

**REGIONE CALABRIA**  
**Giunta Regionale**  
**Dipartimento Tutela della Salute e**  
**Politiche Sanitarie**

Proposta di D.C.A. n. 167 del 18.10.2017  
Registro proposte del Dipartimento Tutela della Salute

**DECRETO DEL COMMISSARIO AD ACTA**

(per l'attuazione del vigente Piano di rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 30 dicembre 2009, n. 191, nominato con Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 12.3.2015)

DCA n. 140 del 19/10/2017

**OGGETTO: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la Sclerosi Multipla.**  
**P. O. 2016-2018 Punto 2.1.4.8 "PDTA Sclerosi Multipla"**

1330

Il R.U.P. del Settore n. 11  
Dot. Sergio Petralia

Il Dirigente Generale  
Dot. Bruno Zito



*Presidenza del Consiglio dei Ministri*

DCA n. 140 del 19/10/2017

**OGGETTO: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la Sclerosi Multipla.  
P. O. 2016-2018 Punto 2.1.4.8 "PDTA Sclerosi Multipla"**

#### **IL COMMISSARIO AD ACTA**

(per l'attuazione del vigente Piano di rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191, nominato con Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 12.3.2015)

**VISTO** l'articolo 120 della Costituzione;

**VISTO** l'articolo 8, comma 1, della legge 5 Giugno 2003, n.131;

**VISTO** l'articolo 4, commi 1 e 2, del decreto legge 1° Ottobre 2007, n. 159, convertito con modificazioni dalla legge 29 Novembre 2007, n. 222;

**VISTO** l'Accordo sul Piano di rientro della Regione Calabria, firmato tra il Ministro della salute, il Ministro dell'Economia e delle finanze e il Presidente *pro tempore* della regione in data 17 dicembre 2009, poi recepito con DGR N. 97 del 12 febbraio 2010;

**RICHIAMATA** la Deliberazione del 30 Luglio 2010, con la quale, su proposta del Ministro dell'economia e delle finanze, di concerto con il Ministro della salute, sentito il Ministro per i rapporti con le regioni, il Presidente *pro tempore* della Giunta della Regione Calabria è stato nominato Commissario *ad acta* per la realizzazione del Piano di rientro dai disavanzi del Servizio sanitario di detta Regione e sono stati contestualmente indicati gli interventi prioritari da realizzare;

**RILEVATO** che il sopra citato articolo 4, comma 2, del decreto legge n. 159/2007, al fine di assicurare la puntuale attuazione del Piano di rientro, attribuisce al Consiglio dei Ministri – su proposta del Ministro dell'economia e delle finanze, di concerto con il Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali, sentito il Ministro per i rapporti con le regioni - la facoltà di nominare, anche dopo l'inizio della gestione commissariale, uno o più sub commissari di qualificate e comprovate professionalità ed esperienza in materia di gestione sanitaria, con il compito di affiancare il Commissario *ad acta* nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale;

**VISTO** l'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191, il quale dispone che per le regioni già sottoposte ai piani di rientro e già commissariate alla data di entrata in vigore della predetta legge restano fermi l'assetto della gestione commissariale previgente per la prosecuzione del piano di rientro, secondo programmi operativi, coerenti con gli obiettivi finanziari programmati, predisposti dal Commissario *ad acta*, nonché le relative azioni di supporto contabile e gestionale;

**VISTI** gli esiti delle riunioni di verifica dell'attuazione del Piano di rientro, da ultimo della riunione del 26 luglio e del 23 novembre 2016 con particolare riferimento all'adozione dei Programmi operativi 2016-2018;

**VISTO** il DCA n. 119 del 4/11/2016 con il quale è stato approvato il Programma Operativo 2016-2018, predisposto ai sensi dell'art. 2, comma 88, della L. 23 dicembre 2009, n. 191 e s.m.i.;

**VISTO** il Patto per la salute 2014-2016 di cui all'Intesa Stato-Regioni del 10 luglio 2014 (Rep. n. 82/CSR) ed, in particolare l'articolo 12 di detta Intesa;

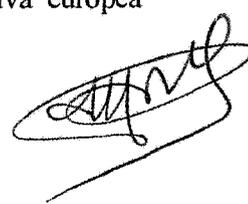
**VISTA** la legge 23 dicembre 2014, n. 190 recante “ *Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato* “ ( Legge di Stabilità 2015) e s.m.i;

**VISTA** la nota prot. n.298/UCL397 del 20 marzo 2015 con la quale il Ministero dell’Economia e delle Finanze ha trasmesso alla Regione Calabria la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 12.3.2015 con la quale è stato nominato l’Ing. Massimo Scura quale Commissario ad acta per l’attuazione del vigente Piano di rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all’articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191, e successive modificazioni;

**VISTA** la medesima Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 12.3.2015 con la quale è stato nominato il Dott. Andrea Urbani *sub* Commissario unico nell’attuazione del Piano di Rientro dai disavanzi del SSR della regione Calabria con il compito di affiancare il Commissario *ad acta* nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell’incarico commissariale;

**RILEVATO** che con la anzidetta Deliberazione è stato assegnato al Commissario *ad acta* per l’attuazione del Piano di rientro l’incarico prioritario di adottare e ed attuare i Programmi operativi e gli interventi necessari a garantire, in maniera uniforme sul territorio regionale, l’erogazione dei livelli essenziali di assistenza in condizioni di efficienza, appropriatezza, sicurezza e qualità, nei termini indicati dai Tavoli tecnici di verifica, nell’ambito della cornice normativa vigente, con particolare riferimento alle seguenti azioni ed interventi prioritari:

- 1) adozione del provvedimento di riassetto della rete ospedaliera, coerentemente con il Regolamento sugli standard ospedalieri di cui all’Intesa Stato-Regioni del 5 agosto 2014 e con i pareri resi dai Ministeri affiancanti, nonché con le indicazioni formulate dai Tavoli tecnici di verifica;
- 2) monitoraggio delle procedure per la realizzazione dei nuovi Ospedali secondo quanto previsto dalla normativa vigente e dalla programmazione sanitaria regionale;
- 3) adozione del provvedimento di riassetto della rete dell’emergenza urgenza secondo quanto previsto dalla normativa vigente;
- 4) adozione del provvedimento di riassetto della rete di assistenza territoriale, in coerenza con quanto specificatamente previsto dal Patto per la salute 2014-2016;
- 5) razionalizzazione e contenimento della spesa per il personale;
- 6) razionalizzazione e contenimento della spesa per l’acquisto di beni e servizi;
- 7) interventi sulla spesa farmaceutica convenzionata ed ospedaliera al fine di garantire il rispetto dei vigenti tetti di spesa previsti dalla normativa nazionale;
- 8) definizione dei contratti con gli erogatori privati accreditati e dei tetti di spesa delle relative prestazioni, con l’attivazione, in caso di mancata stipulazione del contratto, di quanto prescritto dall’articolo 8-*quinquies*, comma 2-*quinquies*, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e ridefinizione delle tariffe delle prestazioni sanitarie, nel rispetto di quanto disposto dall’art. 15, comma 17, del decreto-legge n. 95 del 2012, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 135 del 2012;
- 9) completamento del riassetto della rete laboratoristica e di assistenza specialistica ambulatoriale;
- 10) attuazione della normativa statale in materia di autorizzazioni e accreditamenti istituzionali, mediante adeguamento della vigente normativa regionale;
- 11) interventi sulla spesa relativa alla medicina di base;
- 12) adozione dei provvedimenti necessari alla regolarizzazione degli interventi di sanità pubblica veterinaria e di sicurezza degli alimenti;
- 13) rimozione, ai sensi di quanto previsto dall’art. 2, comma 80, della legge n. 191 del 2009, dei provvedimenti, anche legislativi, adottati dagli organi regionali e i provvedimenti aziendali che siano di ostacolo alla piena attuazione del piano di rientro e dei successivi Programmi operativi, nonché in contrasto con la normativa vigente e con i pareri e le valutazioni espressi dai Tavoli tecnici di verifica e dai Ministeri affiancanti;
- 14) tempestivo trasferimento delle risorse destinate al SSR da parte del bilancio regionale;
- 15) conclusione della procedura di regolarizzazione delle poste debitorie relative all’ASP di Reggio Calabria;
- 16) puntuale riconduzione dei tempi di pagamento dei fornitori ai tempi della direttiva europea 2011/7/UE del 2011, recepita con decreto legislativo n. 192 del 2012;



**VISTA** la nota 0008485-01/08/2017 – GAB – GAB – A, con la quale il Dott. Andrea Urbani, Direttore Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute, ha rassegnato le proprie dimissioni dall'incarico di sub-Commissario ad acta per l'attuazione del Piano di Rientro dai disavanzi sanitari per la Regione Calabria;

**PREMESSO CHE**

- la Sclerosi Multipla (SM) è una malattia cronica del sistema nervoso centrale che colpisce prevalentemente giovani adulti tra i 20 e i 40 anni d'età e le donne, colpite in numero doppio rispetto agli uomini;
- secondo la stima dell'Atlante mondiale della SM, la prevalenza in Italia è di circa 90-95 casi su 100.000 abitanti, mentre il tasso di incidenza medio è di 3 casi per 100.000 abitanti per anno;
- la SM, dal punto di vista patogenetico, è una malattia infiammatoria demielinizzante del sistema nervoso centrale, caratterizzata da ricadute cliniche e remissioni e da una progressiva disabilità, con conseguenti elevati costi socio-sanitari;
- attualmente la complessità dei bisogni e dei percorsi assistenziali delle persone con SM si misura con interventi che nella gran parte del Paese sono frammentati, parcellizzati e dispersi in una quantità di articolazioni e servizi;
- l'esigenza di prendere in esame e definire un percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale specificatamente dedicato alle persone con sclerosi multipla, che metta concretamente il paziente al centro, è strettamente collegata all'evidente impatto sociale di questa malattia ed alle difficoltà crescenti che l'offerta attuale da parte del Servizio Sanitario Nazionale determina in termini di oneri assistenziali a carico delle famiglie nelle quali è presente una persona con malattia cronica;

**CONSIDERATO** che

- il Decreto del Dipartimento Sanità n. 1845 del 21 febbraio 2005 e s. m. i "Determinazioni AIFA 29 ottobre 2004 e successive modifiche ed integrazioni - Identificazioni dei Centri specializzati autorizzati alla formulazione della diagnosi e alla stesura del piano terapeutico." ha individuato i Centri SM prescrittori, deputati alla diagnosi e alla prescrizione terapeutica;
- il Programma Operativo 2016-2018, approvato con DCA n.63 del 5/7/2016 e s.m.i., al Punto 2.1.4.8 "PDTA Sclerosi Multipla" prevede l'attuazione della rete assistenziale per la sclerosi multipla, con l'obiettivo di qualificare l'offerta di assistenza per il paziente cronico riducendo l'ospedalizzazione;

**RITENUTO** pertanto necessario

- definire un percorso assistenziale che garantisca la presa in carico del paziente e assicuri la diagnosi tempestiva di malattia, il monitoraggio clinico strumentale e il trattamento secondo un progetto personalizzato per rispondere in maniera appropriata ai bisogni eterogenei delle persone affette da SM;
- creare un modello di rete clinica e assistenziale efficace attraverso una migliore organizzazione dei Centri per la cura della SM e un'integrazione dei servizi ospedalieri e territoriali, che garantisca un'omogeneità di accesso alle cure e una migliore gestione dei pazienti, partendo dalle loro reali esigenze;

**VISTO** che

- con Decreto Dirigenziale del Dipartimento Tutela della Salute n. 1205 del 17 febbraio 2016, è stato costituito il gruppo tecnico per il percorso assistenziale delle persone affette da Sclerosi Multipla (SM) e Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA);
- successivamente si è ritenuto opportuno costituire due gruppi tecnici separati per affrontare le specifiche patologie;
- il gruppo di lavoro regionale per la sclerosi multipla è costituito dai seguenti componenti:

<b>Referenti regionali</b>	Dott. Sergio Petrillo
	Dott.ssa Liliana Rizzo
	Dott. Domenico Gullà



<b>Referenti aziendali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr. Roberto Bruno Bossio (Neurologo ASP CS)</li> <li>- Dr. Carlo Spezzano (Dirigente ASP CS)</li> <li>- Dr. Domenico Pirritano (Neurologo AO CS)</li> <li>- Dr.ssa Maria Caterina Ermio (Neurologo ASP CZ)</li> <li>- Dr. Umberto Cannistrà (Neurologo AO CZ)</li> <li>- Dr.ssa Alessandra Lucisano (Neurologo AO CZ)</li> <li>- Dr. Domenico Bosco (Neurologo ASP KR)</li> <li>- Dr. Dario Cristiano (Neurologo ASP KR)</li> <li>- Dr. Pietro David (Neurologo ASP VV)</li> <li>- Dr.ssa Fortunata Tripodi (Neurologo ASP RC)</li> <li>- Dr. Damiano Branca (Neurologo AO RC)</li> <li>- Dr.ssa Brunella Piro (Farmacista ASP CS)</li> <li>- Dr.ssa Angela La Face (Fisiatra ASP RC)</li> </ul>
<b>Rappr. Ass.ne Pazienti</b>	- Salvatore Lico (Presidente A.I.S.M. Calabria)

