

Nota 65

Farmaci per la Sclerosi Multipla

**Referente Aziendale DPC
Dott.ssa Marianna Balestrieri**

**Direttore Dipartimento
Farmaceutico
Dr. Mariano Fusco**



Sclerosi Multipla

- ▶ **Malattia che colpisce il Sistema Nervoso Centrale caratterizzata da un processo infiammatorio, demielinizzazione, gliosi e degenerazione assonale. Si tratta 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.**
- ▶ **La SM può variabilmente colpire qualsiasi sistema funzionale neurologico determinando segni e sintomi neurologici variabili, per tipologia, modalità di esordio e per la loro evoluzione temporale.**
- ▶ **La diagnosi di Sclerosi Multipla si basa sulla dimostrazione della presenza di lesioni demielinizzanti del Sistema Nervoso Centrale.**

I NUMERI DELLA SCLEROSI MULTIPLA

2:1 Rapporto tra donne e uomini con SM

57 MILA casi tra i 20-40anni

3.400 Nuovi casi l'anno

114 MILA Le persone con SM in Italia

10/11 MILA Hanno meno di 12 anni

PRIMA CAUSA Di disabilità tra i giovani dopo gli incidenti stradali

Terapie attualmente disponibili per la sclerosi multipla: note introduttive e overview

A seconda del principio attivo considerato, come illustrato nella tabella sottostante, le modalità di prescrizione e dispensazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sono diverse. Alcuni principi attivi sono soggetti alla nota 65, altri a registri di monitoraggio AIFA, altri ancora sono approvati per un utilizzo fuori indicazione (OFF-LABEL) “per uso consolidato” (L. 648/96).

NOTA 65	<i>glatiramer acetato</i>
	<i>interferone beta-1a ricombinante</i>
	<i>interferone beta -1b ricombinante</i>
	<i>teriflunomide</i>
	<i>dimetilfumarato</i>
	<i>peginterferone beta-1a</i>
REGISTRO AIFA	fingolimod
	alemtuzumab
	natalizumab
	daclizumab
FARMACI APPROVATI “PER USO CONSOLIDATO”(L.648/96)	azatioprina ciclofosfamide
ALTRE TERAPIE RIMBORSATE	mitoxantrone

Terapie di prima linea

I farmaci vengono distinti in farmaci di prima linea, la cui prescrizione è regolamentata dalla nota AIFA 65, e farmaci di seconda linea. La determinazione AIFA pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2016, che ha modificato la nota 65 di cui alla determinazione dell'8 novembre 2011, ha stabilito che 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:

1) per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (RRMS) definita secondo i criteri di Mc Donald rivisti nel 2017 per la diagnosi di sclerosimultipla (Thompson 2018). Per tale setting di pazienti sono resi rimborsabili i seguenti principi attivi:

- glatiramer acetato
- interferone beta-1a ricombinante
- interferone beta -1b ricombinante
- teriflunomide
- dimetilfumarato
- peginterferone beta-1a

2) per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva evidenziata da recidive sono rese rimborsabili le sole specialità medicinali contenenti

- interferone beta-1b ricombinante.

N.B. Per i casi di sindrome clinicamente isolata, in assenza di evidenze di disseminazione spaziale e temporale secondo quanto previsto dai criteri di Mc Donald del 2010 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.

Modifica alla Nota 65 - Determina AIFA n° 354/2018 (G.U. n° 56 del 8 marzo 2018)

Farmaco	Principio attivo	Classe	Ricetta	Posologia	Conservazione
Aubagio 28cpr Riv 14mg	Teriflunomide	A - PHT	RR	1cpr/die	Non superare i +25 gradi
Avonex im 4 sir/pen 30mcg/0,5ml+4ag	Interferone beta 1a	A - PHT	RR	30mcg/sett	+2 a +8 gradi
Betaferon 15fl sc 0,25mg/ml+15	Interferone beta 1b	A - PHT	RR	250mcg a giorni alterni	Non superare i +25 gradi
Copaxone 12sir sc 40mg/ml 28sir sc 20mg/ml	Glatiramer acetato	A - PHT	RR	3sir/sett ogni 48h 1sir/die	Da +2 a +8 e al riparo dalla luce

Modifica alla Nota 65 - Determina AIFA n° 354/2018 (G.U. n° 56 del 8 marzo 2018)

