

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 26 febbraio 2016

Modifica alla nota 65 di cui alla determinazione dell'8 novembre 2011. (Determina n. 314/2016). (16A02148)

(GU n.65 del 18-3-2016)

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

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

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, e successive modificazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro della salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro «Visti semplici», foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanità - Commissione unica del farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993;

Visto l'art. 48, comma 33, legge 24 novembre 2003, n. 326, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal S.S.N. tra Agenzia e titolari di autorizzazioni;

Visto l'art. 5 della legge n. 222/2007 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 279 del 30 novembre 2007;

Visto il decreto legislativo 8 aprile 2003, n. 95, concernente l'attuazione della direttiva 2000/38/CE e l'introduzione di un elenco di farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e

successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernenti i medicinali per uso umano nonche' della direttiva 2003/94/CE;

Vista la delibera CIPE del 1° febbraio 2001;

Vista la determinazione 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)», pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 259 del 4 novembre 2004 e successive modificazioni;

Vista la determinazione del 4 gennaio 2007 pubblicata nel supplemento ordinario n. 6 alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2007;

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

Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica»;

Visto l'art. 15-decies del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Obbligo di appropriatezza»;

Vista la legge 22 dicembre 2008, n. 203: «Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato» (legge finanziaria 2009);

Vista la determinazione AIFA del 3 luglio 2006 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale - Serie generale n. 156 - del 7 luglio 2006;

Vista la determinazione 18 marzo 2009: Modifiche, con riferimento alla «Nota 65», alla determinazione 17 luglio 2008: «Modifica alla determinazione 4 gennaio 2007: Note Aifa 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci»;

Vista la determinazione 8 novembre 2011 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 194 del 21 agosto 2012;

Visto il parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta dell'11, 12, 13 e 14 gennaio 2016;

Ritenuto di dover aggiornare il testo della «Nota 65», relativamente alla definizione dei criteri di diagnosi della sclerosi multipla e all'esclusione della sindrome clinicamente isolata, all'inserimento dei nuovi principi attivi «Teriflunomide, Dimetilfumarato, Peginterferone beta-la» e all'esclusione del principio attivo «Fingolimod» la cui prescrizione e' monitorata da AIFA mediante specifico registro di monitoraggio;

Determina:

Art. 1

L'allegato 1, parte integrante della presente determinazione, sostituisce il testo della «Nota 65» di cui alla determinazione dell'8 novembre 2011 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 194 del 21 agosto 2012 - Serie generale.

Art. 2

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

Roma, 26 febbraio 2016

Il direttore generale: Pani

Allegato 1

Parte di provvedimento in formato grafico

Nota 65

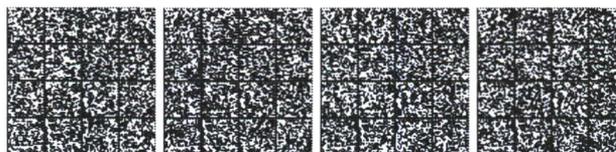
<p>Farmaci per la sclerosi multipla:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glatiramer acetato - Interferone β-1a - Interferone β-1b - Teriflunomide - Dimetilfumarato - Peginterferone beta-1a 	<p><i>La prescrizione e la dispensazione a carico del SSN, da parte di Centri specializzati, Universitari e delle Aziende Sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <p>Per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (RRMS) definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 per la diagnosi di sclerosi multipla (Polman 2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>glatiramer acetato</i> <i>interferone β-1a ricombinante</i> <i>interferone β-1b ricombinante</i> <i>teriflunomide</i> <i>dimetilfumarato</i> <i>peginterferone beta-1a</i> <p>Per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva evidenziata da recidive :</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>interferone β-1b ricombinante</i>
---	---

Background

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

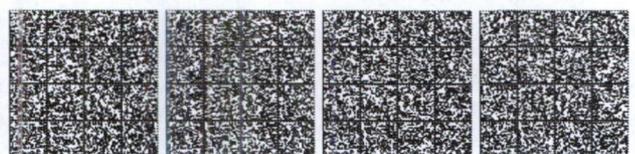
La SM può variabilmente colpire qualsiasi sistema funzionale neurologico determinando, dal punto di vista clinico, segni e sintomi neurologici variabili, per tipologia, modalità di esordio e per la loro evoluzione temporale (numero di ricadute, rapidità di progressione e accumulo di disabilità). A questa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

Nell'ultima decade sono stati sviluppati nuovi criteri diagnostici internazionali, elaborati da McDonald et al. nel 2001 e sottoposti a due successive revisioni nel 2005 e nel 2010 (Polman et al., *Ann Neurol* 2011). Tali criteri sono in grado di ridurre la latenza diagnostica rispetto ai criteri di Poser et al. del 1983, mantenendo una sufficiente accuratezza. La diagnosi di Sclerosi Multipla si basa sulla dimostrazione, attraverso evidenze anamnestiche, cliniche e strumentali, della presenza di lesioni demielinizzanti del Sistema Nervoso Centrale (SNC) disseminate nello spazio (più sedi lesionali) e nel tempo (due o più episodi di demielinizzazione).