**PRESO ATTO** del documento “Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) per la sclerosi multipla” elaborato dal suddetto gruppo di lavoro regionale multiprofessionale e multidisciplinare, in collaborazione con l’Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM Calabria); **RITENUTO** pertanto di

- approvare il predetto documento “Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) per la sclerosi multipla”, allegato al presente atto quale sua parte integrante e sostanziale, al fine di fornire una offerta adeguata alle reali esigenze dei pazienti affetti da SM attraverso un percorso assistenziale integrato e garantire una uniforme assistenza sanitaria agli stessi su tutto il territorio regionale;
- stabilire che ogni Azienda Sanitaria deve garantire il percorso di presa in carico definendo il completo iter socio-sanitario per le persone con SM, in accordo alle indicazioni del presente documento e formalizzando un proprio documento aziendale sul PDTA SM con gli obiettivi, l’articolazione dei percorsi e le figure professionali coinvolte;

**VISTI**

- il Decreto del Dipartimento Sanità n. 1845 del 21 febbraio 2005 e s. m. i “Determinazioni AIFA 29 ottobre 2004 e successive modifiche ed integrazioni - Identificazioni dei Centri specializzati autorizzati alla formulazione della diagnosi e alla stesura del piano terapeutico.”;
- la DGR n. 83/2010 e s.m.i. “Adempimenti di cui al punto 9 del Piano di rientro del Servizio Sanitario Regionale. DGR del 16 dicembre 2009 n. 845 – Farmaceutica ospedaliera”;
- l’Accordo Stato-Regioni sul documento concernente “Preso in carico globale delle persone con malattie neuromuscolari o malattie analoghe dal punto di vista assistenziale” (Rep. N. 56/CU del 25 maggio 2011);
- il DCA n.63 del 5/7/2016 e s.m.i. “Approvazione del Programma Operativo 2016-2018;
- il DCA n. 98/2017 “Approvazione Procedura per la Riconciliazione Farmacologica (Raccomandazione Ministeriale 17)”;

**VISTI** altresì

- la *legge regionale 13 maggio 1996 n. 7 e ss.mm. e. ii* (Norme sull’ordinamento della struttura organizzativa della Giunta regionale e sulla dirigenza regionale);
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 352 del 31/07/2017 con la quale il Dott. Bruno Zito è stato individuato quale Dirigente Generale ad interim del Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Sanitarie, nelle more dell’individuazione del titolare all’esito delle procedure previste dalla normativa vigente;
- la *legge regionale n. 34/2002* e s.m.i. e ritenuta la propria competenza,

sulla scorta dell’istruttoria effettuata dalla struttura competente

**D E C R E T A**



Per le motivazioni di cui in premessa, che qui si intendono riportate e trascritte quale parte integrante e sostanziale del presente atto,

**DI APPROVARE** il documento "Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) per la sclerosi multipla", elaborato dal gruppo di lavoro regionale multiprofessionale e multidisciplinare, in collaborazione con l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM Calabria), allegato al presente atto quale sua parte integrante e sostanziale;

**DI STABILIRE CHE** le Aziende Sanitarie regionali diano attuazione a quanto previsto dal predetto documento, formalizzando un proprio atto aziendale sul PDTA SM con gli obiettivi, l'articolazione dei percorsi e le figure professionali coinvolte;

**DI TRASMETTERE** il presente decreto, ai sensi dell'*art. 3 comma 1, Accordo del Piano di rientro*, ai Ministeri competenti;

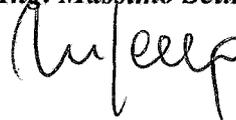
**DI DARE MANDATO** alla Struttura Commissariale per la trasmissione del presente decreto al Dirigente generale del Dipartimento Tutela della Salute ed agli interessati;

**DI DEMANDARE** al suddetto Dipartimento:

- ogni attività consequenziale al presente provvedimento;
- la pubblicazione del presente provvedimento sul BURC telematico e sul sito *web* del Dipartimento Tutela della Salute della Regione Calabria.

**Il Commissario ad acta**

**Ing. Massimo Scura**



**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE  
PER LA SCLEROSI MULTIPLA**

# **INDICE**

INTRODUZIONE	<b>1</b>
1. MODELLO ASSISTENZIALE: PRINCIPI E OBIETTIVI	<b>2</b>
2. DIAGNOSI	<b>3</b>
3. COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI	<b>4</b>
4. TRATTAMENTO	<b>5</b>
4.1 FARMACI DI PRIMA LINEA	<b>4</b>
4.2 FARMACI DI SECONDA LINEA	<b>13</b>
4.2.1 Immunosoppressori	<b>18</b>
4.3 FARMACI EQUIVALENTI E FARMACI BIOSIMILARI	<b>19</b>
4.4 CENNI DI FARMACOVIGILANZA	<b>20</b>
4.5 FARMACI <i>OFF-LABEL</i>	<b>20</b>
4.5.1 Specifiche relative alla prescrizione dei farmaci <i>off-label</i>	<b>23</b>
4.6 TERAPIE SINTOMATICHE	<b>24</b>
4.6.1 La fatica	<b>25</b>
4.6.2 La spasticità	<b>26</b>
4.6.3 Il dolore	<b>27</b>
4.7 PERCORSO DEL FARMACO NELLA SCLEROSI MULTIPLA	<b>27</b>
5. PERCORSO ASSISTENZIALE INTEGRATO DELLA PERSONA CON SCLEROSI MULTIPLA	<b>29</b>
6. LA RETE DEI CENTRI PER LA SM	<b>30</b>
7. CONTESTO REGIONALE	<b>32</b>
8. RETE REGIONALE DEI CENTRI CLINICI PER LA SM	<b>34</b>
9. ASSOCIAZIONE DI PAZIENTI	<b>37</b>
10. LA RIABILITAZIONE	<b>37</b>
10.1 MODALITÀ' ORGANIZZATIVE E OPERATIVE DEL LAVORO IN RIABILITAZIONE	<b>37</b>
10.2 CRITERI PER LA STRUTTURAZIONE DI UNA POSSIBILE RETE RIABILITATIVA PER PERSONE CON SM	<b>39</b>
10.3 OBIETTIVI E PROBLEMATICHE GENERALI DELLA RIABILITAZIONE NELLA SM	<b>40</b>

10.4 DIFFERENZIAZIONE DELL'INTERVENTO RIABILITATIVO IN RELAZIONE AL GRADO DI DISABILITÀ	<b>40</b>
11. FORME PEDIATRICHE	<b>44</b>
12. ACCERTAMENTI MEDICO LEGALI	<b>47</b>
13. MONITORAGGIO	<b>48</b>

## INTRODUZIONE

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia cronica del Sistema Nervoso Centrale, spesso progressivamente invalidante, che colpisce prevalentemente giovani adulti tra i 20 e i 40 anni d'età e le donne, colpite in numero doppio rispetto agli uomini. Da un punto di vista epidemiologico la razza caucasica risulta essere più colpita rispetto alle altre, difatti la prevalenza è di 100-150 su 100.000 abitanti nei paesi nordeuropei, USA, Canada, Nuova Zelanda, mentre scende a 5-25 su 100.000 abitanti in Asia, Africa e Sud America. Secondo la stima dell'Atlante mondiale della SM, la prevalenza in Italia è di circa 90-95 casi su 100.000 abitanti, mentre il tasso di incidenza medio è di 3 casi per 100.000 abitanti per anno. Nel nostro Paese ogni anno vengono diagnosticati 1800 nuovi casi.

Le cause sono ancora in parte sconosciute, tuttavia la ricerca ha fatto grandi passi permettendo di arrivare ad una diagnosi e ad un trattamento che consentano alle persone con SM di mantenere una buona qualità di vita per molti anni.

La SM è caratterizzata da complessità e imprevedibilità delle manifestazioni, con un andamento a ricadute e remissioni o progressivo. La patologia non riduce l'aspettativa di vita ma comporta nel corso del tempo un graduale peggioramento della disabilità. I bisogni espressi dalla persona affetta e le necessità assistenziali variano nel tempo in funzione dell'evoluzione della malattia e della disabilità e richiedono risposte diversificate da parte del sistema dei servizi, ma anche da parte di chi gli vive vicino, che deve sostenere degli oneri assistenziali elevati. Attualmente la complessità dei bisogni e dei percorsi assistenziali delle persone con SM si misura con interventi che nella gran parte del Paese sono frammentati, parcellizzati e dispersi in una quantità di articolazioni e servizi (centri clinici per la SM, centri di riabilitazione, servizi di medicina legale, servizi di protesi e ausili, servizi farmaceutici territoriali, servizi sociali del Comune, etc). L'esperienza quotidiana di quanti, a diverso titolo, si misurano con la realtà assistenziale delle persone con SM, mostra concretamente la difficoltà di coinvolgere e coordinare nel percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale le numerose figure professionali impegnate nei diversi stadi della malattia. L'approccio interdisciplinare alla SM è basato sul lavoro di professionisti con specifiche competenze che insieme seguono la persona e i familiari per tutto il percorso della malattia. L'esigenza di prendere in esame e definire un percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale specificatamente dedicato alle persone con SM, che metta concretamente il paziente al centro, è, infatti, strettamente collegata all'evidente impatto sociale di questa malattia ed alle difficoltà crescenti che l'offerta attuale da parte del Servizio Sanitario Nazionale produce in termini di oneri assistenziali a carico delle famiglie nelle quali è presente una persona con malattia cronica. Una corretta presa in carico globale della persona con SM passa attraverso diversi fattori, ma è focalizzata attorno all'esigenza

di una marcata integrazione ed interazione tra ospedale e territorio con la definizione di percorsi specifici che, prevedendo il passaggio da un *setting* all'altro (territorio – ospedale – territorio), assicurano la presa in carico a garanzia della continuità della cura, dell'assistenza e della centralità della persona. Risulta fondamentale oggi, e non più rinviabile, la necessità di promuovere la collaborazione sinergica tra i diversi attori per garantire una migliore qualità di vita e nel contempo rendere possibile anche una razionalizzazione dei costi molto elevati per la gestione della malattia, definendo percorsi che costituiscano la base di un Sistema Sanitario capace di soddisfare contemporaneamente i bisogni delle persone con SM e le esigenze legate alla sostenibilità, efficacia ed efficienza.

## **1. MODELLO ASSISTENZIALE: PRINCIPI E OBIETTIVI**

Il modello assistenziale deve essere orientato all'integrazione socio-sanitaria ed alla continuità delle cure: deve prevedere il disegno di appositi percorsi e la presa in carico costante nel tempo da parte di un *team* caratterizzato da competenze sociali e sanitarie, nonché il monitoraggio mediante adeguati strumenti di valutazione e di appropriatezza.

Per essere tale, il modello deve basarsi sui seguenti principi ed obiettivi:

A. Centralità della persona: coinvolgimento attivo della persona nei percorsi e nelle scelte che riguardano la propria vita – nel pieno rispetto della sua autodeterminazione – promuovendo momenti di confronto e scambio di informazioni. La persona, dunque, non è solo oggetto del sistema di prestazioni e risposte ma anche soggetto che collabora, partecipa, sceglie il processo, anche laddove la gravità della compromissione del quadro clinico fosse di notevole entità.

B. Integrazione: coordinamento tra interventi di natura sanitaria e sociale nonché tra professionisti e strutture presenti a vari livelli, per far fronte ai bisogni di salute molteplici e complessi, sulla base di progetti assistenziali personalizzati.

C. Uniformità: intesa come utilizzo di prassi, strumenti e linguaggi condivisi ed omogenei, una ricomposizione di processi, interventi e soggetti in un modello in grado di accrescere il valore individuale e della singola azione assicurando coerenza tra le diverse fasi e passaggi.

D. Unitarietà: intesa come valutazione unitaria e garanzia di un punto territoriale di riferimento capace di far fronte e attivare la molteplicità di interventi e prestazioni.

E. Gestione patologia complessa ad andamento evolutivo: capacità di gestione di tutti gli aspetti clinici e sociali di una malattia cronica come la SM che ha un forte impatto sulla qualità di vita delle persone, andando a costruire percorsi fortemente personalizzati ed in grado di evolvere di pari passo con il modificarsi dei bisogni e delle aspettative dei soggetti.

F. Appropriatezza, efficacia ed efficienza: intesa come ricerca dell'efficienza nella risposta assistenziale e di cura nel modo più adeguato rispetto ai bisogni espressi e condivisi in un quadro di sostenibilità e di allocazione di responsabilità in modo coerente e congruente con le competenze esistenti nel sistema.

G. Interdisciplinarietà: intesa non come sommatoria di professionisti diversi, ma vera e propria azione comune di intervento terapeutico. Essa presuppone una buona conoscenza delle competenze di ogni figura professionale che tenga conto dei diversi aspetti sanitari e dell'impatto sociale della malattia e che si basi su un buono scambio di informazioni, su una condivisione di obiettivi e su un processo decisionale comune.

