

DETERMINAZIONE 18 marzo 2009.

**Modifiche, con riferimento alla Nota AIFA 65, alla determinazione 17 luglio 2008: «Modifica alla determinazione 4 gennaio 2007: “Note AIFA 2006-2007 per l’uso appropriato dei farmaci”».**

#### 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, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell’economia e finanze n. 245 del 20 settembre 2004;

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 del lavoro, della salute e delle politiche sociali del 16 luglio 2008, registrato dall’Ufficio centrale del bilancio al Registro visti semplici, foglio n. 803 in data 18 luglio 2008, con cui è stato nominato il prof. Guido Rasi in qualità di direttore generale dell’Agenzia italiana del farmaco;

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. 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»;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 142 del 21 giugno 2006, recante attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

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

Visto il decreto del Ministero della sanità 22 dicembre 2000;

Vista la determinazione AIFA 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004» (Revisione delle Note *CUF*), e successive modifiche;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l’uso appropriato dei farmaci», pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 7 del 10 gennaio 2007 – serie generale;

Vista la determinazione 17 luglio 2008: «Modifica alla Determinazione 4 gennaio 2007: “Note AIFA 2006-2007 per l’uso appropriato dei farmaci”», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana – serie generale n. 182 del 5 agosto 2008;

Ritenuto di dover aggiornare il testo della Nota 65, relativamente alle «Evidenze disponibili» e alla «Bibliografia»;

Tenuto conto del parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell’AIFA nella seduta del giorno 11 novembre 2008 e approvato nella seduta del giorno 16 dicembre 2008, in merito all’aggiornamento della Nota AIFA 65;

Determina:

Art. 1.

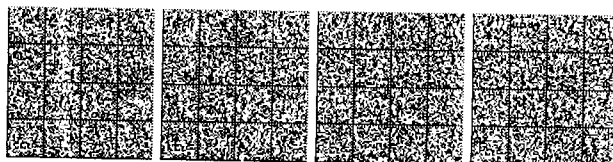
L’allegato 1, parte integrante della presente determinazione, sostituisce il testo della Nota 65, di cui alla determinazione 17 luglio 2008: «Modifica alla determinazione 4 gennaio 2007: “Note AIFA 2006-2007 per l’uso appropriato dei farmaci”», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - serie generale n. 182 del 5 agosto 2008.

Art. 2.

La presente determinazione è pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - serie generale ed entra in vigore a decorrere dal quindicesimo giorno dalla data della pubblicazione.

Roma, 18 marzo 2009

Il direttore generale: RASI



## Nota 65

<p>Farmaci per la Sclerosi Multipla</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- glatiramer acetato</li> <li>- interferoni <math>\beta</math>-1a e <math>\beta</math>-1b ricombinanti</li> </ul>	<p><i>La prescrizione e la dispensazione a carico del SSN da parte di centri specializzati, Universitari o delle aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- per i pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente diagnosticata secondo i criteri di Polman (Polman, 2005) con punteggio sull'Expanded Disability Status Scale (EDSS) tra 1.0 e 5.5</li> </ul> <p><i>glatiramer acetato; interferone <math>\beta</math>-1a ricombinante; interferone <math>\beta</math>-1b ricombinante</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva e punteggio di invalidità da 3 a 6,5 all'EDSS e almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei 2 anni precedenti:</li> </ul> <p><i>interferone <math>\beta</math>-1b ricombinante</i></p>
--	--