Farmaco	Principio attivo	Classe	Ricetta	Posologia	Conservazione
Extavia Sc 15fl 250mcg/ml+15	Interferone beta 1b	A - PHT	RR	250mcg a giorni alterni	Non superare i +25 gradi
Plegridy Sc 2pen/sir 125mcg 0,5ml Sc Pen 63mcg+ pen/sir 94mcg	Interferone beta 1a pegilato	A - PHT	RR	125mcg/2sett I dose 63mcg (Giorno 0) II dose 94mcg (Giorno 14) Poi 125mcg/2sett	+2 a +8 gradi

Modifica alla Nota 65 - Determina AIFA n° 354/2018 (G.U. n° 56 del 8 marzo 2018)

Farmaco	Principio attivo	Classe	Ricetta	Posologia	Conservazione
Rebif Sc 12pen/sir 12000000ui 44mcg	Interferone beta 1a	A - PHT	RR	Inizio 8,8 mcg poi aumentare il dosaggio in 4 sett	+2 a +8 al riparo dalla luce
12pen/sir 6000000ui 22mcg					
4cart 22mcg/0,5ml				44mcg/3 volte a sett	
4cart 44mcg/0,5ml					
6pen 8,8mcg+ 6pen 22mcg				Inizio 8,8 mcg poi aumentare il dosaggio in 4 sett	

Modifica alla Nota 65 - Determina AIFA n° 354/2018 (G.U. n° 56 del 8 marzo 2018)

Farmaco	Principio attivo	Classe	Ricetta	Posologia	Conservazione
Tecfidera 14cps 120mg 56cps 240mg	Dimetilfumarato	A - PHT	RRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti	Inizio 120mg/2volte die dopo 7 gg a 240 mg 2volte die. - assunto con il cibo	Non superare i +30 gradi

Riepilogando

Terapie di prima linea

Principio attivo	Dosaggi disponibili	Dosaggio a regime
Interferone beta 1a	44 mcg	44 mcg s.c. tre volte alla settimana
	22mcg	22 mcg s.c. tre volte alla settimana
	30 mcg	30 mcg i.m. una volta alla settimana
Peginterferone beta-1a	63 mcg; 94 mcg; 125 mcg	125 mcg s.c. una volta ogni due settimane
Interferone beta 1b	250 mcg/ml	250 mcg/ml s.c. a giorni alterni
Glatiramer Acetato	20 mg	20 mg 1 fl s.c. die
	40 mg	40 mg 1 fl s.c. tre volte alla settimana
Glatiramer Acetato generico/ equivalente	20 mg	20 mg 1 fl s.c. die
Teriflunomide	14 mg	14 mg 1 cpr die
Dimetilfumarato	120 mg; 240mg	240 mg 1cpr due volte al giorno

Vantaggi e svantaggi delle terapie di prima linea

Farmaco	Vantaggi	Svantaggi
Interferone beta 1 a sc 44mcg	Rapidità d'azione Profilo di efficacia Dati di sicurezza a lungo termine	Via di somministrazione iniettiva Sindrome simil influenzale plurisettimanale Immunogenicità Induzione di autoimmunità Reazioni in sede di iniezione Peggioramento spasticità e sdr depressive Utilizzo del device
Interferone beta 1 a sc 22mcg	Possibilità di utilizzo anche in pazienti con BMI basso Dati di sicurezza	Via di somministrazione iniettiva Sindrome simil influenzale plurisettimanale Immunogenicità Induzione di autoimmunità Reazioni in sede di iniezione Peggioramento spasticità e sdr depressive Utilizzo del device

Vantaggi e svantaggi delle terapie di prima linea

Farmaco	Vantaggi	Svantaggi
Interferone beta 1a im 30 mcg	Somministrazione monosettimanale Dati di sicurezza Bassa immunogenicità	Via di somministrazione iniettiva Sindrome simil influenzale Peggioramento sdr depressive Induzione di autoimmunità
Interferone beta 1a sc 125 mcg	Somministrazione bi-mensile Non descritta immunogenicità	Via di somministrazione iniettiva Sindrome simil influenzale Peggioramento sdr depressive Induzione di autoimmunità
Interferone beta 1b sc	Unico indicato in forme SP Dati di sicurezza	Via di somministrazione iniettiva Sindrome simil influenzale plurisettimanale Peggioramento spasticità e sdr depressive Immunogenicità Induzione di autoimmunità Reazioni in sede di iniezione Utilizzo del device Necessità di ricostituzione del farmaco