H. Flessibilità: capacità di adattare e modificare i percorsi in riferimento ai bisogni e alle diverse fasi di vita della persona.

I. Monitoraggio: sviluppo di indicatori di processo e di risultato che permettano di verificare costantemente l'effettiva applicazione di tutte le fasi di presa in carico, in chiave di effettivo soddisfacimento del bisogno espresso/rilevato.

Tutto ciò si dovrà tradurre in:

1. Riduzione dei tempi di diagnosi.
2. Garanzia di sicurezza nella gestione della terapia.
3. Miglioramento della qualità della vita.
4. Riduzione della spesa sanitaria e dei costi sociali.
5. Riduzione della mobilità passiva.

## **2. DIAGNOSI**

Perché si giunga ad una diagnosi certa e tempestiva, è fondamentale:

- definire la diagnosi di SM attraverso la verifica dei criteri diagnostici (*McDonald, 2010*);
- escludere diagnosi alternative, secondo percorsi che devono necessariamente essere adattati al singolo caso;
- caratterizzare ogni singolo caso, sulla base del decorso clinico e dei fattori di prognosi, ai fini della scelta terapeutica.

Ogni individuo con sospetta SM, che si presenti al primo episodio clinico, è sottoposto ai seguenti accertamenti:

- raccolta accurata delle notizie anamnestiche; visita neurologica ed applicazione di scale di misurazione comunemente utilizzate quali l'*Expanded Disability Severity Scale (EDSS)*; *Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)*; l'*Ambulation Index (AI)*.
- Esami di laboratorio. Per una corretta diagnosi differenziale è necessario che questi comprendano: indici di flogosi, immunoelettroforesi proteica, ricerca di auto-anticorpi

organo e non organo specifici (tra cui: anticorpi anti ghiandola tiroide (ATG, ATPO), ANA, Ab anti-dsDNA, ENA, Ab anti-fosfolipidi, anticoagulante lupico, Fattore Reumatoide); ricerca di anticorpi anti *Borrelia Burgdorferi* e antitreponema; anti-HCV, anti-HBV e HIV (previo consenso informato). Tale *screening* è finalizzato ad escludere patologie infiammatorie sistemiche e infettive che “mimano”, almeno nella loro fase iniziale, la SM.

Nel caso in cui le indagini strumentali mostrino risultati considerati atipici per una diagnosi di SM, è necessario ricorrere ad approfondimenti specifici. In particolare:

- studio del liquor che comprende la determinazione quantitativa del quoziente IgG/Albumina e la ricerca di una sintesi di IgG con profilo oligoclonale mediante *Isoelettrofocusing*, seguito da *immunoblotting* specifico per le IgG;
- studio dei Potenziali Evocati (PE): la presenza di alterazioni funzionali a carico dei sistemi visivo, uditivo, somatosensoriale e motorio non è da considerarsi un dato specifico per la SM, tuttavia contribuisce all'accuratezza della diagnosi. In modo specifico, i PEV (Potenziali Evocati Visivi) hanno una maggiore rilevanza diagnostica.
- Risonanza Magnetica cerebrale e midollare senza e con Gadolinio, secondo le attuali linee guida consigliate dalla letteratura.

Pertanto, si tratta di un processo diagnostico complesso in cui è necessario che la persona abbia accesso ad un neurologo avente una preparazione specifica sulla SM.

### **3. COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI**

Il percorso diagnostico della SM può risultare complicato. Proprio per tale ragione, spesso la diagnosi può non essere immediata ma può invece richiedere un tempo più lungo ed ulteriori studi.

Tuttavia, nel momento in cui vi è la certezza che si tratti di SM, la diagnosi deve essere comunicata alla persona dal neurologo dell'ambulatorio dedicato.

Una comunicazione tempestiva della diagnosi è importante sotto diversi profili: innanzitutto permette alla persona di iniziare una terapia specifica in grado di modificare il decorso della malattia; inoltre essa si pone come condizione necessaria per l'instaurarsi di un buon rapporto medico-paziente, fondato sulla fiducia e sul rispetto reciproci.

Al momento della comunicazione, però, è altresì fondamentale che il medico sia in grado di valutare quelle che sono gli aspetti caratteriali e soprattutto emozionali della persona che ha di fronte, al fine di scegliere le parole più adatte e il linguaggio più appropriato. Infine si ritiene che tale momento di confronto, data la sua delicatezza, debba svolgersi in un *setting* e con modalità capaci di rispettare e garantire la *privacy* del paziente.

Nel parlare di SM è importante evitare eufemismi (malattia demielinizzante, malattia del Sistema Nervoso Centrale, etc.). Il termine Sclerosi Multipla, infatti, dovrebbe essere accompagnato da spiegazioni che aiutino a comprendere cosa sia realmente la malattia attraverso un'informazione chiara, franca e realistica. È infatti importante spiegare al paziente alcuni importanti aspetti come ad esempio il fatto che non si tratti di una malattia mortale, necessariamente grave e che, pur non essendo guaribile, è trattabile con nuovi farmaci efficaci grazie ad una ricerca scientifica sempre più promettente.

La diagnosi dunque deve essere trasmessa da un medico esperto nel campo della SM, (neurologo del Centro Clinico SM) che sia in grado di spiegare al meglio tutte le caratteristiche della malattia. Essa deve essere comunicata direttamente alla persona: alcuni pazienti infatti preferiscono essere da soli e – seppur in alcuni casi la presenza di un familiare sia auspicabile – il medico deve rispettare tale scelta.

Tra le figure professionali è fondamentale la presenza, oltre che del neurologo, anche di un infermiere specializzato in SM che rappresenti un punto di riferimento affidabile e disponibile anche nei momenti successivi alla diagnosi. L' infermiere ha quindi il compito di dare informazioni, spiegazioni, chiarimenti e indicazioni tutte le volte che il paziente ne senta il bisogno.

Accanto a tale figura è altresì fondamentale quella dello psicologo perché è importante che la persona con SM abbia la possibilità di avere un supporto psicologico sia durante il processo diagnostico sia durante il percorso di vita con la malattia.

#### **4. TRATTAMENTO**

In premessa è opportuno sottolineare che la scelta del trattamento farmacologico debba essere fatta in base alle caratteristiche del singolo paziente, in pratica deve essere personalizzato per ogni paziente, che dovrà ricevere informazioni corrette sulle terapie prescritte e sull'opportunità di utilizzo di farmaci innovativi. Pertanto anche la scelta terapeutica deve essere affidata ad un neurologo di comprovata esperienza.

Le terapie attualmente in uso vengono divise in: farmaci di prima linea e farmaci di seconda linea.

I farmaci di prima linea trovano indicazione nella fase iniziale della malattia e nelle forme meno aggressive, mentre i farmaci di seconda linea sono indicati nei pazienti che non rispondono ai farmaci di prima linea e nelle forme particolarmente aggressive.

#### 4.1 FARMACI DI PRIMA LINEA

ATC	L03AX13	<b>Glatiramer acetato</b>	
<i>Nomi commerciali</i>	Copaxone 20 mg/ml (brand) Copaxone 40 mg/ml (brand) Copemyl 20mg/ml (equivalente – Lista di trasparenza 15.06.2017)		
<i>Forma farmaceutica</i>	Soluzione iniettabile, siringa preriempita		
<i>Classe di rimborsabilità</i>	A-Nota 65; RR		
<i>Indicazioni autorizzate (AIC)</i>	Il glatiramer acetato è indicato per il trattamento di forme recidivanti di sclerosi multipla (SM). Non è indicato in pazienti affetti da SM progressiva primaria o secondaria.		
<i>Via di somministrazione</i>	Sottocutanea		
<i>Posologia</i>	Copaxone 20 mg/ml	Una volta al giorno	
	Copaxone 40 mg/ml	Tre volte alla settimana a distanza di almeno 48 ore l'una dall'altra	
	Copemyl 20mg/ml	Una volta al giorno	
<i>Meccanismo d'azione</i>	Il glatiramer acetato, appartiene alla categoria degli immunostimolanti. E' un polipeptide sintetico contenente quattro amminoacidi presenti in natura (acido L-glutammico, L-lisina, L- alanina e L-tirosina). L'esatto meccanismo d'azione nella SM è sconosciuto, ma si ritiene che il glatiramer possa agire attraverso l'induzione di T-helper che, a loro volta, interagiscono con il tessuto neuronale danneggiato, promuovendo così il rilascio di citochine antiinfiammatorie.		
<i>Profilo di sicurezza</i>	Effetti collaterali comuni	Reazioni cutanee locali (eritema, gonfiore, prurito, rossore al viso e al torace); Linfoadenopatia ed alterazione dei parametri ematologici ed epatici in seguito ad una terapia prolungata	
	Nessuna evidenza di effetti dopo esposizione durante la gravidanza		

ATC	L03AB07	<b>Interferone <math>\beta</math>-1 a</b>	
<i>Nomi commerciali</i>	Avonex 30 mcg /0,5 ml Rebif 22 microgrammi/0,5 mL Rebif 44 microgrammi/0,5 mL		
<i>Forma farmaceutica</i>	Avonex	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	
	Rebif	Soluzione iniettabile in cartuccia	
<i>Classe di rimborsabilità</i>	A-Nota 65; RR		
<i>Indicazioni autorizzate (AIC)</i>	Sclerosi multipla con recidive Primo evento demielinizzante		
<i>Via di somministrazione</i>	Avonex	Intramuscolare	
	Rebif	Sottocutanea	
<i>Posologia</i>	Avonex	30 mcg (1 ml) una volta a settimana	
	Rebif	22 mcg o 44 mcg, tre volte a settimana	
<i>Meccanismo d'azione</i>	L'interferone beta-1a viene prodotto con la tecnica del DNA ricombinante. Il meccanismo di azione nella cura della sclerosi multipla non è ancora del tutto noto, tuttavia sembra che l'interferone beta sia in grado di regolare il sistema immunitario, aumentando le risposte immunitarie antiinfiammatorie e riducendo le risposte immunitarie pro-infiammatorie, e di prevenire quindi le recidive della malattia.		
<i>Profilo di sicurezza</i>	Effetti collaterali comuni	Mialgie, reazioni cutanee locali, aumento delle transaminasi.	
	Effetti collaterali seri o non comuni	Depressione, leucopenia e linfopenia, disordini tiroidei.	
	Gravidanza	Esposizione associata ad un più basso peso medio alla nascita e a parto pretermine.	

ATC	L03AB13	<b>Peginterferone <math>\beta</math>-1 a</b>	
<i>Nomi commerciali</i>	Plegridy starter pack (63/94 mcg) Plegridy 125 mcg		
<i>Forma farmaceutica</i>	Soluzione iniettabile		
<i>Classe di rimborsabilità</i>	A-Nota 65; RR		
<i>Indicazioni autorizzate (AIC)</i>	Trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente		
<i>Via di somministrazione</i>	Sottocutanea		
<i>Posologia</i>	125 mcg ogni due settimane (14 giorni)		
<i>Meccanismo d'azione</i>	Plegridy si lega al recettore dell'interferone di tipo I sulla superficie delle cellule e provoca una cascata di eventi intracellulari con conseguente regolazione dell'espressione dei geni responsivi all'interferone. Gli effetti biologici che potrebbero essere mediati da Plegridy comprendono la up-regolazione delle citochine anti-infiammatorie (ad esempio IL-4, IL-10, IL-27), la down-regolazione delle citochine pro-infiammatorie (ad esempio IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) e l'inibizione della migrazione dei linfociti T attivati attraverso la barriera ematoencefalica.		
<i>Profilo di sicurezza</i>	Effetti collaterali comuni	Mialgie, reazioni cutanee locali, aumento delle transaminasi.	
	Effetti collaterali seri o non comuni	Depressione, leucopenia e linfopenia, disordini tiroidei.	
	Gravidanza	Esposizione associata ad un più basso peso medio alla nascita e a parto pretermine.	

