ADL? (MG-ADL: Howard et al 2017, Supplementary Figure S1. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Reproduced from Wolfe et al. 1999 with permission)	Si	
		No	Blocco
O	Se risposto "Si" si apre si apre la scala Scala MG Activities of Daily Living (MG-ADL) (punteggio variabile da 0 a 3 per ciascun item)	Talking	Score - menù a tendina 0, 1, 2 o 3 per ogni risposta
		Chewing	
		Swallowing	
		Breathing	
		Impairment of ability to brush teeth or comb hair	
		Impairment of ability to arise from a chair	
		Double vision	
		Eyelid droop	
Punteggio totale	/24 (Calcolo automatico)	
E	Δ MG-ADL		<p>Calcolo automatico del valore Δ tra la RF (da RF2) ed il valore inserito nell'ultima RIV</p> <p>da RF2: Per consentire la prescrizione il punteggio deve essere aumentato di almeno 2 punti (≥2) rispetto alla Rivalutazione precedente, altrimenti blocca</p>
O	Durante il trattamento con efgartigimod alfa, Il paziente ha ricevuto anche la Plasmaferesi e/o IVIg?	Si	blocca
		No	
E	A giudizio del clinico, il paziente prosegue il trattamento?	Si	
		No	Blocca

4- Scheda Dispensazione Farmaco (DF)		
La dose totale massima per infusione è 1.200 mg (RCP, par 6.6)		Testo fisso
<input type="radio"/>	Data dispensazione farmaco	.././....
	Lista AIC	Numero di confezioni
<input type="radio"/>	AIC 050235011/E: 1 flaconcino da 20 ml contenente 400 mg di efgartigimod alfa (20 mg/ml)	Massimo n.3 flaconi
5- Scheda Rivalutazione (RIV)		
RIV al termine di ogni ciclo (4 somministrazioni)		
La Rivalutazione, necessaria per rilevare il miglioramento clinico della malattia, deve essere inserita al termine di ogni ciclo di terapia (entro la 6° settimana)		
<input type="radio"/>	Data Rivalutazione	.././....
<input type="radio"/>	E' stata eseguita la misurazione del MG-ADL? (MG-ADL: Howard et al 2017, Supplementary Figure S1. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Reproduced from Wolfe et al. 1999 with permission)	<div>Si</div> <div>No</div> <div>Blocco</div>
<input type="radio"/>	Se risposto "Si" si apre si apre la scala Scala MG Activities of Daily Living (MG-ADL) (punteggio variabile da 0 a 3 per ciascun item)	<div>Talking</div> <div>Chewing</div> <div>Swallowing</div> <div>Breathing</div> <div>Impairment of ability to brush teeth or comb hair</div> <div>Impairment of ability to arise from a chair</div> <div>Double vision</div> <div>Eyelid droop</div> <div>Score - menù a tendina 0, 1, 2 o 3 per ogni risposta</div>
	Punteggio totale/24 (Calcolo automatico)
<input type="radio"/>	Il punteggio MG-ADL è formato per >50% da disturbi non oculari?	<div>Si</div> <div>No</div> <div>Blocco</div>
<input type="radio"/>	Δ MG-ADL	<div>(Calcolo automatico)</div> <div>RIV1: Calcolo automatico del Δ tra il valore calcolato in questa scheda di rivalutazione ed il valore indicato in EDC NO BLOCCO (RIV1-EDC)</div> <div>RIV2: Calcolo automatico del Δ tra il valore calcolato in questa scheda di rivalutazione ed il valore rilevato in EDC (RIV2-EDC)</div> <div>Blocca se il valore del punteggio in RIV2 è > 2 punti rispetto all'EDC</div> <div>da RIV3: Calcolo automatico del Δ tra il valore calcolato in questa scheda di rivalutazione ed il valore rilevato nella RIV precedente RIVn-RIV n-1)</div> <div>Blocca se il valore del punteggio in RIVn+1 > 2 punti rispetto alla RIV precedente</div>

O	E' stata eseguita la misurazione del QMG? (QMG: Howard et al 2017, Supplementary Figure S2. Quantitative myasthenia gravis score. Adapted from Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of American with permission)	Si	
		No	Blocco
O	Se risposto "Si" si apre il form per la valutazione Scala QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) (punteggio variabile da 0 a 3 per ciascun item)	Double vision on lateral gaze - Right or left (circle one), secs	Score - menù a tendina 0, 1, 2 o 3 per ogni risposta
		Ptosis (upward gaze)	
		Facial muscles	
		Swallowing 4 oz water (1/2 cup)	
		Speech after counting aloud from 1 to 50 (onset of dysarthria)	
		Right arm outstretched (90 degrees sitting), seconds	
		Left arm outstretched (90 degrees sitting), seconds	
		Forced Vital Capacity	
		Rt- hand grip, kg Men Women	
		Lt- hand grip, kg Men Women	
		Head lifted (45 degrees supine), seconds	
		Right leg outstretched (45 degrees supine), seconds	
		Left leg outstretched (45 degrees supine), seconds	
	Punteggio totale /39 (Calcolo automatico)	
	Δ QMG	(Calcolo automatico) RIV1: Calcolo automatico del Δ tra il valore inserito in questa scheda ed il valore indicato in EDC da RIV2: Calcolo automatico del Δ tra il valore inserito in questa scheda ed il valore della RIV precedente

O	Durante il trattamento con efgartigimod alfa è stato necessario iniziare una nuova terapia con corticosteroidi?	Si	Blocco e manda FT
		No	
O	Dall'inizio del trattamento con efgartigimod alfa è stato necessario modificare il dosaggio dei corticosteroidi?	Si con riduzione del dosaggio	
		Si con aumento del dosaggio	Blocco e manda FT
		No	
O	Durante la terapia con efgartigimod alfa è stato necessario iniziare una nuova terapia con farmaci immunosoppressori?	Si	Blocco e manda FT
		No	
O	Dall'inizio del trattamento con efgartigimod alfa è stato necessario modificare il dosaggio degli immunosoppressori?	Si con riduzione del dosaggio	
		Si con aumento del dosaggio	Blocco e manda FT
		No	
O	Dall'inizio del trattamento con efgartigimod alfa è stato necessario iniziare la terapia con Piridostigmina e/o aumentare il dosaggio?	Si	Blocco e manda FT
		No	
O	Durante la terapia con efgartigimod alfa si è manifestato un peggioramento dei sintomi della MGg che ha richiesto ospedalizzazione? (inclusa crisi miastenica, insufficienza respiratoria)	Si	Blocco e manda FT
		No	
O	Ci sono state reazioni avverse al medicinale?	Si	Link RNFV
		No	
O	Il paziente prosegue la terapia con efgartigimod alfa?	Si	
		No	Blocco la prosecuzione del trattamento e manda alla compilazione della scheda di FT

6- Scheda Fine Trattamento (FT)		
O	Data di FT	.././....
O	Causa del Fine Trattamento	Causa non dipendente dal farmaco
		Crisi miastenica
		Decesso
		Decisione Clinica
		Decisione Paziente
		Perdita al follow up
		Sepsi
		Tossicità al medicinale
		Altro
O	Se selezionato "Altro" Specificare la causa del Fine Trattamento testo libero
O	Se Decesso , Causa del decesso:	Crisi miastenica
		Tossicità al medicinale
		Altro
O	Se Decesso , indicare la data del decesso:	.././....
O	Ci sono state reazioni avverse al medicinale?	Si
		No

Link RNFV