Vantaggi e svantaggi delle terapie di prima linea

Farmaco	Vantaggi	Svantaggi
Glatiramer acetato e generico/equivalente	Scarsi effetti collaterali Dati di sicurezza Possibilità di assunzione anche in comorbidità Controlli ematochimici poco frequenti Assenza di immunogenicità Non controindicato in gravidanza	Via di somministrazione iniettiva Reazioni in sede di iniezione Utilizzo del device
Teriflunomide	Somministrazione orale Profilo di efficacia Buona tollerabilità	Teratogenicità Persistenza nei tessuti fino a 48 mesi dopo la sospensione Controlli ematochimici molto frequenti Maggiore suscettibilità ad infezioni Rarefazione dei capelli Disturbi gastrointestinali Possibile induzione di ipertensione arteriosa
Dimetilfumarato	Profilo di efficacia Somministrazione orale	Frequenti disturbi gastrointestinali Flushing cutaneo Descritti casi di PML Rischio linfopenia

Interferone Beta 1a e 1b

Gli interferoni (IFN) sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immuno-modulatorie, antivirali e antiproliferative. L'IFN beta-1a condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno; viene prodotto in cellule di mammifero ed è quindi glicosilato come la proteina naturale. L'interferone beta-1b viene prodotto tramite tecniche di DNA ricombinante su E.coli, non è glicosilato e presenta una sostituzione aminoacidica rispetto alla molecola umana (serina al posto di cistina in posizione 17). Il più recente, interferone beta 1a sc 125 mcg, deriva dalla peghilazione dell'interferone beta-1a, ovvero dall'aggiunta di una molecola di polietilenglicole al fine di aumentarne l'emivita. I meccanismi d'azione degli interferoni non sono ancora del tutto noti, ma si ritiene che essi inibiscano l'attivazione di linfociti T, riducano la produzione di citochine pro-infiammatorie, riducano la permeabilità della barriera emato-encefalica e limitino la migrazione dei linfociti T nel SNC. Nel 1993 l'IFN beta somministrato sottocute è stato il primo farmaco approvato per il trattamento della sclerosi multipla relapsing-remitting.

Interferone Beta 1a e 1b

I farmaci a base di interferone beta differiscono per dose e modalità di somministrazione. Si distinguono in IFN beta 1a (somministrabili per via sottocutanea con frequenza trisettimanale o una volta ogni due settimane nella formulazione peghilata o per via intramuscolare in monosomministrazione settimanale) ed IFN beta 1b (somministrabile per via sottocutanea a giorni alterni). Gli studi registrativi delle varie formulazioni di interferoni hanno dimostrato che questi farmaci riducono in modo significativo il tasso annuale di ricadute rispetto al placebo, in percentuali variabili dal 29 al 36% circa. Gli interferoni, confrontati con placebo, agiscono anche riducendo l'attività di malattia alla risonanza magnetica.

Interferone Beta 1a e 1b

Anche i pazienti che hanno presentato un singolo episodio clinico traggono beneficio dalla terapia con interferone: si osserva un significativo ritardo del secondo episodio clinico nei soggetti trattati. Nei soggetti con SM secondariamente progressiva le prove di efficacia della terapia con interferone sono meno forti: solo l'IFN beta 1b, e non in tutti gli studi eseguiti, sembra avere una certa azione protettiva nei pazienti in fase progressiva, peraltro correlata con la presenza residua di attività di malattia dimostrata alla risonanza.

Tra gli effetti collaterali degli interferoni il più frequente è la sindrome simil-influenzale, ovvero un insieme di disturbi che comprende febbre, artromialgie, cefalea ed astenia, che si sviluppa poco dopo la somministrazione del farmaco. Essa è molto frequente all'inizio della terapia, interessando fino al 70% dei pazienti e tende poi a diminuire dopo i primi sei mesi di trattamento. Piuttosto comuni, in particolare con gli interferoni iniettati sottocute, sono anche le reazioni nel sito di iniezione (eritema, noduli, più raramente lipoatrofia e necrosi cutanea).

Interferone Beta 1a e 1b

Durante il trattamento è importante monitorare regolarmente alcuni parametri ematochimici in quanto gli interferoni possono essere causa di leucopenia, anemia, piastrinopenia, possono provocare rialzo delle transaminasi (in genere lieve e transitorio, ma è possibile un rialzo di ALT > 5x fino nel 5% dei casi, oltre a rari casi di epatite acuta con insufficienza epatica) e possono indurre disfunzioni tiroidee o aggravare distiroidismi già esistenti. È noto poi che gli interferoni favoriscano un'augmentata produzione di auto-anticorpi, come ad es. anticorpi anti-tiroide e anti-nucleo, e raramente sono causa di LES iatrogeno.