ATC	L03AB08	<b>Interferone <math>\beta</math>-1 b</b>
<i>Nomi commerciali</i>	Betaferon fl sc 0,25 mg/ml Extavia sc 250 mcg/ml	
<i>Forma farmaceutica</i>	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	
<i>Classe di rimborsabilità</i>	A-Nota 65; RR	
<i>Indicazioni autorizzate (AIC)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti che abbiano manifestato un singolo evento demielinizzante</li> <li>• Pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente caratterizzata da due o più recidive nell'arco degli ultimi due anni.</li> <li>• Pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva, evidenziata da recidive.</li> </ul>	
<i>Via di somministrazione</i>	Sottocutanea	
<i>Posologia</i>	250 mcg sc a giorni alterni (pari 1 ml soln) E' raccomandata la titolazione della dose ad inizio trattamento	
<i>Meccanismo d'azione</i>	L'interferone beta-1b viene prodotto con la tecnica del DNA ricombinante. Il meccanismo di azione nella cura della sclerosi multipla non è ancora del tutto noto, tuttavia sembra che l'interferone beta sia in grado di regolare il sistema immunitario, aumentando le risposte immunitarie antiinfiammatorie e riducendo le risposte immunitarie pro-infiammatorie, e di prevenire quindi le recidive della malattia.	
<i>Profilo di sicurezza</i>	Effetti collaterali comuni	Anemia, ipotiroidismo, aumento/diminuzione ponderale, stato confusionale, tachicardia, orticaria, prurito, alopecia, menorragia
	Effetti collaterali seri o non comuni	Trombocitopenia, ipertrigliceridemia, instabilità emotiva, convulsioni, disfunzioni epatiche, sindrome nefrosica, alterazioni del colore della cute
	Effetti collaterali rari e di frequenza non nota	Reazioni anafilattiche, ipertiroidismo, anoressia, broncospasmo, pancreatite, insufficienza epatica, IAP
	Gravidanza	Esposizione associata a rischio di aborto spontaneo. L'uso è controindicato in gravidanza

L'avvio al trattamento con questi medicinali necessita di una valutazione preventiva riassunta nel riquadro seguente, così come il monitoraggio costante del trattamento, dapprima più ravvicinato, attraverso una serie di esami ematochimici che mira a valutare la sicurezza del farmaco, mentre con lo stabilizzarsi del trattamento il monitoraggio/*follow up* raccomandato è più distanziato e orientato a valutare l'efficacia del trattamento stesso. Le tabelle riassumono le valutazioni raccomandate per il monitoraggio delle terapie.

<p><b>Valutazione pretrattamento</b></p>	<p>Visita neurologica (punteggio EDSS), emocromo, glicemia, bilirubina totale, GOT, GPT, GGT, ALP, amilasi, azotemia, creatinina, VES, <math>\beta</math>-HCG, HBV (Ag e Ab), anti HCV, anti HIV, anti VZV (IgG e IgM), TSH (se anormale anche fT3 ed fT4), anti TPO, esame urine ed urinocoltura, ECG, RM encefalo e midollo con e senza mdc.</p>
<p><b>Follow-up</b></p>	<p>Visita neurologica: 1°, 4° e poi ogni quattro mesi; esami sangue 1°, 4° e poi ogni quattro mesi ( emocromo, GOT, GPT, GGT, TSH una volta l'anno - se anormale anche fT3 ed fT4 in caso di trattamento con interferone), esame delle urine, RM encefalo e midollo cervicale con e senza MDC ogni 6/12mesi; PEV ogni 12 mesi.</p>

ATC	N07XX09	<b>Dimetilfumarato</b>	
<i>Nomi commerciali</i>	Tecfidera 240 mg		
<i>Forma farmaceutica</i>	Capsula rigida gastroresistente		
<i>Classe di rimborsabilità</i>	A-Nota 65; RRL		
<i>Indicazioni autorizzate (AIC)</i>	Sclerosi multipla recidivante-remittente		
<i>Via di somministrazione</i>	Orale		
<i>Posologia</i>	120 mg due volte al giorno. Dopo 7 giorni, la dose viene aumentata alla dose raccomandata di 240 mg due volte al giorno		
<i>Meccanismo d'azione</i>	Attivazione del <i>pathway</i> del fattore di trascrizione nucleare eritroide (NFR2) , <i>downregulation</i> delle cellule proinfiammatorie Th1 e Th17 e attivazione dei processi scavenger dei metaboliti tossici dell'ossigeno.		
<i>Profilo di sicurezza</i>	Effetti collaterali comuni	Flushing, disturbi gastrointestinali, aumento delle transaminasi, moderata linfopenia.	
	Effetti collaterali seri o non comuni	Leucoencefalopatia multifocale progressiva.	
<i>Valutazione pretrattamento</i>	Visita neurologica (con EDSS) per esami preliminari alla prescrizione del farmaco, esami del sangue di screening, Test di Mantoux, Rx torace, Test Quantiferon (se necessario) ed eventuale visita pneumologica, eventuale visita infettivologica, eventuale visita dermatologica, eventuale test di gravidanza, emocromo, glicemia, bilirubina totale, GOT, GPT, GGT, ALP, amilasi, azotemia, creatinina, VES, $\beta$ -HCG, HBV (Ag e Ab), anti HCV, anti HIV, anti VZV (IgG e IgM), TSH, esame urine ed urinocoltura, ECG, RM encefalo e midollo con e senza mdc non più vecchia di tre mesi antecedenti l'inizio della terapia.		
<i>Follow up</i>	Visita neurologica al 1°, 3° e poi ogni tre mesi; esami sangue 1°, e poi ogni tre mesi contenenti emocromo, transaminasi, azotemia creatinina, esame urine; RM encefalo e midollo cervicale con e senza MDC ogni 6/12mesi; PEV ogni tre mesi.		

ATC	L04AA31	<b>Teriflunomide</b>	
<i>Nomi commerciali</i>	Aubagio 14 mg		
<i>Forma farmaceutica</i>	Compresa rivestita con film		
<i>Classe di rimborsabilità</i>	A-Nota 65; RR		
<i>Indicazioni autorizzate (AIC)</i>	Trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla recidivante remittente.		
<i>Via di somministrazione</i>	Orale		
<i>Posologia</i>	14 mg una volta al giorno		
<i>Meccanismo d'azione</i>	L'esatto meccanismo d'azione di teriflunomide nella sclerosi multipla non è noto, ma si ritiene che esso riduca il numero di linfociti che formano parte del sistema immunitario e sono coinvolti nel processo infiammatorio. Diminuendo i linfociti, si riduce l'infiammazione ed è più facile controllare i sintomi della sclerosi multipla.		
<i>Profilo di sicurezza</i>	Effetti collaterali comuni	Disturbi gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito), aumento transaminasi, alopecia, rash cutanei, ipertensione.	
	Effetti collaterali seri o non comuni	Infezioni, sepsi.	
	Embriotossicità negli studi animali		
<i>Valutazione pretrattamento</i>	Visita neurologica (con EDSS) per esami preliminari alla prescrizione del farmaco, esami del sangue di screening, Test di Mantoux, Rx torace, Test Quantiferon (se necessario) ed eventuale visita pneumologica, eventuale visita infettivologica, eventuale visita dermatologica, eventuale test di gravidanza emocromo, glicemia, bilirubina totale, GOT, GPT, GGT, ALP, amilasi, azotemia, creatinina, VES, $\beta$ -HCG, HBV (Ag e Ab), anti HCV, anti HIV, anti VZV (IgG e IgM), TSH (se anormale anche fT3 ed fT4), anti TPO, esame urine ed urinocoltura, ECG, visita oculistica ed esame del fundus, RM encefalo e midollo con e senza mdc.		
<i>Follow up</i>	Visita neurologica al 1°,2°, 3°,4°,5°,6° e poi ogni tre mesi; esami sangue ogni 15 giorni per i primi sei mesi con valutazione AST,ALT,GGT poi ogni tre mesi; RM encefalo e midollo cervicale con e senza MDC ogni 6/12mesi; PEV ogni 12 mesi		

## **4.2 FARMACI DI SECONDA LINEA**

I farmaci di seconda linea sono generalmente indicati per il trattamento di pazienti già trattati per almeno 12 mesi con interferoni, copolimero, dimetilfumarato o teriflunomide, senza beneficio.

Tra i farmaci di seconda linea utilizzati nel trattamento della SM abbiamo il Fingolimod, il Natalizumab, l'Alemtuzumab ed il Mitoxantrone.

ATC	L04AA27	<b>Fingolimod</b>	
<i>Nomi commerciali</i>	Gilenya 0,5 mg		
<i>Forma farmaceutica</i>	Capsula rigida		
<i>Classe di rimborsabilità</i>	A-RR		
<i>Indicazioni autorizzate (AIC)</i>	<p>In monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pazienti con malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia disease modifying;</li> <li>- Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente severa 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 effettuata di recente.</li> </ul>		
<i>Via di somministrazione</i>	Orale		
<i>Posologia</i>	Una capsula da 0,5 mg per via orale una volta al giorno		
<i>Meccanismo d'azione</i>	Fingolimod fosfato, agendo come antagonista funzionale dei recettori per la sfingosina-1-fosfato (S1P) espressi sui linfociti, inibisce la capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi, determinando ridistribuzione anziché distruzione dei linfociti. Questa ridistribuzione riduce l'infiltrazione dei linfociti patogeni nel sistema nervoso centrale, dove sarebbero coinvolti nell'infiammazione a carico dei nervi e nel danno tissutale.		
<i>Profilo di sicurezza</i>	Effetti collaterali comuni	Bradipardia, aumento transaminasi, ipertensione, moderata linfopenia.	
	Effetti collaterali seri o non comuni	Edema maculare, carcinoma basocellulare, linfopenia severa, infezioni (infezione primaria da varicella zooster, leucoencefalopatia multifocale progressiva- PML), blocco atrioventricolare.	
	Aumentato rischio di aborto spontaneo e malformazioni.		
<i>Valutazione pretrattamento</i>	<p>Visita neurologica (punteggio EDSS), emocromo, glicemia, bilirubina totale, GOT, GPT, GGT, ALP, amilasi, elettroliti, azotemia, creatinina, <math>\beta</math>-HCG, HBV (Ag e Ab), anti HCV, anti HIV, anti VZV (IgG e IgM), TSH (se anormale anche ft3 ed ft4), anti TPO, esame urine ed urinocoltura, ECG, visita oculistica ed esame del fundus, visita dermatologica, RM encefalo e midollo con e senza mdc.</p> <p>Dopo la prima somministrazione del farmaco è necessario il monitoraggio ECG continuo e il monitoraggio della PA ogni ora, almeno per le prime sei ore; quindi valutare, in base ai parametri ECGrafici e pressori, l'opportunità di proseguire il monitoraggio il giorno stesso e/o anche dopo la seconda somministrazione del farmaco. Dopo il 1° mese e quindi ogni 3 mesi dall'inizio del trattamento:</p>		

	visita neurologica (punteggio EDSS), emocromo, AST, ALT, GGT, ALP, amilasi, bilirubina, creatinina. Al 3° mese, quindi annualmente: visita oculistica con esame del fundus ed eventuale OCT. Al 12° mese, quindi annualmente: visita dermatologica. RM encefalo e midollo cervico-dorsale con e senza mdc dopo 6 e 12 mesi, quindi in relazione all'andamento della malattia.
--	---

ATC	L04AA23	<b>Natalizumab</b>
<i>Nomi commerciali</i>	Tysabri 300 mg/ 15 ml	
<i>Forma farmaceutica</i>	Concentrato per soluzione per infusione	
<i>Classe di rimborsabilità</i>	C- OSP	
<i>Indicazioni autorizzate (AIC)</i>	<p>E' indicato come monoterapia <i>disease-modifying</i> in adulti con sclerosi multipla recidivante- remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pazienti con un'elevata attività della malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con almeno una terapia <i>disease-modifying</i> (DMT);</li> <li>- Pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente 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 un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.</li> </ul>	
<i>Via di somministrazione</i>	Endovenosa	
<i>Posologia</i>	Una infusione endovenosa una volta ogni 4 settimane	
<i>Meccanismo d'azione</i>	<p>Natalizumab è un anticorpo ricombinante umanizzato anti-<math>\alpha</math>4-integrina prodotto in una linea cellulare murina mediante la tecnologia del DNA ricombinante.</p> <p>Si lega all'integrina <math>\alpha</math>4<math>\beta</math>1, bloccando l'interazione con il suo recettore complementare VCAM-1 e con i ligandi osteopontina e CS-1, impedendo la migrazione dei leucociti mononucleati attraverso l'endotelio fino al tessuto parenchimale infiammato.</p>	
<i>Profilo di sicurezza</i>	Effetti collaterali comuni	Reazioni da ipersensibilità in corso di infusione, aumento delle transaminasi.
	Effetti collaterali seri o non comuni	Infezioni opportunistiche (PML)
	<p>Sono stati segnalati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alterazioni ematologiche;</li> <li>- Basso peso alla nascita;</li> <li>- Parto pretermine;</li> <li>- Aborto spontaneo.</li> </ul>	
	<p>Visita neurologica (punteggio EDSS), emocromo (con sottopopolazioni linfocitarie CD4/CD8), VES, elettroliti, glicemia, bilirubina totale, AST, ALT, ALP, GGT, azotemia, creatinina, test di gravidanza, esame di urine ed urino coltura, HBV (Ag, Ab), anti HCV, anti HIV, TSH (se anormale anche ft3 ed</p>	

