



DETERMINAZIONE

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, 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 n. 245 del 20 settembre 2004, recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art 48 sopra citato;

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;

Visto il Regolamento di organizzazione, di amministrazione e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale – Serie Generale n. 254 del 31 ottobre 2009;

Visto 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 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 2001/82/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernenti i medicinali per uso umano nonché 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);

Visto il decreto del Ministero della Sanità 22 dicembre 2000;

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";

Visto il parere espresso dalla Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA

nella seduta del 30 e 31 maggio e 1 giugno 2011 che ha ammesso la specialità medicinale Gilenya – 0,5 mg, 28 capsule rigide (a base di fingolimod cloridrato) alla rimborsabilità A RRL PT/PHT;

Visto il parere del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) del 26 e 27 luglio 2011, che ha deliberato il regime di fornitura PT/PHT Nota 65 (prescrizione centri sclerosi multipla);

Vista la determinazione dell'8 novembre 2011 "Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale Gilenya (fingolimod cloridrato);

Ritenuto di dover aggiornare il testo della Nota 65, relativamente all'inserimento del principio attivo "fingolimod cloridrato"

DETERMINA

Art. 1.

L'allegato **1**, parte integrante della presente Determinazione, sostituisce il testo della Nota 65 di cui alla determinazione del 18 marzo 2009 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 75 del 31 marzo 2009 – Serie generale.

Art. 2.

La presente determinazione è pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale ed entra in vigore il giorno successivo a quello della pubblicazione.

Roma,

Il Direttore Generale

(Luca Pani)

Nota 65

<p>Farmaci per la sclerosi multipla:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glatiramer acetato - Interferone β-1a - Interferone β-1b - Fingolimod cloridrato 	<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 (SMRR) e punteggio di invalidità da 1 a 5,5 all'EDSS di Kurtzke (Kurtzke Expanded Disability Status Scale):</p> <p><i>Glatiramer acetato</i> <i>Interferone β-1a ricombinante</i> <i>Interferone β-1b ricombinante</i></p> <p>Per i pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) e punteggio di invalidità da 3 a 6,5 all'EDSS di Kurtzke e almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei 2 anni precedenti:</p> <p><i>Interferone β-1b ricombinante</i></p> <p>Per i pazienti con sclerosi multipla recidivante - remittente (SMRR) ad elevata attività nonostante la terapia con interferone-beta, definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con interferone beta. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi</p> <p>oppure</p> <p>Per i pazienti con sclerosi multipla recidivante - remittente (SMRR) grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata:</p> <p><i>Fingolimod</i></p>
--	---

Background

La Sclerosi multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa a patogenesi autoimmune che colpisce il Sistema Nervoso Centrale (SNC), caratterizzata da un processo infiammatorio, demielinizzazione e degenerazione assonale. Rappresenta una delle patologie neurologiche più comuni che causa disabilità nei giovani adulti.

Caratteristica fondamentale della malattia è l'elevata variabilità focale, temporale e spaziale con cui si manifesta. A causa di questa variabilità, nella gestione dei pazienti affetti da SM, risulta molto importante una accurata valutazione dello stato clinico per identificare l'eventuale presenza di una riacutizzazione e per valutare la progressione di malattia.

La SM nella sua forma più comune, la recidivante – remittente (RR), si presenta con attacchi clinici acuti (relapses) seguiti da regressione sintomatologica totale o parziale e da un periodo intercorrente tra un attacco e un altro in cui non si osserva progressione della disabilità.

Circa l'80% delle forme classiche RR 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.

Evidenze disponibili

INTERFERONI beta

Gli interferoni (IFN) beta-1a e beta-1b possiedono proprietà antivirali e immunomodulatorie: sopprimono la proliferazione dei linfociti T, inibiscono la loro migrazione dalla periferia verso il SNC e modificano il profilo delle citochine da un tipo pro- ad uno anti-infiammatorio.

Nel trattamento della forma RR, gli IFN beta-1a e beta-1b, sono indicati allo scopo di ridurre la frequenza delle esacerbazioni.

L'IFN beta-1b è indicato inoltre nel trattamento della SM secondariamente progressiva, nella quale immagini di Risonanza Magnetica hanno mostrato una riduzione nel numero di nuove lesioni.

Interferone beta 1b

E' stato studiato per un periodo di due anni su 338 pazienti affetti da SMRR con autonomia deambulatoria: è risultato più efficace del placebo nel ridurre il numero di recidive. I pazienti trattati con IFN beta-1b hanno registrato in media 0,84 recidive l'anno rispetto a quelli trattati con placebo (1,27 recidive l'anno).

Inoltre è stato sperimentato versus placebo in 1.657 pazienti nell'ambito di due studi condotti su soggetti con SMSP in grado di camminare. In uno dei due studi sui pazienti con SMSP, nel braccio di trattamento si è osservato un prolungamento significativo del tempo alla progressione della disabilità (riduzione del rischio del 31%) e del tempo alla dipendenza da sedia a rotelle (39%). Nel secondo studio non si è osservato alcun prolungamento del periodo fino alla progressione della disabilità.

In entrambi gli studi si è registrata una riduzione nel numero di ricadute cliniche pari al 30%.