Interferone Beta 1a e 1b

L'immunogenicità degli interferoni si può manifestare anche con la formazione di anticorpi neutralizzanti la molecola stessa (NAb): si ritiene che l'IFN beta 1a induca una percentuale di NAb nell'ordine del 16-17% se somministrato sottocute e <5% se somministrato intramuscolo vs un 38-40% indotto dall'IFN beta 1b. È segnalata cross-reazione tra formulazioni di IFN beta.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Sono state elaborate delle linee guida internazionali per il monitoraggio dei NAb e per i comportamenti clinici da attuare.

Da ricordare poi che gli interferoni possono determinare un incremento della spasticità e vanno usati con cautela nei pazienti con depressione o ideazione suicide per il possibile effetto negativo sull'umore.

Glatiramer Acetato e Glatiramer Acetato generico/equivalente

Il Glatiramer Acetato (GA) è un farmaco immunomodulante, analogo sintetico della Proteina Basica della Mielina (MBP). I meccanismi d'azione del GA sono principalmente rappresentati da: modulazione della risposta immuno-infiammatoria; effetti neuroprotettivi. Il legame competitivo del GA al complesso maggiore di istocompatibilità di cellule presentanti l'antigene che riconoscono la MBP impedisce la presentazione di quest'ultima a linfociti T specifici (CD4 e CD8), bloccandone così la proliferazione. Inoltre, il GA induce, nei linfociti T CD4 o helper (Th), uno shift da un pattern di secrezione citochinica di tipo Th 1 (proinfiammatoria) ad uno di tipo Th 2 (antinfiammatoria). È stata registrata inoltre un'induzione di linfociti T regolatori (associati a remissione di malattia) e ad una soppressione di linfociti Th17 (associati a esacerbazione di malattia). Durante il trattamento con GA sono stati inoltre rilevati aumentati livelli di Fattore Neurotrofico cervello-derivato (BDNF), stimolazione di rimielinizzazione e neurogenesi.

Glatiramer Acetato e Glatiramer Acetato generico/equivalente

Il farmaco è prodotto in siringhe preriempite di 1 mL di soluzione contenente 20 mg di GA. La posologia raccomandata negli adulti è di 20 mg di GA (una siringa preriempita) somministrato per via sottocutanea una volta al giorno. Deve essere scelta ogni giorno una diversa sede per l'iniezione, in modo da ridurre le possibilità di un'eventuale irritazione/dolore nella sede dell'iniezione. Le sedi di auto-iniezione comprendono: addome, braccia, anche e cosce. Recentemente è stata approvata una formulazione ad alta concentrazione di GA da 40 mg/mL somministrata tre volte a settimana, con le medesime indicazioni terapeutiche della formulazione da 20 mg/mL. In uno studio di fase III randomizzato con placebo (GALA), il GA da 40 mg/dL, somministrato trisettimanalmente in pazienti con RRSM, ha dimostrato una riduzione del tasso annuale di ricadute significativamente maggiore rispetto al placebo e simile a quella della formulazione giornaliera da 20 mg/dL; inoltre, un ulteriore studio (GLACIER) ha dimostrato che il regime trisettimanale riduce il rischio di reazioni sul sito di iniezione del 50%, associandosi a maggiore compliance dei pazienti rispetto al regime giornaliero. Entro alcuni minuti dopo l'iniezione del farmaco può verificarsi una reazione associata ad almeno uno dei seguenti sintomi: vampate di calore, dolore toracico, dispnea, palpitazioni o tachicardia. La maggior parte di questi sintomi è di breve durata e si risolve spontaneamente senza lasciare alcuna conseguenza. Se si manifesta un evento avverso grave, il paziente deve sospendere immediatamente il trattamento.

È necessaria cautela quando si somministra GA a pazienti con disturbi cardiaci pre-esistenti, seguendo questi pazienti regolarmente durante il trattamento.