Criteria di McDonald-Polman (2010)

Presentazione clinica	Dati aggiuntivi necessari per la diagnosi
2 o più attacchi ^a ; evidenza clinica oggettiva di 2 o più lesioni o di una lesione soltanto con anamnesi attendibile di un attacco precedente ^b	Nessuno ^c
2 o più attacchi ^a ; evidenza clinica oggettiva di 1 lesione	Disseminazione spaziale in RMN, dimostrata da : <ul style="list-style-type: none"> ≥1 lesione in T2 in almeno 2 su 4 regioni tipiche di SM del SNC (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale, del midollo spinale)^d <i>oppure</i> Attendere un ulteriore attacco clinico ^a che coinvolga un sito differente del SNC
1 attacco ^a ; evidenza clinica oggettiva di 2 o più lesioni	Disseminazione temporale in RMN, dimostrata da : <ul style="list-style-type: none"> • Presenza contemporanea di lesioni asintomatiche captanti e non-captanti Gd in qualsiasi momento <i>oppure</i> <ul style="list-style-type: none"> • 1 nuova lesione in T2 e/o lesioni attive in una RM successiva in qualsiasi momento dopo quella del baseline <i>oppure</i> Attendere un secondo attacco clinico ^a
1 attacco ^a ; evidenza clinica oggettiva di 1 lesione ("clinically isolated syndrome-CIS")	Disseminazione nello spazio e nel tempo in RM dimostrata da: <ul style="list-style-type: none"> • Per la disseminazione nello spazio (DIS) <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥1 lesione in T2 in almeno 2 su 4 regioni tipiche di SM del SNC (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale, del midollo spinale)^d <i>oppure</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Attendere un secondo attacco clinico^a che coinvolga un sito differente del SNC <i>e</i> <ul style="list-style-type: none"> • Per la disseminazione nel tempo (DIT) <ul style="list-style-type: none"> ○ Presenza contemporanea di lesioni asintomatiche captanti e non-captanti Gd in qualsiasi momento <i>oppure</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 nuova lesione in T2 e/o lesioni captanti gadolinio in una RM successiva effettuata in qualsiasi momento dopo quella del baseline da usare come riferimento <i>oppure</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Attendere un secondo attacco clinico^a.
Progressione insidiosa di sintomi neurologici suggestivi di SM (PPMS)	Progressione di malattia per 1 anno (determinata in modo prospettico o retrospettivo) più 2 su 3 dei seguenti criteri ^d . <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidenza di DIS alla RM cerebrale (≥1 lesione in T2 nelle regioni tipiche di SM: periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale) 2. Evidenza di DIS nel midollo spinale (≥2 lesioni in T2 nel midollo spinale) 3. Liquor positivo (evidenza di bande oligoclonali all'isoelettrofocusing e/o elevato indice IgG)



^a Un attacco (ricaduta, riacutizzazione) è definito come un evento riferito dal paziente o osservato obiettivamente, tipico di un evento demielinizante infiammatorio acuto del SNC, attuale o anamnestico, di almeno 24 ore di durata, in assenza di febbre o infezione. L'evento dovrebbe essere documentato da un esame neurologico contestuale, ma alcuni eventi anamnestici con sintomi ed evoluzione caratteristica per la SM, ma per i quali non ci sono reperti neurologici obiettivi documentati, possono fornire una ragionevole evidenza di un precedente evento demielinizante. Sintomi parossistici riferiti (anamnestici o attuali) dovrebbero tuttavia consistere di episodi multipli che si verificano nell'arco di non meno di 24 ore. Prima di porre una diagnosi definitiva di SM almeno un attacco deve essere corroborato da reperti all'esame neurologico, dalle risposte dei potenziali evocati visivi in pazienti che riferiscono precedenti disturbi visivi, o da una RMN compatibile con demielinizzazione nell'area del SNC coinvolta nei sintomi neurologici riferiti anamnesticamente.

^b Una diagnosi clinica basata su reperti clinici obiettivi di 2 attacchi è la più sicura. Una ragionevole evidenza anamnestica di un attacco nel passato in assenza di reperti neurologici documentati obiettivamente, possono includere eventi anamnestici con sintomi e evoluzione caratteristici di un precedente evento demielinizante infiammatorio; tuttavia almeno un attacco deve essere supportato da reperti obiettivi.

^c Non sono necessari test aggiuntivi. Tuttavia è desiderabile che qualsiasi diagnosi di SM venga fatta con accesso a imaging basato su questi criteri. Se l'imaging o altri test (ad esempio CSF) sono stati effettuati e sono risultati negativi, è necessaria una estrema cautela prima di porre una diagnosi di SM a devono essere prese in considerazione diagnosi alternative. Non devono esserci spiegazioni migliori per la presentazione clinica e deve esserci una evidenza obiettiva a supporto di una diagnosi di SM.

^d Lesioni captanti gadolinio non sono necessarie; lesioni sintomatiche non vengono prese in considerazione in soggetti con sindromi tronco-encefaliche e del midollo spinale.

