



## **Aggiornamento della Nota AIFA 65 di cui alla determinazione AIFA n. 354/2018 del 02/03/2018**

### **IL DIRETTORE GENERALE**

**Visto** l'art. 48 del decreto legge 30 settembre 2003, n. 269, recante "Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici", convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia Italiana del Farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e Produttori;

**Visto** il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della Salute, di concerto con i Ministri della Funzione Pubblica e dell'Economia e delle Finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della Salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

**Visto** il Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia Italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione in Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana – Serie Generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso "Regolamento");

**Visto** il decreto del Ministro della Salute del 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

**Vista** la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente "Interventi correttivi di finanza pubblica", con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

**Visto** l'art. 1, comma 4, del decreto legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco;

**Visto** il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano";

**Vista** la determinazione AIFA del 29 ottobre 2004 “Note AIFA 2004 – “Revisione delle note CUF”, pubblicata nel Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 4 novembre 2004, Serie Generale, n. 259;

**Vista** la determinazione AIFA del 4 gennaio 2007 “Note AIFA 2006-2007 per l’uso appropriato dei farmaci”, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 7 del 10 gennaio 2007, Supplemento Ordinario n. 6;

**Vista** la determinazione AIFA n. 354/2018 del 02/03/2018 di “Aggiornamento della Nota 65 di cui alla determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci» e contestuale modifica, per le specialità medicinali inserite in Nota, delle condizioni e modalità di impiego di cui all'allegato 2 e successive modifiche, alla determinazione 29 ottobre 2004 - PHT Prontuario della distribuzione diretta”, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 56 del 08/03/2018;

**Considerati** i pareri resi dalla Commissione consultiva Tecnico-Scientifica (CTS) nella sua seduta del 06-08 giugno 2022 e nella sua seduta del 04-06 luglio 2022, con cui si è ritenuto di aggiornare il testo della Nota AIFA 65;

**Ritenuto**, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche e delle motivazioni rese nei pareri della CTS sopra richiamati, all’aggiornamento della Nota 65 tramite la modifica del relativo allegato, che costituisce parte integrante e sostanziale della determinazione AIFA n. 354/2018 del 02/03/2018;

## **DETERMINA**

### **ART. 1 (aggiornamento Nota 65)**

L’Allegato al presente provvedimento, di cui costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 65, annesso alla determinazione AIFA n. 354/2018 del 02/03/2018, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 56 del 08/03/2018.

### **ART. 2 (disposizioni finali)**

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

Roma, lì 15/09/2022

**Il Direttore Generale**  
Nicola Magrini

<p>Farmaci per la sclerosi multipla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glatiramer acetato</li> <li>• Interferone <math>\beta</math>-1a</li> <li>• Interferone <math>\beta</math>-1b</li> <li>• Teriflunomide</li> <li>• Dimetilfumarato</li> <li>• Peginterferone beta-1a</li> </ul>	<p>La prescrizione 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:</p> <p>Per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (RRMS) definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2017 per la diagnosi di sclerosi multipla (Thompson 2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• glatiramer acetato</li> <li>• interferone <math>\beta</math>-1a ricombinante</li> <li>• interferone <math>\beta</math>-1b ricombinante</li> <li>• teriflunomide</li> <li>• dimetilfumarato</li> <li>• peginterferone beta-1a</li> </ul> <p>Per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva evidenziata da recidive:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interferone <math>\beta</math>-1b ricombinante</li> </ul>
---	---

## 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'ultimo ventennio sono stati sviluppati nuovi criteri diagnostici internazionali, elaborati da McDonald et al. nel 2001 e sottoposti a successive revisioni nel 2005, nel 2010 e nel 2017 (Thompson et al, *Lancet Neurol* 2018). 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). Il ruolo della RMN per la dimostrazione di disseminazione nello spazio (DIS) e nel tempo (DIT) per arrivare ad una diagnosi di SM si è progressivamente ampliato. Questo ha portato ad una progressiva anticipazione della diagnosi di sclerosi multipla. Nella revisione dei criteri di McDonald del 2017, tra i criteri RMN di disseminazione nello spazio sono state incluse anche le lesioni corticali e le lesioni sintomatiche. Qualora la disseminazione nel tempo non fosse già sufficientemente dimostrata dai criteri RMN, è necessaria la dimostrazione della presenza di bande oligoclonali nel liquor.