Glatiramer Acetato e Glatiramer Acetato generico/equivalente

In tutti gli studi clinici le reazioni avverse osservate più frequentemente sono state reazioni nella sede dell'iniezione, fra le quali le più comuni sono risultate: eritema, dolore, presenza di masse, prurito, edema, infiammazione e ipersensibilità. Raramente sono state segnalate: convulsioni, reazioni anafilattoidi o allergiche o di ipersensibilità (es. broncospasmo, anafilassi od orticaria). Se le reazioni sono gravi, bisogna istituire un trattamento appropriato e sospendere il GA. Anticorpi reattivi contro il GA sono stati riconosciuti nel siero di pazienti durante il trattamento cronico giornaliero, tuttavia non vi sono prove che questi anticorpi reattivi influenzino l'efficacia clinica del farmaco. È stato osservato che il GA ha la possibilità di alterare la distribuzione di sostanze legate alle proteine plasmatiche, pertanto deve essere accuratamente monitorato l'impiego concomitante di farmaci che abbiano un importante legame alle proteine plasmatiche (es. antiepilettici). Il farmaco non è controindicato durante la gravidanza. Sebbene non vi siano prove di un deposito di immunocomplessi legati a GA a livello renale glomerulare nei pazienti, non si può escludere tale possibilità; pertanto in pazienti con alterazione della funzione renale, quest'ultima deve essere monitorata durante il trattamento.

- ▶ Il GA generico/equivalente è attualmente disponibile esclusivamente nella formulazione 20 mg a somministrazione sottocutanea quotidiana.

Teriflunomide

La teriflunomide è un farmaco immunosoppressore che agisce inibendo in modo selettivo e reversibile l'enzima mitocondriale diidrorotato deidrogenasi, necessario per la sintesi de novo della pirimidina. Di conseguenza la teriflunomide riduce la proliferazione delle cellule in divisione. E' stato testato nella SM con l'obiettivo di ridurre la proliferazione dei linfociti attivati, senza provocare un marcato effetto citolitico e linfopenizzante. L'efficacia di teriflunomide è stata valutata in diversi studi ai quali hanno partecipato oltre 5.000 pazienti adulti con SM recidivante-remittente. Il farmaco è prodotto in compresse da 14 mg, da assumere una volta al giorno. Una volta avviato il trattamento è necessario monitorare la pressione arteriosa e programmare un monitoraggio di emocromo completo con formula leucocitaria ogni due mesi e della funzionalità epatica ogni due settimane nei primi sei mesi e successivamente ogni due mesi. Il meccanismo di azione del farmaco non espone il paziente ad un elevato rischio di infezioni. Possibili infezioni latenti devono comunque essere ricercate ed eventualmente trattate prima dell'inizio della terapia (es. TBC). Come per tutte le terapie immunosoppressive, molta attenzione deve essere posta ad una linfopenia severa e persistente.

Teriflunomide

E' un farmaco potenzialmente teratogeno pertanto e fortemente controindicato un concepimento durante l'assunzione della terapia. Gli effetti collaterali piu comuni sono rappresentati da alopecia (lieve e reversibile) e eventi gastrointestinali.

Le caratteristiche farmacocinetiche della molecola, determina il fatto che può rimanere nei tessuti fino a 2 anni dalla sospensione del trattamento, pertanto, impongono l'esecuzione di una procedura di rapida eliminazione in caso di tossicità iatrogena, gravidanza, passaggio ad altre terapie.

L'eliminazione rapida viene effettuata attraverso due modalita:

- colestiramina 4-8 gr 3 volte al di per 11 giorni
- carbone attivo 50 gr 2 volte al di per 11 giorni.

Nel caso in cui si programmi una gravidanza, e necessario verificare che la concentrazione ematica del farmaco sia inferiore a 0.02mg/l.

Dimetilfumarato

Il dimetilfumarato è un farmaco immunomodulante che esercita i suoi effetti terapeutici sulla SM principalmente attraverso l'attivazione della via di trascrizione del fattore nucleare Nrf2 (fattore nucleare 2 eritroide 2-correlato). È stato dimostrato che nei pazienti con SM il dimetilfumarato provoca la sovraregolazione dei geni antiossidanti Nrf2 dipendenti, con conseguenti proprietà antiinfiammatorie e immunomodulatorie, che portano ad una sottoregolazione dei profili delle citochine pro-infiammatorie favorendo la produzione di citochine anti-infiammatorie.

La sua efficacia e sicurezza clinica derivano dai risultati di due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo della durata di 2 anni

Dimetilfumarato

La dose terapeutica è di 1 capsula da 240 mg da assumere 2 volte al giorno con abbondante cibo. È necessaria una titolazione, partendo da 120 mg 2 volte al giorno al fine di ridurre gli effetti collaterali. Gli effetti collaterali principali (> 10%) sono rappresentati dal rossore (flushing) al volto e torace e dagli eventi gastrointestinali (nausea, diarrea, dolore addominale). Tali effetti tendono ad insorgere all'inizio della terapia (soprattutto durante il primo mese) per poi ridursi di frequenza ed intensità. Durante il trattamento con Dimetilfumarato la conta linfocitaria media è diminuita del 30% circa rispetto al valore basale ad un anno, rimanendo nella maggior parte dei casi entro i limiti di normalità. All'inizio del trattamento è necessario controllare emocromo completo con formula leucocitaria, funzionalità epatica e renale con monitoraggio di tali parametri ogni 3 mesi.

