

GAZZETTA UFFICIALE N.194 DEL 21 AGOSTO 2012
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
DETERMINAZIONE 7 Agosto 2012
Aggiornamento alla nota Aifa 2006-2007 per l'uso appropriato dei
farmaci (NOTA 65)

(in vigore dal 22 agosto 2012)

Allegato 1

Nota 65

Farmaci per la sclerosi multipla:

Glatiramer acetato
Interferone Beta-1a
Interferone Beta-1b
Fingolimod cloridrato

La prescrizione e la dispensazione a carico del SSN, da parte di Centri specializzati, Universitari e delle Aziende Sanitarie, secondo modalita' adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, e' limitata alle seguenti condizioni:

Per i pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente (SMRR) e punteggio di invalidita' da 1 a 5,5 all'EDSS di Kurtzke (Kurtzke Expanded Disability Status Scale):

Glatiramer acetato
Interferone Beta-1a ricombinante
Interferone Beta-1b ricombinante

Per i pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) e punteggio di invalidita' da 3 a 6,5 all'EDSS di Kurtzke e almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei 2 anni precedenti:

Interferone Beta-1b ricombinante

Per i pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente (SMRR) ad elevata attivita' 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 puo' anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi

oppure

Per i pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente (SMRR) grave ad evoluzione rapida, definita da due o piu' recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o piu' lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata:

Fingolimod

Background

La Sclerosi multipla (SM) e' 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 piu' comuni che causa disabilita' nei giovani adulti.

Caratteristica fondamentale della malattia e' l'elevata variabilita' focale, temporale e spaziale con cui si manifesta. A causa di questa variabilita', nella gestione dei pazienti affetti da SM, risulta molto importante una accurata valutazione dello stato

Determinazione AIFA del 07 Agosto 2012 (Livello 2)
file:///C:/documenti/nn54811.htm[21/08/2012 19.35.47]

clinico per identificare l'eventuale presenza di una riacutizzazione e per valutare la progressione di malattia.

La SM nella sua forma piu' 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 disabilita'.

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 proprieta' 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 e' 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: e' risultato piu' 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 e' 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 e' osservato un prolungamento significativo del tempo alla progressione della disabilita' (riduzione del rischio del 31%) e del tempo alla dipendenza da sedia a rotelle (39%). Nel secondo studio non si e' osservato alcun prolungamento del periodo fino alla progressione della disabilita'.

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

Interferone beta-1a

IFN beta-1a (in formulazione i.m.) e' 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 e' 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 disabilita' entro la fine dei due anni.

IFN beta-1a (formulazione s.c.) e' 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 e' stato successivamente esteso a quattro anni.

IFN beta-1a e' risultato piu' efficace del placebo nel ridurre il numero di recidive da SMRR che a due anni e' 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 e' un polimero aminoacidico sintetico contenete quattro aminoacidi che si ritrovano nella sequenza della proteina basica della mielina, uno dei principali bersagli contro cui e' 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 e' 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, e' 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.

Determinazione AIFA del 07 Agosto 2012 (Livello 2)

<file:///C:/documenti/nn54811.htm>[21/08/2012 19.35.47]

Viene percio' inibita la capacita' 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 e' stato paragonato a placebo. Il secondo studio ha coinvolto 1.292 pazienti e fingolimod e' stato comparato con interferone beta per un anno.

Fingolimod e' risultato piu' 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 e' 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 e' stato circa la meta' rispetto a quello riscontrato nei pazienti trattati con IFN beta.

Particolari avvertenze

L'opportunita' di monitorare la prescrizione e la dispensazione (sempre riservata ai centri autorizzati), attraverso schede ad hoc opportunamente adattate per forma autorizzati), attraverso schede ad hoc opportunamente adattate per forma clinica di sclerosi multipla e per tipo di farmaco, sara' 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 eleggibilita' secondo le indicazioni terapeutiche approvate dall'Agenzia Europea per i Medicinali e da AIFA. I centri autorizzati secondo la nota 65 possono accedere alla prescrivibilita' dei trattamenti solo tramite la compilazione delle schede web based di monitoraggio AIFA.

Bibliografia