<p><i>Valutazione pretrattamento</i></p>	<p>ft4), anti-TPO, visita oculistica, RM encefalo e midollo con e senza mdc, <i>Test Stratify</i>  Ogni mese eseguire emocromo, AST, ALT, GGT, bilirubina, amilasi, creatinina, esame urine  Ogni tre mesi: visita neurologica con EDSS  RMN encefalo e midollo con e senza mdc: al 6°, 12° e 24° mese, quindi secondo algoritmo diagnostico per PML, anti HCV, anti HIV, TSH (se anormale anche ft3 ed ft4), anti-TPO, visita oculistica, RM encefalo e midollo con e senza mdc, <i>Test Stratify</i>  Ogni mese eseguire emocromo, AST, ALT, GGT, bilirubina, amilasi, creatinina, esame urine  Ogni tre mesi: visita neurologica con EDSS  RMN encefalo e midollo con e senza mdc: al 6°, 12° e 24° mese, quindi secondo algoritmo diagnostico per PML.</p>																																														
<p><i>TEST STRATIFY</i></p>	<p>Il JCV è un virus ubiquitario che infetta in maniera completamente asintomatica circa il 50% della popolazione generale. In un numero limitato di pazienti esposti a Natalizumab, il virus può essere causa della Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML), un'infezione opportunistica del SNC potenzialmente fatale (Tan 2010, Bozic 2011). La positività al test è uno dei tre fattori di rischio, tra loro indipendenti, ad oggi noti e misurabili per la PML (insieme al precedente uso di farmaci immunosoppressori e alla durata del trattamento con Natalizumab) e rappresenta il primo aspetto da considerare in un algoritmo di stratificazione del rischio dei pazienti che sono già in terapia con Natalizumab o che devono iniziarla (Kappos 2011, Sorensen 2012). È disponibile gratuitamente per i centri che ne fanno richiesta un test che consente di dosare il titolo anticorpale anti-JCV nel sangue dei pazienti. I pazienti che risultano negativi al test hanno un rischio minimo di sviluppare la PML, indipendentemente dal precedente trattamento con immunosoppressori o dalla durata della terapia. Si raccomanda di ritestare con frequenza periodica i pazienti negativi per la presenza degli anticorpi anti JCV allo scopo di individuare un' eventuale siero conversione (Sorensen, 2012). I pazienti positivi hanno un livello di rischio differente a seconda del precedente trattamento con immunosoppressori e della durata del trattamento con Natalizumab. Si raccomanda di monitorare i pazienti con un livello di rischio più elevato e/o eventualmente valutare terapie alternative qualora il livello di rischio fosse considerato superiore rispetto ai benefici del trattamento stesso (Kappos, 2011; Sorensen, 2012).</p> <p><b>Rischio di PML su 1000 pazienti esposti a Natalizumab</b></p> <table border="1" data-bbox="411 1413 1442 1760"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Durata del trattamento con Tysabri</th> <th colspan="4">Nessun precedente uso di immunosoppressori</th> <th rowspan="2">Precedente uso di immunosoppressori</th> </tr> <tr> <th>Nessun indice</th> <th>Indice ≤ 0.9</th> <th>Indice tra 0.9 e 1.5</th> <th>Indice ≥ 1.5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1-12 mesi</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> <td>0.2</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>13-24 mesi</td> <td>0.6</td> <td>0.1</td> <td>0.3</td> <td>0.9</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>25-36 mesi</td> <td>2</td> <td>0.2</td> <td>0.8</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>37-48 mesi</td> <td>4</td> <td>0.4</td> <td>2</td> <td>7</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>49-60 mesi</td> <td>5</td> <td>0.5</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>61-72 mesi</td> <td>6</td> <td>0.6</td> <td>3</td> <td>10</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Sorveglianza preventiva alla PML.</b>  Allo scopo di cogliere l' eventuale comparsa e successivo sviluppo della PML, prima di una più grave ed incontrollabile replicazione virale in seno al sistema nervoso centrale, occorre eseguire una RM almeno ogni 6 mesi nei pazienti risultati positivi al <i>test stratify</i> (presenza dell'anticorpo diretto contro il JCV con un titolo &gt; 1.5). In caso di sospetta PML radiologica, ricoverare il paziente, eseguire rachicentesi per l'accertamento virale, sospendere il trattamento con Natalizumab ed avviare trattamento con Plasmaf</p>	Durata del trattamento con Tysabri	Nessun precedente uso di immunosoppressori				Precedente uso di immunosoppressori	Nessun indice	Indice ≤ 0.9	Indice tra 0.9 e 1.5	Indice ≥ 1.5	1-12 mesi	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3	13-24 mesi	0.6	0.1	0.3	0.9	0.4	25-36 mesi	2	0.2	0.8	3	4	37-48 mesi	4	0.4	2	7	8	49-60 mesi	5	0.5	2	8	8	61-72 mesi	6	0.6	3	10	6
Durata del trattamento con Tysabri	Nessun precedente uso di immunosoppressori				Precedente uso di immunosoppressori																																										
	Nessun indice	Indice ≤ 0.9	Indice tra 0.9 e 1.5	Indice ≥ 1.5																																											
1-12 mesi	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3																																										
13-24 mesi	0.6	0.1	0.3	0.9	0.4																																										
25-36 mesi	2	0.2	0.8	3	4																																										
37-48 mesi	4	0.4	2	7	8																																										
49-60 mesi	5	0.5	2	8	8																																										
61-72 mesi	6	0.6	3	10	6																																										

	<p>Gestione della PML.  <u>Ricovero in degenza.</u>  Il primo <i>step</i> nel trattamento della PML è la immunoricostituzione:  - è raccomandato il trattamento con plasmaferesi, 4-5 sedute in 10 giorni, per accelerare la clearance del Natalizumab, che sulla base di studi di farmacocinetica porterebbe alla eliminazione del 95% di farmaco. Nel caso di una diagnosi precoce di PML con una sintomatologia clinica di grado lieve e di un'estensione delle lesioni circoscritta, il trattamento con plasmaferesi può essere evitato per permettere una immunoricostituzione più graduale ed evitare o limitare la sindrome da immunoricostituzione (IRIS).  - Alcuni studi indicano una certa utilità della terapia antivirale: Aciclovir, Mirtazapina (15-60 mg/die), Meflochina (1000 mg il primo giorno seguiti da 250 mg una volta la settimana) e Maraviroc (150-300 mg due volte al giorno).  - È raccomandato trattare la IRIS associata a peggioramento clinico e aumento della componente infiammatoria alla RM cerebrale con lesioni captanti gadolinio, con metilprednisolone.  - Trattare con metilprednisolone IV per anticipare la IRIS.</p>
--	--

ATC	L01XC04	<b>Alemtuzumab</b>
<i>Nomi commerciali</i>	Lemtrada 10 mg/ml	
<i>Forma farmaceutica</i>	Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)	
<i>Classe di rimborsabilità</i>	H-OSP	
<i>Indicazioni autorizzate (AIC)</i>	E' indicato per i pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia attiva definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica.	
<i>Via di somministrazione</i>	Endovenosa	
<i>Posologia</i>	12 mg/giorno, somministrata mediante infusione endovenosa per 2 cicli di trattamento. <u>Ciclo iniziale di trattamento:</u> 12 mg/giorno in 5 giorni consecutivi (dose totale di 60 mg); <u>Secondo ciclo di trattamento:</u> 12 mg/giorno in 3 giorni consecutivi (dose totale di 36 mg), somministrata 12 mesi dopo il primo ciclo di trattamento.	
<i>Meccanismo d'azione</i>	Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il CD52 , un antigene cellulare di superficie presente ad alti livelli in particolare nei linfociti T e B; esso agisce attraverso una citolisi anticorpo-e complemento-mediata delle cellule T e B ed esercita il suo effetto terapeutico nella SM verosimilmente attraverso l'impoverimento e il successivo ripopolamento dei linfociti con una conseguente riconfigurazione del sistema immunitario che risulta costituito da una preponderanza di cellule regolatorie.	
<i>Profilo di sicurezza</i>	Effetti collaterali comuni	Reazioni associate all'infusione (vampate, nausea, cefalea, tachicardia, orticaria, prurito, febbre e astenia), disturbi tiroidei.
	Effetti collaterali seri o non comuni	Porpora trombocitopenica, nefropatie
<i>Valutazione pretrattamento e follow up</i>	Visita neurologica con EDSS, emocromo con formula e sottopopolazioni linfocitarie (CD4/CD8), VES, bilirubine totale,	

	<p>AST, ALT, ALP, GGT, amilasi, azotemia, creatinina, Test di Mantoux, Rx torace, Test Quantiferon, Ab anti VZV (IgG e IgM), test di gravidanza, esame urine con microscopia, urino coltura, HBV (Ag, Ab), anti HCV, anti HIV, TSH (se normale, effettuare fT3 ed fT4), Ab-TPO, RMN encefalo e midollo con e senza mdc; eventuale visita ematologica.</p> <p>RMN encefalo e midollo con e senza mdc: a 6 mese, 12 e 24 mesi, quindi annuale.</p> <p>Ogni mese eseguire (fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione): emocromo con formula, creatinina, esame urine con microscopia</p> <p>Ogni tre mesi (fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione): visita neurologica, TSH (se alterato, effettuare fT3, fT4), anti TPO, anti TG.</p> <p>Le analisi di laboratorio devono essere condotte ad intervalli periodici nei 48 mesi successivi l'ultimo ciclo di trattamento con LEMTRADA per monitorare i segni precoci di patologie autoimmuni. Dopo questo periodo di tempo, eventuali risultati clinici indicativi di nefropatie o disfunzione tiroidea richiedono l'esecuzione di ulteriori esami.</p>
--	--

#### 4.2.1 Immunosoppressori

ATC	L01DB07	<b>Mitoxantrone</b>
<i>Nomi commerciali</i>	Novantrone 2mg/ml	
<i>Forma farmaceutica</i>	Concentrato per soluzione per infusione	
<i>Classe di rimborsabilità</i>	H-OSP	
<i>Indicazioni autorizzate (AIC)</i>	E' indicato nei pazienti ambulatoriali affetti da sclerosi multipla progressiva cronica secondaria con o senza attacchi intermittenti che siano in una fase attiva della malattia; questa fase viene definita da due attacchi o da un peggioramento EDSS di almeno un punto in 18 mesi.	
<i>Via di somministrazione</i>	Endovenosa	
<i>Posologia</i>	12 mg/mq di superficie corporea ogni 3 mesi	
<i>Meccanismo d'azione</i>	E' un immunosoppressore, interagendo con il DNA nucleare, inibisce la proliferazione e induce l'apoptosi dei linfociti T e B, dei macrofagi e delle altre cellule presentanti l'antigene.	
<i>Profilo di sicurezza</i>	Effetti collaterali comuni	Nausea, astenia, perdita di capelli, elevazione delle transaminasi.
	Effetti collaterali seri o non comuni	Cardiotossicità, leucemie, carcinoma della vescica, infezioni.

<p><i>Valutazione pretrattamento e follow-up</i></p>	<p>Visita neurologica (punteggio EDSS), emocromo e sottopopolazioni linfocitarie, glicemia, bilirubina totale, GOT, GPT, GGT, ALP, amilasi, elettroliti, azotemia, creatinina, VES, LDH, ferritina, <math>\beta</math>-HCG, HBV (Ag e Ab), anti HCV, anti HIV, TSH, anti TPO, esame urine ed urinocoltura, ecocardiografia TT.</p> <p>Dopo il primo mese dall'inizio del trattamento: visita neurologica (punteggio EDSS), emocromo, AST, ALT, GGT, ALP, amilasi, bilirubina, LDH, ferritina; RM encefalo e midollo cervico-dorsale con e senza mdc.</p> <p>Al 3°, 6° e 12° mese: visita neurologica (punteggio EDSS), emocromo e sottopopolazioni linfocitarie, AST, ALT, GGT, ALP, amilasi, bilirubina, LDH, ferritina, azotemia, creatinina, elettroliti, esame urine, ecocardiografia TT.</p> <p>RM encefalo e midollo cervico-dorsale con e senza mdc dopo 6 e 12 mesi, quindi in relazione all'andamento della malattia.</p>
--	--

### **Trapianto di Midollo osseo**

Il trapianto di midollo osseo è indicato in casi selezionati di SM con forme particolarmente aggressive o che non hanno risposto ad alcun trattamento.

### **4.3 FARMACI EQUIVALENTI e FARMACI BIOSIMILARI**

Pur trattandosi di terapie “giovani” anche nell’ambito del trattamento della SM iniziano a essere commercializzati medicinali i cui Principi Attivi sono scaduti di brevetto, farmaci equivalenti, già presenti nella Lista di Trasparenza pubblicata il 15 di ogni mese sul sito AIFA.

A tal proposito si ribadisce quanto già previsto dal DCA 37/2014 e successive modifiche e integrazioni in materia di appropriatezza prescrittiva e modalità di utilizzo dei medicinali scaduti di brevetto e dei farmaci biosimilari, ivi compreso quanto definito dai successivi regolamenti di cui agli aggiornamenti del Prontuario Terapeutico Regionale (ultimo DCA 88/2017).

In particolare si ribadisce che *“in considerazione dell'opportunità terapeutica e del vantaggio economico forniti dai farmaci biosimilari e dai farmaci a brevetto scaduto, i Medici prescrittori, ove non sussistano situazioni di comprovata e documentata incompatibilità e intolleranza, devono utilizzarli e prescriberli nei pazienti naive, sia in ambiente ospedaliero che in dimissione”*.