I criteri McDonald del 2017 possono essere applicati nei bambini sopra gli 11 anni mentre nei bambini di età inferiore agli 11 anni devono essere utilizzati con cautela rimanendo in questo caso validi i criteri dell'International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (Krupp et al, 2013).

**I criteri di McDonald 2017 devono essere applicati solo a pazienti che presentano clinicamente eventi considerati altamente sospetti di demielinizzazione del SNC e i risultati della risonanza magnetica o del liquido cerebrospinale devono essere sempre interpretati da medici con esperienza nella SM, dopo esclusione di ragionevoli diagnosi alternative.**

#### Criteri di McDonald 2017 (Thompson et al, 2018)

	<b>Numero di lesioni con evidenza clinica oggettiva</b>	<b>Dati aggiuntivi necessari per la diagnosi</b>
2 o più attacchi clinici	evidenza clinica oggettiva di 2 o più lesioni	Nessuno*
2 o più attacchi clinici	evidenza clinica oggettiva di 1 lesione (oltre a chiare evidenze anamnestiche di un precedente attacco	Nessuno*

	che ha coinvolto una lesione in una posizione anatomica distinta†)	
2 o più attacchi clinici	evidenza clinica oggettiva di 1 lesione	Disseminazione spaziale dimostrata da un ulteriore attacco clinico, che implica un diverso sito del SNC o mediante risonanza magnetica‡
1 attacco clinico	evidenza clinica oggettiva di 2 o più lesioni	Disseminazione temporale dimostrata da un ulteriore attacco clinico o mediante risonanza magnetica§, oppure dimostrazione di bande oligoclonali specifiche nel liquido cerebrospinale¶
1 attacco clinico	evidenza clinica oggettiva di 1 lesione	Disseminazione nello spazio dimostrata da un ulteriore attacco clinico, che implica un diverso sito del SNC o mediante risonanza magnetica‡  E  Disseminazione nel tempo dimostrata da un ulteriore attacco clinico o mediante risonanza magnetica §  <i>Oppure</i>  dimostrazione di bande oligoclonali specifiche nel liquido cerebrospinale¶
<p>Se i criteri McDonald 2017 sono soddisfatti e non c'è spiegazione migliore per la presentazione clinica, la diagnosi è sclerosi multipla. Se durante la valutazione emerge un'altra diagnosi che spieghi meglio la presentazione clinica, la diagnosi non è sclerosi multipla.</p> <p>Un attacco è definito come un episodio clinico monofasico con sintomi riferiti dal paziente e reperti oggettivi tipici di sclerosi multipla, che riflettono un evento demielinizante infiammatorio focale o multifocale nel SNC, che si sviluppano in modo acuto o subacuto, con una durata di almeno 24 h, con o senza recupero, e in assenza</p>		

di febbre o infezione. Attacco, ricaduta, esacerbazione e (quando è il primo episodio) sindrome clinicamente isolata sono sinonimi.

\* Non sono necessari test aggiuntivi per dimostrare la disseminazione nello spazio e nel tempo. Tuttavia, a meno che non sia possibile effettuare una risonanza magnetica, la risonanza magnetica cerebrale deve essere eseguita in tutti i pazienti in cui è presa in considerazione la diagnosi di sclerosi multipla. Inoltre, deve essere presa in considerazione la risonanza magnetica del midollo spinale o l'esame del liquor, nei pazienti con insufficiente evidenza clinica e di risonanza magnetica a supporto di sclerosi multipla, con una presentazione diversa da una tipica sindrome clinicamente isolata o con caratteristiche atipiche. Se vengono eseguiti esami di imaging o di altro tipo (per es., esame del liquido cerebrospinale) e risultano negativi, è necessaria cautela prima di porre una diagnosi di sclerosi multipla e dovrebbero essere prese in considerazione diagnosi alternative.

†La diagnosi clinica basata su risultati clinici oggettivi per due attacchi è più sicura. Una ragionevole evidenza anamnestica di un attacco passato, in assenza di reperti neurologici oggettivi documentati, può includere eventi anamnestici con sintomi ed evoluzione caratteristici di un precedente attacco demielinizzante infiammatorio; almeno un attacco, tuttavia, deve essere supportato da riscontri oggettivi. In assenza di evidenza oggettiva residua, è necessaria cautela.