È descritta la possibilità di sviluppo di una linfopenia persistente con conseguente possibile rischio di PML.

Modifica alla Nota 65 - Determina AIFA n° 354/2018 (G.U. n° 56 del 8 marzo 2018)

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. (Determina n. 354/2018).

Modifica alla Nota 65 - Determina AIFA n° 354/2018 (G.U. n° 56 del 8 marzo 2018)

Determina:

Art. 1.

L'allegato 1, che costituisce parte integrante e sostanziale della presente determinazione, sostituisce il testo della nota 65 di cui alla determinazione del 26 febbraio 2016 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* -

n. 65 del 18 marzo 2016.

<<La determinazione AIFA pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2016, che ha modificato la nota 65 di cui alla determinazione dell'8 novembre 2011, ha stabilito che 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:

1) per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (RRMS) definita secondo i criteri di Mc Donald rivisti nel 2017 per la diagnosi di sclerosimultipla (Thompson 2018). Per tale setting di pazienti sono resi rimborsabili i seguenti principi attivi:

-glatiramer acetato

-interferone beta-1a ricombinante

-interferone beta -1b ricombinante

-teriflunomide

-dimetilfumarato

-peginterferone beta-1a

2) per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva evidenziata da recidive sono rese rimborsabili le sole specialità medicinali contenenti

- interferone beta-1b ricombinante.

N.B. Per i casi di sindrome clinicamente isolata, in assenza di evidenze di disseminazione spaziale e temporale secondo quanto previsto dai criteri di Mc Donald del 2010 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.>>

Dal 1 Giugno 2018

LA REPUBBLICA ITALIANA

serie generale - n. 30

Art. 2.

Condizioni e modalità di impiego

A tutte le specialità medicinali inserite in nota:

AUBAGIO:

confezione con A.I.C. n. 042921027;
confezione con A.I.C. n. 042921039;

AVONEX:

confezione con A.I.C. n. 033283033;
confezione con A.I.C. n. 033283045;

BETAFERON:

confezione con A.I.C. n. 032166023;
confezione con A.I.C. n. 032166047;

COPAXONE:

confezione con A.I.C. n. 035418021;
confezione con A.I.C. n. 035418060;

COPEMYL - confezione con A.I.C. n. 043860028;

EXTAVIA:

confezione con A.I.C. n. 038545012;
confezione con A.I.C. n. 038545024;
confezione con A.I.C. n. 038545075;

PLEGRIDY:

confezione con A.I.C. n. 043527011;
confezione con A.I.C. n. 043527023;
confezione con A.I.C. n. 043527035;
confezione con A.I.C. n. 043527050;

REBIF:

confezione con A.I.C. n. 034091037;
confezione con A.I.C. n. 034091064;
confezione con A.I.C. n. 034091076;
confezione con A.I.C. n. 034091088;
confezione con A.I.C. n. 034091102;
confezione con A.I.C. n. 034091138;
confezione con A.I.C. n. 034091165;
confezione con A.I.C. n. 034091177;

TECFIDERA:

confezione con A.I.C. n. 043217013;
confezione con A.I.C. n. 043217025,

A tutte le specialità medicinali inserite in nota AIFA 65 si applica quanto previsto dall'allegato 2 («PHT - Prontuario della distribuzione diretta, per la presa in carico e la continuità assistenziale H (ospedale) - T (territorio)») e successive modifiche, alla determinazione 29 ottobre 2004 - PHT Prontuario della distribuzione diretta, pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004.

Accordo DPC

la Regione Campania con nota Prot. 2018.0301866 dell'11/05/18
dispone

che i farmaci con **Nota AIFA 65** verranno distribuiti mediante il canale DPC, a partire dal 1 Giugno 2018, ad eccezione dei farmaci sottoposti a Monitoraggio Intensivo AIFA .

I pazienti che si recheranno alle farmacie distrettuali dell'Asl Na2Nord, insieme alla fornitura della terapia saranno edotti per le successive forniture secondo il canale distributivo DPC.

Buon Lavoro