All’atto della scelta terapeutica il prescrittore dovrà quindi individuare il farmaco il cui rapporto costo efficacia risulti economicamente più vantaggioso, ciò nel rispetto delle indicazioni terapeutiche, della via di somministrazione e dei sistemi di sicurezza e di monitoraggio della stessa, nel rispetto delle caratteristiche del paziente e del grado di malattia, salvaguardando le migliori condizioni d’uso a garanzia della *compliance* e della aderenza alla terapia.

Nello specifico poi dei medicinali di origine biologica, le raccomandazioni AIFA, ribadite dalle normative regionali in materia per come sopra già menzionate, indicano come nei pazienti di nuova diagnosi e *drug naive*, l'uso del biosimilare, con le uniche cautele dovute sempre all'utilizzo di qualsiasi nuovo farmaco specie per il primo periodo di trattamento, non pone alcun problema.

I pazienti invece già in terapia possono, su indicazione del medico prescrittore, continuare con il medicinale *originator*.

A tal proposito le ultime Linee Guida elaborate dalla Commissione Europea insieme all'Agenzia Europea dei medicinali EMA (*Biosimilars in the EU Information Guide for healthcare professionals – Apr 2017*) ribadiscono che l'esperienza acquisita negli ultimi 10 anni nell'uso dei biosimilari ne dimostra efficacia e sicurezza pari all'*originator*.

Il sistema europeo di monitoraggio della sicurezza infatti non ha mostrato nessuna rilevante differenza nella natura, severità e frequenza di eventi avversi tra biosimilari e medicinale di riferimento.

#### **4.4 CENNI DI FARMACOVIGILANZA**

Risulta indispensabile monitorare l'uso di tutti i medicinali, con riferimento nello specifico a quelli utilizzati nel trattamento delle malattie croniche e segnalare, attraverso la rete di farmacovigilanza, qualsiasi evento avverso incorra in corso di trattamento farmacologico. Solo un'attenta sorveglianza può indicare e aggiornare il profilo di sicurezza di tutti i medicinali.

Tale attività risulta poi fondamentale per migliorare le conoscenze e garantire la cura più efficace e sicura e l'uso ottimale delle risorse, con i farmaci equivalenti e i farmaci biosimilari.

È di seguito riportato il *link* di accesso per effettuare una segnalazione di sospetta reazione avversa, cui è possibile anche accedere per informazioni sulle modalità di segnalazione.

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

È altresì possibile da ottobre 2016 effettuare una segnalazione direttamente *online* attraverso il seguente *link*, che dà la possibilità di un collegamento diretto con il responsabile di farmacovigilanza di riferimento.

[https://www.vigifarmaco.it/report/compiled\\_reports/new](https://www.vigifarmaco.it/report/compiled_reports/new)

#### **4.5 FARMACI OFF-LABEL**

Nella terapia della SM vengono comunemente utilizzati anche altri farmaci, che in quanto utilizzati al di fuori delle indicazioni previste in scheda tecnica possono essere definiti *off-label*.

### CICLOFOSFAMIDE

La ciclofosfamide è un agente chemioterapico alchilante che inibisce la proliferazione cellulare, causando un'intensa immunosoppressione. Viene utilizzato *off-label*, sulla base delle informazioni ottenute da numerosi *trials*. Il farmaco è utile nel trattamento di pazienti con un decorso di malattia rapidamente progressivo.

Screening prima di iniziare il trattamento:

visita neurologica (punteggio EDSS), emocromo, glicemia, bilirubina totale, GOT, GPT, GGT, ALP, amilasi, elettroliti, azotemia, creatinina, VES, LDH,  $\beta$ HCG, HBV (Ag e Ab), anti HCV, anti HIV, TSH, anti TPO, esame urine ed urinocoltura, visita urologica ed uroflussimetria.

Mensilmente, 2 settimane dopo ogni infusione: emocromo, AST, ALT, GGT, ALP, amilasi, bilirubina, elettroliti, creatinina, azotemia ed esame urine.

Al 6° e 12° mese: visita neurologica (punteggio EDSS), emocromo, AST, ALT, GGT, ALP, amilasi, bilirubina, azotemia, creatinina, elettroliti, esame urine con citologia, ecografia vie urinarie.

RM encefalo e midollo cervico-dorsale con e senza mdc dopo 6 e 12 mesi, quindi in relazione all'andamento della malattia.

### AZATIOPRINA

L'azatioprina è un analogo delle purine che compete con i nucleotidi nella sintesi del DNA, causando immunosoppressione. Viene utilizzato *off-label* nella SM ed è in grado di migliorare il tasso di ricadute e l'EDSS rispetto al placebo. Un recente *trial* ha dimostrato che l'efficacia dell'azatioprina non è inferiore a quella degli interferoni beta nei pazienti con SM recidivante-remittente. Il farmaco rappresenta pertanto un'alternativa agli interferoni, con differenti profili di sicurezza che devono essere tenuti in considerazione (Massacesi et al. (2014) *Azathioprine versus Beta Interferons for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multicentre Randomized Non-Inferiority Trial*. PLoS ONE 9(11): e113371. doi:10.1371/journal.pone.0113371)

### METOTREXATE

Il metotrexate è un farmaco che agisce principalmente inibendo la diidrofolato reduttasi. Uno studio condotto su pazienti con forme progressive di malattia ha dimostrato un miglioramento della funzionalità degli arti superiori, valutata al 9-hole-PEG *test*, nel gruppo di pazienti trattati con 7.5 mg a settimana di metotrexate rispetto al gruppo placebo. Gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati da infezioni (polmoniti), cirrosi, disturbi dispeptici, anemia aplastica e raramente neoplasie. Azatioprina e metotrexate sono farmaci che richiedono un monitoraggio

ematochimico e di RM. Prima di iniziare il trattamento con azatioprina sarebbe utile analizzare il polimorfismo della Tiopurina Metiltransferasi, per la stratificazione del rischio di mielotossicità in corso di trattamento.

### **RITUXIMAB**

Il Rituximab è un anticorpo monoclonale anti CD20 che determina una deplezione selettiva dei linfociti B. Il suo utilizzo è approvato per il trattamento del linfoma a cellule B, l'artrite reumatoide e le vasculiti sistemiche. Il farmaco, pur non essendo approvato per il trattamento della SM, si è dimostrato efficace in due RCTs di fase II ed in uno studio osservazionale (*Hauser et al. B-cell depletivo with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med 2008;358:676–688. Hawker et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol 2009;66:460–471. Salzer et al. Rituximab in multiple sclerosis: a retrospective observational study on safety and efficacy. Neurology 2016; 87:2074 – 81*). Il Rituximab è pertanto utilizzato *off-label* nella terapia della SM. Il farmaco, inoltre, ha dimostrato di avere un'efficacia e tollerabilità superiori al fingolimod nello *shift* dal natalizumab in pazienti con positività agli anticorpi anti JCV (*Alping et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. Ann Neurol. 2016 Jun;79(6):950-8*). Viene generalmente somministrato in infusione alla dose di 500 o 1000 mg ogni 6 mesi, in alcuni casi dopo una dose di attacco maggiore (1000-2000 mg suddivisi in 2 infusioni somministrate nell'arco di un mese). Il *follow-up* clinico e di RM viene effettuato ogni 6 mesi o secondo indicazione clinica. Gli esami ematochimici (con monitoraggio dei linfociti B) vengono effettuati prima di ciascuna infusione.

#### **4.5.1 Specifiche relative alla Prescrizione dei Farmaci *Off-Label*.**

Il medico nel prescrivere un medicinale deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'AIC rilasciata dall'AIFA (L. 94/1998, art. 3), quando ciò non avviene l'utilizzo del medicinale si definisce "*off-label*".

L'uso *off-label* riguarda, molto spesso, molecole conosciute e utilizzate da tempo, per le quali le evidenze scientifiche suggeriscono un loro razionale uso anche in situazioni cliniche non approvate da un punto di vista regolatorio.

La prescrizione di farmaci *off-label* è consentita e disciplinata da un punto di vista normativo e rappresenta un'importante opportunità che può portare a progressi significativi nella conoscenza e nella terapia di alcune patologie. D'altra parte, l'uso di farmaci *off-label* espone il paziente a rischi potenziali, considerato che l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci non sono state adeguatamente valutate.

In singoli casi, il medico sotto la propria diretta responsabilità, può utilizzare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, rispettando le seguenti regole:

- informazione al paziente, o al tutore, nei casi previsti, e sottoscrizione del consenso informato.
- Assenza di terapie alternative.
- Efficacia dimostrata del medicinale sulla base della letteratura scientifica (presenza di studi clinici pubblicati di fase 2 e di fase 3).

##### In tal caso il Farmaco rimane a carico del paziente

La Regione Calabria con proprio specifico regolamento allegato al DCA 33/2015 e smi ha istituito in ogni Azienda Sanitaria (Ospedaliera e Provinciale) la Commissione Aziendale del Farmaco (CAF) che tra gli altri ha il compito di esaminare, su richiesta motivata del prescrittore, la possibilità di erogazione in forma diretta di farmaci con utilizzi *off-label*, nei casi in cui non esista alternativa terapeutica e tale uso non sia contemplato dalla normativa vigente : L. 648/96, usi *off-label* liste AIFA per Uso consolidato (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normativa-di-riferimento-sperimentazione-clinica>)

A tale procedura di autorizzazione si accede prevalentemente nei casi di utilizzi all'interno delle strutture ospedaliere o in regime di continuità, a seguito di trattamento prescritto da struttura specialistica ospedaliera e per patologie che possono mettere a repentaglio la vita del paziente.

Esiste a tal proposito una modulistica ad *hoc* su base regionale cui va allegata:

- 1) relazione clinica dettagliata relativa alla patologia e all'efficacia del trattamento, corredata di eventuale bibliografia relativa alla letteratura scientifica esistente con particolare riferimenti a studi di fase 2 e 3 ;
- 2) assunzione di responsabilità del prescrittore all'uso del farmaco;
- 3) consenso informato sottoscritto dal paziente (o tutore).

*Restano in ogni caso a carico del paziente i trattamenti non autorizzati dalla suddetta Commissione e gli usi non contemplati dalla normativa vigente*

Come già indicato esistono poi gli usi consolidati nel qual caso il riferimento normativo è l'allegato 4 – Lista dei farmaci neurologici di cui al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/legge-64896>.

Nel caso in cui il medicinale, che non presenta in scheda tecnica indicazione al trattamento ma tale indicazione è prevista nella Lista citata, sarà prescrivibile da parte dello specialista neurologo e viene erogato in dispensazione diretta da parte delle farmacie territoriali delle Aziende Sanitarie della regione Calabria, di riferimento del paziente.

Nello specifico a titolo esemplificativo si riportano di seguito le indicazioni allargate per alcuni medicinali di uso nella SM per come presente nell'ultimo aggiornamento di giugno 2017:

- AMANTIDINA : nella fatica da sclerosi multipla.
- AZATIOPRINA, CICLOFOSFAMIDE: per il trattamento delle malattie autoimmuni a carattere neurologico.
- NATALIZUMAB: nel trattamento degli adolescenti di età compresa tra i 12 e 18 anni aventi le caratteristiche del gruppo B del registro Tysabri.

#### **4.6 TERAPIE SINTOMATICHE**

Disturbi genito-urinari, dell'affettività, sintomi quali la fatica, disfagia, disartria, dolore neuropatico, fenomeni parossistici, spasticità, possono risultare fortemente invalidanti ed avere un impatto negativo sulla qualità della vita della persona.

Anche i trattamenti a lungo termine possono a loro volta causare o aumentare alcuni sintomi (spasticità, fatica).

La cura della malattia si avvale pertanto dell'impiego di numerosi trattamenti farmacologici sintomatici, allo scopo di consentire a ciascuna persona affetta da SM di mantenere il più alto livello funzionale possibile, sia in termini fisici che cognitivi.

I sintomi più frequentemente trattati e sottoposti a prescrizione medica sono la fatica, la spasticità e il dolore.

#### **4.6.1 La fatica**

Il trattamento della fatica include un approccio non farmacologico (*training*, riabilitazione, terapia cognitivo-comportamentale, trattamenti alternativi) ed uno farmacologico, che si avvale di trattamenti quali la 4 aminopiridina (galenico) e la fampridina, mentre l'amantadina, il modafinil e antidepressivi sono trattamenti *off-label*.

Attualmente l'unico trattamento autorizzato ma non rimborsato per la terapia della fatica è la fampridina. Anche la 4-aminopiridina, in vendita come galenico presso alcune farmacie pubbliche dietro presentazione di ricetta medica, sembra essere efficace nel trattamento di questo sintomo.