‡I criteri di risonanza magnetica per la disseminazione nello spazio sono descritti di seguito.

§I criteri RMN per la disseminazione nel tempo sono descritti di seguito.

¶La presenza di bande oligoclonali specifiche nel liquido cerebrospinale non dimostra di per sé una disseminazione nel tempo, ma può sostituire l'obbligo di dimostrazione di questa misura.

*SM = sclerosi multipla; SNC = sistema nervoso centrale; RMN = risonanza magnetica nucleare;*

### **Criteri McDonald 2017 per la dimostrazione della disseminazione nello spazio e nel tempo tramite risonanza magnetica in un paziente con sindrome clinicamente isolata (Thompson et al, 2018)**

La disseminazione nello spazio può essere dimostrata da una o più lesioni iperintense in T2\* che sono caratteristiche di sclerosi multipla in due o più su quattro aree del SNC: regioni cerebrali periventricolari, †corticali o iuxtacorticali e infratentoriali e del midollo spinale.

La disseminazione nel tempo può essere dimostrata dalla presenza simultanea di lesioni captanti e non captanti gadolinio\* in qualsiasi momento o da una nuova lesione T2 iperintensa o captante gadolinio alla risonanza magnetica di follow-up, con riferimento a una scansione di base, indipendentemente dai tempi della risonanza magnetica di base

\*A differenza dei criteri McDonald del 2010, non è richiesta alcuna distinzione tra lesioni RMN sintomatiche e asintomatiche. †Per alcuni pazienti (per es., individui di età superiore ai 50 anni o soggetti con fattori di rischio vascolare) potrebbe essere prudente per il clinico cercare un numero maggiore di lesioni periventricolari.

## EVIDENZE DISPONIBILI

La Nota limita la prescrizione 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 2017 (Thompson et al, 2018). Per i casi di sindrome clinicamente isolata, in assenza di evidenze di disseminazione spaziale e temporale secondo quanto previsto dai criteri di McDonald del 2017 (Thompson et al, 2018), 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.

Le evidenze disponibili in letteratura, indicano una maggiore sensibilità dei criteri McDonald 2017 (consentendo una diagnosi più precoce in pazienti che presentano sintomi di demielinizzazione tipici), che si accompagna però ad una minore specificità.

Una delle preoccupazioni del Panel Internazionale che ha sviluppato i criteri McDonald è stato il rischio di errori diagnostici in pazienti con segni neurologici non specifici e con reperti atipici alla risonanza magnetica per immagini (RMN). Per questo motivo il Panel Internazionale ha raccomandato l'uso dell'analisi del liquido cerebrospinale (CSF) per aiutare a eliminare altre condizioni che possono simulare la SM se sono presenti reperti atipici o incertezza diagnostica.

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 farmaci DMT (disease modifying therapy) per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi a evoluzione rapida, AIFA ne monitora l'appropriatezza prescrittiva tramite una scheda di prescrizione cartacea che riporta i criteri di eleggibilità secondo le indicazioni terapeutiche rimborsate da 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 (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 alla sezione Reazioni avverse ai farmaci.

## **Bibliografia**

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173.
2. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013 Sep;19(10):1261-7. doi: 10.1177/1352458513484547. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23572237.
3. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Copaxone® (Glatiramer acetato).
4. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Avonex® (Interferone beta-1a).
5. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Rebif® (Interferone beta-1a).
6. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Betaferon® (Interferone beta-1b).
7. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Extavia® (Interferone beta-1b).
8. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Aubagio® (teriflunomide).
9. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Tecfidera® (dimetilfumarato).
10. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Plegridy® (peginterferon beta-1a).
11. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Gilenya® (fingolimod).
12. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Tysabri® (natalizumab).
13. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Lemtrada® (alemtuzumab).
14. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Mavenclad® (cladribina).
15. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Ocrevus® (ocrelizumab).
16. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Mayzent® (siponimod).
17. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Zeposia® (ozanimod).
18. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Kesimpta® (ofatumumab).
19. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Ponvory® (ponesimod).
20. 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.



RISERVATO