Interferone beta-1a

IFN beta-1a (in formulazione i.m.) è stato confrontato con placebo in uno studio cui hanno partecipato 301 pazienti affetti da SMRR con almeno due recidive nei tre anni precedenti o almeno una recidiva all'anno, se affetti dalla malattia da meno di tre anni. Il trattamento è continuato per un periodo massimo di due anni. Il 22% dei pazienti trattati con IFN beta-1a i.m. ed il 35% dei pazienti tratti con placebo hanno subito un peggioramento della disabilità entro la fine dei due anni.

IFN beta-1a (formulazione s.c.) è stato studiato su 560 pazienti affetti da SMRR con almeno due recidive nei due anni precedenti. I pazienti sono stati trattati con IFN beta-1a (22 o 44 microgrammi) versus placebo per due anni. Lo studio è stato successivamente esteso a quattro anni.

IFN beta-1a è risultato più efficace del placebo nel ridurre il numero di recidive da SMRR che a due anni è diminuito del 30% con entrambi i dosaggi rispetto al placebo, del 22% (con il dosaggio 22 mcg) e del 29% (con il dosaggio 44 mcg) su un periodo di quattro anni.

Glatiramer acetato

Glatiramer acetato è un polimero aminoacidico sintetico contenente quattro aminoacidi che si ritrovano nella sequenza della proteina basica della mielina, uno dei principali bersagli contro cui è diretta la risposta immunitaria alla base della SM. Il farmaco avrebbe quindi un'azione di tipo competitivo di falso bersaglio verso le strutture endogene del sistema immunitario.

I meccanismi per mezzo dei quali il glatiramer acetato agisce nei pazienti affetti da SM non sono stati ancora del tutto chiariti. Studi pre-clinici e su pazienti affetti da SM indicano che, in seguito alla sua somministrazione, vengono indotti e attivati alla periferia linfociti T *suppressor* specifici del glatiramer acetato.

Un totale di 269 pazienti è stato trattato con glatiramer acetato in tre studi controllati. Il primo era uno studio della durata di due anni eseguito in 50 pazienti affetti da SMRR con almeno due esacerbazioni nel precedente periodo di due anni. Il secondo studio utilizzava i medesimi criteri di inclusione e comprendeva 251 pazienti trattati per un massimo di 35 mesi. Il terzo studio, della durata di nove mesi, comprendeva 239 pazienti con i precedenti criteri di inclusione in aggiunta ad almeno una lesione captante gadolinio evidenziata alla RM.

Negli studi clinici la somministrazione di glatiramer ha significativamente ridotto la frequenza di ricadute di circa il 30% e diminuito il numero di lesioni visibili alla Risonanza Magnetica.

Fingolimod

Fingolimod, primo trattamento orale approvato per la SMRR, è il capostipite dei modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR).

Fingolimod fosfato, metabolita attivo del fingolimod, agisce come antagonista funzionale dei recettori S1P espressi sui linfociti. Viene perciò inibita la capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi e ridotto il *trafficking* degli stessi verso il SNC, dove sono coinvolti nell'infiammazione a carico dei nervi e nel danno tissutale.

Sono stati effettuati due studi principali su pazienti affetti da SM utilizzando due dosi di fingolimod (0,5 mg e 1,25 mg). Nel primo studio condotto su 1.272 pazienti affetti da SMRR, della durata di due anni, fingolimod è stato paragonato a placebo. Il secondo studio ha coinvolto 1.292 pazienti e fingolimod è stato comparato con interferone beta per un anno.

Fingolimod è risultato più efficace del placebo e dell'IFN beta nella riduzione del numero di recidive annuali. Nel primo studio il numero di recidive per anno tra i pazienti trattati con fingolimod è stato circa il 50% rispetto a quello riscontrato nei pazienti trattati con placebo. Anche nel secondo studio il numero di recidive tra i pazienti trattati con fingolimod è stato circa la metà rispetto a quello riscontrato nei pazienti trattati con IFN beta.

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.

Per quanto riguarda il principio attivo fingolimod, AIFA monitora l'appropriatezza prescrittiva tramite il Registro farmaco specifico come riportato nella Determinazione AIFA dell' 8 novembre 2011.

Le schede elaborate riportano i criteri di eleggibilità secondo le indicazioni terapeutiche approvate dall'Agenzia Europea per i Medicinali e da AIFA. I centri autorizzati secondo la nota 65 possono accedere alla prescrivibilità dei trattamenti solo tramite la compilazione delle schede web-based di monitoraggio AIFA.

Bibliografia

1. 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.
2. Polman CH, *et al.*, Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 5: 840-6.
3. Polman CH, *et al.*, Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302
4. Hafler DA. *Multiple sclerosis J. Clin. Invest* 2004; 113: 788-794.
5. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43:655.
6. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995; 45:1277.
7. 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.
8. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4; Long-term efficacy of interferon-beta 1a in a relapsing MS. *Neurology* 2001;56: 1628-36.
9. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352:1498.
10. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, *et al.*, Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39:285.
11. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, *et al.* Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67:944
12. Filippini G, *et al.*, Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545-552.
13. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, *et al.*, Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-

blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45:1268.

14. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, *et al.*, Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1998; 50:701.
15. 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.
16. Ge Y, *et al.*, Glatiramer acetate treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000;54: 813-817.
17. Steinman L. Immune therapy for autoimmune disease. *Science* 2004; 305: 212-216
18. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, *et al.*, A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:387.
19. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, *et al.*, Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:402.
20. Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366(4): 339-47. Review.
21. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto IFN beta 1a
22. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto IFN beta 1b
23. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Glatiramer
24. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Fingolimod
25. Registri AIFA: <http://aifa-neuro.agenziafarmaco.it/>