#### **Aminopiridina (AP)**

La Aminopiridina è una molecola che blocca i canali del potassio sulla superficie delle fibre nervose. Bloccando i canali del potassio la molecola riduce la dispersione della corrente ionica attraverso questi canali, prolungando in tal modo il fenomeno della ripolarizzazione e aumentando la formazione del potenziale d'azione negli assoni demielinizzati e le funzioni neurologiche. Migliora i sintomi nei pazienti affetti da SM ed in particolare la difficoltà di deambulazione e la fatica. Viene somministrata per via orale alla dose di 10 mg, due volte al giorno. Può essere utilizzata in pazienti adulti con un punteggio EDSS tra 4 e 7. La prescrizione iniziale deve essere limitata a 2 settimane di terapia, perché in genere i benefici clinici compaiono entro 2 settimane dall'inizio del trattamento. Se le persone in trattamento non riferiscono o non presentano beneficio il trattamento andrà interrotto. Tale molecola è in vendita come medicinale galenico dietro prescrizione specialistica. Gli effetti collaterali più frequenti sono: infezione delle vie urinarie, insonnia, ansia, sensazione di instabilità, vertigini, cefalea, sensazione di stanchezza o di debolezza, parestesie, tremore, dispnea, mal di gola, nausea, vomito, costipazione, dispepsia, dolore alla schiena, disturbi del sonno.

#### **4.6.2 La spasticità**

Segni clinici correlati alla spasticità sono presenti in oltre il 90% dei pazienti affetti da SM definita. Il trattamento della spasticità è finalizzato alla riduzione del dolore, al miglioramento della funzione e alla facilitazione del trattamento riabilitativo.

I possibili trattamenti farmacologici comprendono: antispastici per uso orale, trattamenti locali, baclofen intratecale.

Gli antispastici per uso orale comprendono: baclofen, tizanidina, eperisone cloridrato, gabapentin, diazepam e THC-TBD.

#### **THC-CBD**

Il nabixilolo è una miscela di due estratti naturali derivati dalla pianta della cannabis: delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e cannabidiolo (CBD) nel rapporto di circa 1:1. Il meccanismo d'azione è mediato dall'interazione con i recettori CB1 e CB2 del sistema degli endocannabinoidi.

Viene somministrato per *spray* orale ad una dose compresa tra 1 e 12 applicazioni al giorno con titolazione graduale della dose.

In Italia è stato approvato con decreto in G.U. del 30 aprile 2013 e classificato fascia H RRL. La prescrizione è soggetta a registro *web* AIFA, limitata a specialisti neurologi dei Centri prescrittori individuati per la diagnosi e cura della Sclerosi Multipla da parte delle regioni e autorizzati all'accesso sulla piattaforma *web* AIFA.

È indicato nel trattamento della spasticità in corso di SM, nelle persone che hanno già assunto altri trattamenti per la spasticità ma non hanno ottenuto un adeguato beneficio o hanno riportato eccessivi effetti collaterali.

Gli effetti collaterali più comuni sono una sensazione di sonnolenza e capogiro, meno frequentemente una sintomatologia psicotica o crisi epilettiche. Le persone che soffrono di effetti collaterali significativi non devono guidare, utilizzare macchinari o prendere parte a qualsiasi attività che potrebbe risultare pericolosa. Una riduzione degli effetti collaterali si ottiene in seguito a riduzione della dose assunta.

**Trattamenti locali:** Tossina botulinica

#### **Baclofen Intratecale**

Consiste nella somministrazione diretta del baclofen con catetere intratecale tramite pompa programmabile. È indicata nei pazienti con grave spasticità degli arti inferiori non gestibile con farmaci orali o trattamenti locali.

### 4.6.3 Il dolore

Più di 2/3 dei pazienti con SM sperimenta nel corso della malattia una forma di dolore neuropatico. Il 65% dei pazienti assume farmaci antidolorifici senza beneficio. Nel 17% dei casi il dolore si definisce cronico.

Il trattamento medico del dolore neuropatico si avvale di diverse categorie di farmaci:

- antidepressivi: Triciclici (Amitriptilina, Nortriptilina), Inibitori del *re-uptake* 5-HT e NA (Venlafaxina, Duloxetina).
- antiepilettici: gabapentin, pregabalin, carbamazepina, topiramato, benzodiazepine
- oppioidi: codeina, morfina.

L'utilizzo di tali farmaci, prescrizione e dispensazione si riferisce per singola classe alle modalità previste dalla vigente normativa ed alle indicazioni riferite alle note AIFA (es. nota AIFA 4 per gli antiepilettici) ed alla normativa specifica della terapia del dolore in riferimento agli oppiacei.

## 4.7 PERCORSO DEL FARMACO NELLA SCLEROSI MULTIPLA

Il paziente affetto da SM in trattamento farmacologico accede allo stesso attraverso le farmacie Ospedaliere e Territoriali della Regione, secondo le modalità descritte nel percorso terapeutico, che fanno riferimento alle norme nazionali e regionali in materia (L.405/2001, Nota AIFA 65 ecc.).

In particolare i diversi *step* del percorso terapeutico sono:

- 1) registrazione in farmacia del Piano terapeutico redatto, ai sensi della NOTA AIFA 65, dal Neurologo dei centri di riferimento regionali per la SM.
- 2) Presa in carico del paziente da parte della Farmacia Ospedaliera/Territoriale.
- 3) Erogazione del farmaco per un periodo di un mese di terapia, salvo diversa specifica valutazione del singolo caso.
- 4) Informazione al paziente sulle modalità di somministrazione del farmaco consegnato e sulle avvertenze e raccomandazioni, in particolare sulla corretta conservazione del farmaco al domicilio.

Il centro di riferimento regionale per la SM, al momento della prima visita e a seguito di tutte le successive visite di *follow-up*, all'atto della prescrizione di un trattamento farmacologico con un medicinale di cui alla Nota AIFA 65, adotta apposito schema di Piano Terapeutico che potrà avere durata fino a 6 mesi di trattamento.

Il Piano terapeutico sarà redatto in 3 copie, una rimarrà al Centro che ha in carico il paziente e farà parte della cartella clinica dello stesso, una verrà inviata a cura del centro alla Farmacia di riferimento territoriale del paziente sulla base di quanto definito anche dalla normativa regionale per

venire incontro alle esigenze del malato, una copia dovrà essere trasmessa al Medico di Medicina Generale (MMG), coinvolto nel percorso di cura del paziente. Quest' ultimo dovrà monitorare insieme al centro e, per quanto di sua competenza, la terapia rispetto alla *compliance* ed alla sicurezza, sempre in stretto contatto con il neurologo di riferimento per ogni eventuale trattamento aggiuntivo legato ad altre copatologie.

A tal proposito si fa riferimento alla Procedura per la Riconciliazione Farmacologica (Raccomandazione Ministeriale 17) di cui al DCA 98/2017 della Regione Calabria, al fine di ottimizzare la gestione della terapia farmacologica, le eventuali modifiche di trattamento, interazioni ed eventi avversi che dovessero insorgere ed essere gestiti da *setting* assistenziali contigui.

Il Farmacista della Farmacia Ospedaliera/Territoriale (H/T), all' atto della dispensazione del farmaco, effettua un monitoraggio di appropriatezza che comprende:

- verifica della corretta compilazione del Piano Terapeutico;
- gestione *web*- AIFA, qualora presente;
- verifica del Centro Prescrittore (che rientri tra quelli autorizzati e accreditati);
- verifica della prescrizione affinché rientri nelle indicazioni registrate o rientri nella categoria di Farmaco "*off-label*", nel qual caso si attivano le procedure di distribuzione relative e l'eventuale richiesta di documentazione *ad hoc*, per come regolamentato ai sensi della procedura di utilizzo di medicinali *off-label* di cui alla DGR n. 83/2010 e s.m.i..

I Responsabili della Farmacovigilanza delle Aziende Sanitarie/Aziende Ospedaliere effettuano un monitoraggio della sicurezza:

- raccolta segnalazioni di sospette ADR;
- inserimento in RNF delle segnalazioni;
- predisposizione *feed-back* e *follow-up* per segnalatori e operatori sanitari.

La prima erogazione del medicinale, di almeno una confezione o di un quantitativo sufficiente ad almeno 30 gg di terapia, dovrà essere effettuata dalla Farmacia H/T di riferimento del Centro, al fine di garantire la dimissione ospedaliera/territoriale ai sensi della L.405/2001 e smi.

Contestualmente il Piano Terapeutico, qualora la farmacia che nel contempo effettua la prima distribuzione del farmaco non dovesse coincidere con quella di residenza del paziente, dovrà essere inviato, sempre a cura del Centro SM, alla farmacia territoriale/distrettuale di riferimento per residenza del paziente, che quindi potrà garantire nei tempi e modi previsti alla dispensazione del farmaco.

La stessa procedura verrà adottata in caso di modifica del trattamento ai successivi *follow-up*, al fine di garantire continuità di cura ed una corretta gestione degli approvvigionamenti da parte delle farmacie preposte alla distribuzione.

Nel caso in cui invece il medicinale sia somministrato in regime ospedaliero, anche in *day hospital*, il Centro ospedaliero si approvvigionerà del farmaco direttamente dalla farmacia ospedaliera di riferimento mediante richiesta motivata e personale al fine di rendere comunque possibile il monitoraggio di appropriatezza e sicurezza, la tracciabilità e la rendicontazione delle terapie. Nel caso di medicinali soggetti a Piano terapeutico di cui ai registri *web* AIFA, le modalità di richiesta farmaco saranno assolve dalla procedura online prevista di volta in volta dalla Determina AIFA di istituzione del registro stesso.

## **5. PERCORSO ASSISTENZIALE INTEGRATO DELLA PERSONA CON SCLEROSI MULTIPLA**

Oggi diventa prioritaria la necessità di garantire ai pazienti una migliore qualità di vita e nel contempo rendere possibile anche una razionalizzazione dei costi di gestione della malattia, definendo percorsi che costituiscano la base di un Sistema Sanitario capace di soddisfare contemporaneamente i bisogni delle persone con SM e le esigenze legate alla sostenibilità, efficacia ed efficienza.

Il metodo dei percorsi assistenziali, oltre a permettere di dare evidenza a tutti i prodotti dell'assistenza, sia clinici come la diagnosi, la terapia, etc. sia non clinici come la comunicazione della diagnosi, il patto di cura, etc. è indispensabile per la costruzione delle reti, per dare centralità al paziente e per implementare e diffondere "buone pratiche" nel sistema assistenziale dando evidenza al contributo di tutti gli attori.

Infatti, i principali benefici dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA), in generale, sono quelli di riuscire in maniera molto attenta a definire quali sono i percorsi che i pazienti devono seguire sia in merito ai trattamenti farmacologici quanto a tutta l'assistenza sanitaria. Nello specifico, per quanto riguarda la SM, l'auspicio che si sviluppino i PDTA è perché la SM è una patologia che, se presa a livello precoce, può aiutare il paziente a rallentare la progressione della malattia. Questo vuol dire, in primo luogo, beneficio per il paziente, perché migliora la sua qualità di vita e perché la malattia progredisce molto più lentamente, ma ci sono anche dei vantaggi dal punto di vista economico-finanziario.

I PDTA sono quindi uno strumento che può aiutare a prendere in carico precocemente il paziente, per intercettarlo prima che si manifestino delle progressioni gravi della patologia.

Il percorso assistenziale garantisce la presa in carico del paziente e assicura la diagnosi tempestiva di malattia, il monitoraggio clinico strumentale e il trattamento secondo un progetto personalizzato per rispondere in maniera appropriata ai bisogni eterogenei delle persone affette da SM.

La presa in carico socio-sanitaria richiede la collaborazione di varie figure professionali: medico di medicina generale, neurologo, fisiatra, infermiere, psicologo, assistente sociale, la persona con SM e la sua famiglia, con un ruolo centrale e attivo nel processo decisionale.

Con queste figure devono fare rete altri specialisti che di volta in volta possono essere necessari, come l'oculista, il ginecologo, l'urologo, lo pneumologo, il medico legale, il medico del lavoro, nonché, per l'accertamento della disabilità, i componenti medici e sociali delle commissioni medico legali.

Perché possa funzionare, il PDTA deve avere dei cardini fondamentali su cui basarsi:

la centralità della persona, la continuità della presa in carico del paziente con un buon sistema di integrazione tra ospedale e territorio, la funzione della rete dei centri clinici, l'accertamento della disabilità e, infine, la riabilitazione.

Per questo è necessario creare un modello di rete clinica e assistenziale efficace ed efficiente, attraverso una migliore organizzazione dei Centri per la cura della SM e un'integrazione dei servizi ospedalieri e territoriali, che garantisca omogeneità di accesso alle cure e una migliore gestione dei pazienti, partendo dalle loro reali esigenze.

Per realizzare un modello efficace di PDTA occorrono due livelli che devono interagire fra loro: il livello territoriale e i Centri clinici SM.

## **6. LA RETE DEI CENTRI CLINICI PER LA SM**

È quindi indispensabile che si realizzi la rete dei Centri clinici SM in grado di garantire livelli essenziali di assistenza per tutte le fasi della malattia in raccordo con il territorio.

Ad oggi, i centri regionali per la SM garantiscono un intervento a chi è seguito direttamente dal Centro stesso per le cure farmacologiche specifiche, ma oltre il 30% delle persone con SM con decenni di malattia (con forma di malattia progressiva e presenza di disabilità, per i quali non vi sono farmaci innovativi) non si rivolge più ad un Centro Clinico SM.