**Background**

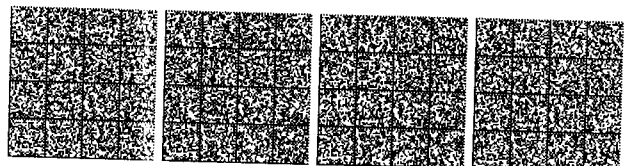
La sclerosi multipla rappresenta una malattia altamente imprevedibile, sia per decorso clinico sia per prognosi, ed è caratterizzata da un corredo sintomatologico altamente proteiforme. Caratteristica fondamentale di questa malattia è l'estrema variabilità focale, temporale e spaziale con cui essa si manifesta e, a causa di questa estrema variabilità, nella gestione dei pazienti con sclerosi multipla risulta molto importante una esatta valutazione dello stato clinico al momento della visita per valutare l'eventuale presenza di una riacutizzazione, o per valutare l'eventuale progressione di malattia. La revisione dei criteri diagnostici consente di documentare e definire la diagnosi di MS attraverso un follow-up di RM (comparsa di lesioni  $gd+$  o di nuove lesioni in T2), anche in assenza di un nuovo attacco clinico, facilitando l'individuazione di pazienti che presentano manifestazioni monosintomatiche suggestive della MS, o una progressione della malattia senza evidenti episodi di attacchi e remissioni. Nella sua forma più tipica, la forma recidivante-remittente, la sclerosi multipla si presenta con attacchi clinici acuti seguiti da regressione sintomatologica totale o parziale e da un periodo intercorrente tra un attacco ed un altro che non manifesta alcuna progressione della disabilità. Circa l'80% delle forme classiche a riacutizzazioni e remissioni progredisce in un tempo variabile, nella forma secondariamente progressiva, caratterizzata da riacutizzazioni associate ad un decorso progressivo.

Il trattamento mira a ridurre la frequenza delle ricadute e a rallentare il decorso clinico della malattia. Trattandosi di una patologia infiammatoria su base autoimmunitaria, si utilizzano farmaci immunomodulatori in quanto riducono l'intensità con il quale il sistema immunitario attacca il sistema nervoso.

L'IFN beta-1a e beta-1b hanno proprietà antivirale e immunomodulatorie. Essi sopprimono la proliferazione dei linfociti T, inibiscono la loro migrazione dalla periferia verso il sistema nervoso centrale e spostano il profilo delle citochine da un tipo pro- a uno antinfiammatorio. L'IFN beta-1a è indicato nel trattamento della forma recidivante-remittente allo scopo di ridurre la frequenza delle esacerbazioni, mentre non sono conclusivi i risultati del trattamento sulla progressione dei sintomi.

**Evidenze disponibili**

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'IFN beta-1b e dell'IFN beta-1a nella sclerosi multipla recidivante-remittente. Inoltre, l'IFN beta-1b si è dimostrato efficace anche nella sclerosi multipla secondariamente progressiva, nella quale immagini di Risonanza Magnetica mostrano una riduzione nel numero di nuove lesioni. Il recente studio Benefit, ha evidenziato che un trattamento precoce con IFN beta 1-b riduce il rischio di progressione di 1 punto del deficit neurologico sulla EDSS a tre anni, tuttavia il Tavolo Neurologico (TN) dell'AIFA ha rilevato per questo studio alcuni limiti quali il basso livello EDSS di partenza e alcuni limiti dell'analisi statistica, concludendo che sono necessari ulteriori studi a lungo termine per evidenziare un beneficio nel tempo. Glatiramer acetato è una sequenza polipeptidica casuale composta da 4 aminoacidi, la cui sequenza assomiglia a quella della proteina basica della mielina, uno dei principali bersagli contro cui è diretta la risposta immunitaria alla base della sclerosi multipla. Il farmaco avrebbe quindi un'azione di tipo competitivo: funzione da falso bersaglio, distraendo il sistema immunitario dalle strutture endogene. In numerosi studi clinici la somministrazione di glatiramer ha significativamente ridotto la frequenza di ricadute di circa il 30% e il numero di lesioni visibili alla Risonanza Magnetica.



**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.

**Bibliografia**

1. Comi G, et al: European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-297.
2. McDonald WI, et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50:121-7.
3. Filippini G, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003;361:545-552.
4. Ge Y, et al: Glatiramer acetate treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000; 54:813-817.
5. Haller, D.A. Multiple sclerosis. *J. Clin. Invest* 2004; 113:788-794.
6. Miller DH, et al: Effect of interferon-beta 1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1999; 46:850-859.
7. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001; 56:1628-36.
8. Steinman, L. Immune therapy for autoimmune disease. *Science* 2004; 305:212-216.
9. Kappos L et al.; BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007 Aug ;370:389-97.
10. Polman CH, et al.. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec; 58:840-6.

09A03167