SM = sclerosi multipla; SNC = sistema nervoso centrale; RMN = risonanza magnetica nucleare; DIS = disseminazione nello spazio; DIT = disseminazione nel tempo; PPMS = sclerosi multipla primariamente progressiva; CSF = liquido cerebrospinale; IgG = immunoglobuline G.

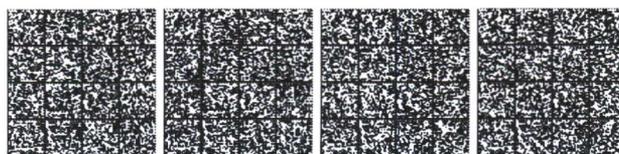
Evidenze disponibili

La Nota limita la prescrizione e la dispensazione a carico del SSN, da parte di Centri specializzati Universitari e delle Aziende Sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, dei farmaci in Nota al loro utilizzo nei pazienti con Sclerosi Multipla diagnosticata secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 (*Polman et al. Ann Neurol 2011*). Sulla base dell'ultima revisione dei criteri diagnostici di McDonald del 2010, pazienti con un attacco, evidenza clinica obiettiva di una lesione (sindrome clinicamente isolata) ed evidenza clinica o di RMN di disseminazione spaziale e temporale (criteri RMN di disseminazione spaziale: presenza di almeno 1 lesione in T2 in almeno 2 su 4 sedi tipiche per SM quali quella periventricolare, iuxtacorticale, infratentoriale o spinale; criteri RMN di disseminazione temporale: presenza di una qualsiasi nuova lesione in T2 riscontrata in una RMN a distanza di qualsiasi tempo dall'esordio clinico o la presenza simultanea di lesioni asintomatiche potenzianti con gadolinio e non potenzianti) soddisfano i criteri per la diagnosi di sclerosi multipla.

Per i casi di sindrome clinicamente isolata, in assenza di evidenze di disseminazione spaziale e temporale secondo quanto previsto dai criteri di McDonald del 2010 (*Polman et al. Ann Neurol 2011*), viene confermata la non rimborsabilità a carico del SSN anche considerando l'assenza di criteri prognostici certi e i potenziali rischi connessi all'utilizzo dei farmaci nel caso di diagnosi non confermate di SM.

Il trattamento della SM rappresenta uno scenario in rapida e costante evoluzione, con nuove molecole in diverse fasi di sperimentazione e altre in via di valutazione da parte delle Autorità Regolatorie. La scelta del farmaco e del tipo di approccio al trattamento deve essere pertanto affidata ad un neurologo con elevato grado di esperienza specifica ed individualizzata in base alle caratteristiche del singolo paziente. Per quanto riguarda le evidenze disponibili a supporto dell'utilizzo appropriato dei singoli farmaci in Nota si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, con particolare riferimento al paragrafo 5.1 che ne descrive le prove di efficacia e al paragrafo 4.4 e 4.8 che ne descrivono la sicurezza clinica.

Per quanto riguarda i principi attivi fingolimod, alemtuzumab e natalizumab, AIFA ne monitora l'appropriatezza prescrittiva tramite specifici Registri di Monitoraggio che riportano i criteri di eleggibilità



secondo le indicazioni terapeutiche rimborsate da AIFA. I centri autorizzati possono accedere alla prescrivibilità dei trattamenti solo tramite la compilazione delle schede web-based di monitoraggio AIFA.

Si rappresenta inoltre che, in Italia, anche i farmaci azatioprina e ciclofosfamide sono prescrivibili e rimborsati dal SSN per la terapia delle malattie autoimmuni a carattere neurologico (inclusa la SM), secondo le modalità previste dalla lista dei farmaci approvati "per uso consolidato" ex L 648/96. . In particolare, un recente studio indipendente ha dimostrato che nella sclerosi multipla recidivante remittente il farmaco generico azatioprina ha un'efficacia non-inferiore a quella degli interferoni beta. La prescrizione deve tenere in considerazione anche il differente profilo di effetti collaterali dei due prodotti (*Massacesi L et al. PLoS One. 2014*).

Particolari avvertenze

L'opportunità di monitorare la prescrizione e la dispensazione (sempre riservata ai centri autorizzati), attraverso schede ad hoc opportunamente adattate per forma clinica di sclerosi multipla e per tipo di farmaco, sarà valutata a livello delle singole Regioni.

Si rappresenta infine l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione dei medicinali, al fine di consentire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>.

Bibliografia

- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Copaxone® (Glatiramer acetato)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Avonex® (Interferone beta-1a)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Rebif® (Interferone beta-1a)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Betaferon® (Interferone beta-1b)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Extavia® (Interferone beta-1b)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Aubagio® (teriflunomide)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Tecfidera® (dimetilfumarato)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Plegridy® (peginterferon beta-1a)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Gilenya® (fingolimod)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Tysabri® (natalizumab)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Lemtrada® (alemtuzumab)
- Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S, et al. Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial. *PLoS One. 2014 Nov 17;9(11):e113371*.