Il Centro Clinico SM garantisce la presa in carico del paziente e assicura la diagnosi tempestiva di malattia, il monitoraggio clinico strumentale e il trattamento secondo un progetto personalizzato per rispondere in maniera appropriata ai bisogni eterogenei delle persone affette da SM.

Non tutti i Centri hanno un modello organizzativo e dotazioni uniformi e si riscontrano accentuate difformità in ordine al volume delle persone seguite; in questo senso si registra la tendenza delle regioni di definire reti cliniche di patologia sulla base di determinati modelli /livelli.

Il Centro Clinico SM, almeno uno per provincia, deve avere un'*équipe* di base generalmente composta dal neurologo e da un infermiere specificamente preparati per la SM e deve inoltre garantire:

1. la possibilità di accesso a degenza ordinaria/*day hospital/day service*;
2. servizi di laboratorio;
3. consulenze multi specialistiche;
4. dotazioni tecnologiche appropriate;
5. farmacia per erogazione dei farmaci.

La gestione dei pazienti con SM, in linea con tale orientamento, deve poter prevedere diversi *setting* assistenziali, la cui scelta è orientata unicamente dalla complessità del singolo caso, in quanto bisogni e necessità assistenziali, proprio per il tipo di malattia, non restano identici ma variano nel tempo in funzione dell'evoluzione della malattia e della disabilità e richiedono risposte diversificate da parte del sistema dei servizi.

Dunque oltre alla possibilità di ricovero, in regime di degenza ordinaria o di *day hospital*, e al tradizionale approccio ambulatoriale, è da prevedere anche l'ambito di trattamento in *day service*, al fine di integrare in modo organico le complesse necessità dei pazienti con SM.

Il Centro Clinico SM ha inoltre un ruolo di governo strategico con funzioni di coordinamento diretto con il territorio. L'*equipe* multidisciplinare che vi opera deve garantire una sinergia di interventi con il team del territorio per poter realizzare il processo di integrazione delle cure.

La persona deve avere un punto di riferimento certo a livello territoriale e in prossimità del suo ambiente di vita, che coordini progressivamente l'intero percorso di presa in carico. Nella logica della *community care*, il riferimento fondamentale per coordinare l'intero percorso di diagnosi, cura e assistenza dovrà essere il distretto socio-sanitario. Perché questo accada è necessario che venga creato in ogni distretto un 'nucleo unitario' di presa in carico della persona, composto dal medico di medicina generale e da tutte le figure che costituiscono la rete territoriale: assistente sociale, psicologo, fisiatra, infermiere, specialisti, medico di sanità pubblica e altri servizi territoriali, in grado di prendere in carico i bisogni che la persona esprime.

## 7. CONTESTO REGIONALE

In Calabria, i dati di prevalenza dei pazienti affetti da SM, alla data del gennaio 2016, registrano un numero di 3.470 persone affette, con incidenza di 110 nuovi casi diagnosticati in un anno (dato AISM riferito al 2015).

Allo stato attuale, in Calabria esistono nove centri che sono stati riconosciuti, con il decreto n. 1845 del 21 febbraio 2005 e s.m.i., quali centri prescrittori deputati alla diagnosi e alla prescrizione terapeutica, di seguito indicati:

- Centro SM dell' U.O. Neurologia dell'Ospedale di Castrovillari
- Centro SM dell' U.O. Neurologia dell'Ospedale di Corigliano Calabro
- Centro SM dell' U.O. Neurologia dell'Ospedale Annunziata di Cosenza
- Centro SM dell' U.O. Neurologia Serraspiga (già UO Neuroriabilitazione) del Distretto Sanitario Cosenza/Savuto
- Centro SM dell' U.O. Neurologia dell'Ospedale Pugliese di Catanzaro
- Centro SM dell' U.O. Neurologia dell'Ospedale di Vibo Valentia
- Centro SM dell' U.O. Neurologia dell'Ospedale di Crotona
- Centro SM della Clinica Neurologica del Policlinico Universitario di Catanzaro
- Centro SM dell' U.O. Neurologia dell'Ospedale Riuniti di Reggio Calabria

Di seguito sono riportati i dati relativi ai pazienti trattati presso i Centri SM prescrittori negli anni 2015 e 2016:

<b>Regione Calabria</b>		
	<b>2015</b>	<b>2016</b>
CENTRO PRESCRITTORE U.O. Neurologia A.O.U. "Mater Domini" Catanzaro	175	304
CENTRO PRESCRITTORE U.O. Neurologia A.O. "Bianchi-Melacrino" Reggio Calabria	112	99
CENTRO PRESCRITTORE U.O. Neurologia A.O. "Annunziata" Cosenza	89	138
CENTRO PRESCRITTORE Neuroriabilitazione ASP Cosenza località Serraspiga	95	117
CENTRO PRESCRITTORE U.O. Neurologia A.O. "Pugliese Ciaccio" Catanzaro	18	33
CENTRO PRESCRITTORE U.O. Neurologia A.O. "Jazzolino" Vibo Valentia	64	48
CENTRO PRESCRITTORE U.O. Neurologia A.O. "San Giovanni di Dio" Crotona.	35	49
CENTRO PRESCRITTORE U.O. Neurologia A.O. "Ferraris" Castrovillari	22	26
CENTRO PRESCRITTORE U.O. Neurologia A.O. "Ospedale civile G. Compagna" Corigliano Calabro	1	0
<b>Tot pz ASP Regione Calabria</b>	<b>611</b>	<b>814</b>
<b>TOT pz fuori regione</b>	<b>438</b>	<b>341</b>

Risulta giusto evidenziare che sul numero totale dei pazienti diagnosticati, solo circa la metà degli stessi risulta regolarmente seguito dai centri clinici SM di riferimento ed autorizzati dalla Regione. Questo fenomeno risulta dovuto fondamentalmente ad una serie di fattori, di seguito meglio specificati:

- è riconosciuto che le prime fasi della malattia vengono particolarmente attenzionati dal paziente, dalla famiglia e dal medico di base con richiesta di incontri frequenti con gli stessi centri;
- la fase della diagnosi e dell'inizio della terapia può avere una durata molto variabile e condizionata anche dalla *compliance* del paziente alla somministrazione delle prime terapie farmacologiche;
- la periodicità dei controlli è finalizzata al rinnovo del piano terapeutico ed al monitoraggio degli esami propedeutici alla stesura dello stesso;
- la storia naturale della patologia, per la maggior parte dei pazienti, risulta caratterizzata da ricadute e remissioni per un periodo variabile di circa 20-25 anni, seguita poi da una fase di "progressione" durante la quale si osserva prevalentemente un incremento della disabilità, e, ad oggi, i farmaci individuati per il trattamento della malattia presentano indicazione specifica ed esclusiva per il trattamento delle forme con recidiva e remissione e che per le forme con progressione non risultano individuati trattamenti specifici.

Pertanto, i pazienti nel corso del tempo, tendono progressivamente a perdere il contatto con il centro di riferimento, rivolgendosi successivamente alle strutture assistenziali ricadenti sul territorio, che spesso non riescono a soddisfare i reali bisogni dei pazienti.

Da ciò emerge la necessità di fornire un'offerta assistenziale di tipo multidisciplinare e multi professionale in grado di soddisfare quella serie di esigenze sia di natura clinica che assistenziale attualmente in parte carenti sul territorio regionale.

In questo contesto regionale, risulta utile evidenziare l'esperienza realizzata dal Centro SM afferente al Distretto Sanitario Cosenza/Savuto dell'ASP di Cosenza che rappresenta un esempio di modello assistenziale, unico al momento sul territorio regionale, ove in ambito distrettuale è stata creata una struttura territoriale con un *team* multidisciplinare, costituito da diverse figure professionali che consentono la reale presa in carico globale del paziente e della sua patologia. Nel dettaglio, oltre al neurologo, sono presenti: fisiatra, infermiere dedicato, psicologo, terapeuta della riabilitazione motoria, logopedista, terapeuta occupazionale e, per la fase diagnostica di grande rilievo, anche la presenza dei tecnici di Neurofisiopatologia per lo studio degli esami neurofisiologici utili alla diagnosi e al monitoraggio della malattia. Inoltre il centro stesso si avvale della collaborazione consolidata, all'interno dello stesso Distretto sociosanitario, di altre figure

specialistiche quali: urologo, oculista, dermatologo, ortopedico, pneumologo, cardiologo. Da sottolineare anche il supporto dell'associazione dei pazienti della provincia di Cosenza.

L'esperienza consolidata da circa 17 anni e i risultati ottenuti in termini di continuità assistenziale multidisciplinare ci spinge alla possibilità di adottare lo stesso modello in altri ambiti territoriali.

## **8. RETE REGIONALE DEI CENTRI CLINICI PER LA SM**

Il Programma Operativo 2016-2018, al Punto 2.1.4.8 "PDTA Sclerosi Multipla", prevede l'attuazione della rete assistenziale per la SM, con l'obiettivo di qualificare l'offerta di assistenza per il paziente cronico riducendo l'ospedalizzazione.

L'individuazione di un modello di Rete Regionale dei Centri Clinici per la SM si fonda sulla valorizzazione dei Centri già attivati, che dovranno operare in sinergia con i servizi territoriali distrettuali. La rete assistenziale è strutturata in diversi livelli in funzione del possesso di requisiti strutturali, organizzativi, gestionali e di volumi di attività dei centri SM.

**Il Centro SM di Primo livello** deve essere in grado di garantire livelli standard organizzativi e di servizio, quali:

### **Requisiti di personale**

- Il responsabile del Centro deve possedere esperienza sulla SM comprovata da *curriculum vitae*; l'organico dei neurologi dedicati deve essere proporzionale al numero dei pazienti seguiti, in numero di almeno un neurologo ogni 250 pazienti con SM (per dedicato si intende prevalentemente il medico che dedica la sua attività professionale al centro SM);
- l'organico deve comprendere almeno un infermiere con specifica formazione nella SM;
- il Centro deve garantire, quando necessario, le figure di supporto (psicologo e assistente sociale).

### **Requisiti strutturali e organizzativi**

- collocazione presso una struttura ospedaliera o territoriale dedicata;
- ambulatorio dedicato per attività clinica diagnostica, di *follow-up* assistenziale e di monitoraggio di farmaci;
- nel caso in cui il Centro sia autorizzato alla somministrazione dei farmaci innovativi, attività di *day hospital* oppure *day service* per somministrazione ed osservazione protratta all'assunzione di tali farmaci che lo richiedono per motivazioni cliniche ed indicazioni AIFA sia con cadenza periodica che durante le prime somministrazioni;
- disponibilità di dotazione strumentale necessarie per l'approccio diagnostico e di *follow-up* collocate all'interno della struttura o ad esse collegate (RMN 1,5 T, laboratorio analisi, Laboratorio Neurofisiologia per PE);

- segreteria di accoglienza e indirizzo per le persone con SM verso i servizi del Centro e della rete territoriale nell'ambito del PDTA definito;
- collegamento in rete e funzionamento integrato con i servizi riabilitativi, con il MMG e con i servizi ambulatoriali del territorio garantendo la continuità assistenziale.

**I Centri SM di Secondo livello** devono possedere i seguenti requisiti:

#### **Requisiti di personale**

- Il Centro deve possedere una significativa e documentata esperienza sulla SM, deve aver seguito pazienti in trattamento con farmaci *disease-modifying* (DMD) di prima e seconda linea e deve seguire regolarmente almeno 300 pazienti (almeno due Visite l'anno);
- il Responsabile del Centro deve possedere un'esperienza comprovata da *curriculum vitae* nella direzione/referenza di centro di riferimento per la SM per almeno 5 anni (nel periodo successivo al 2005 deve essere proporzionale ai pazienti seguiti in numero di almeno uno ogni 250 pazienti affetti da SM . Per dedicato si intende il medico che prevalentemente dedica la sua attività professionale al centro SM);
- almeno 1 infermiere dedicato al Centro stesso e comunque un numero congruo con il numero di pazienti stabilmente afferenti al Centro (es. 1 ogni 250 pazienti);
- il Centro deve garantire, attraverso la struttura in cui è collocato o attraverso una struttura ad esso collegata funzionalmente un'*equipe* interdisciplinare (vedi Nota SIN) in grado di affrontare la complessità della malattia, nonché la presenza di figure professionali previste in base alla regolamentazione vigente per la gestione di farmaci specifici, inclusi:

Neurologo	Neuroradiologo	Neurofisiologo
Psicologo	Fisiatra	Fisioterapista
Logopedista	Oculista	Urologo
Ginecologo	Otorinolaringoiatra	Endocrinologo
Dermatologo	Nutrizionista	Assistente sociale

#### **Requisiti strutturali e compiti organizzativi**

- Collocazione o collegamento con una struttura U.O. di Neurologia in grado di gestire la complessità diagnostica e assistenziale, in particolare nelle fasi avanzate di malattia;
- ambulatorio dedicato per attività clinica diagnostica, di *follow-up* assistenziale e di monitoraggio di farmaci;

- attività di *day hospital/day service* per infusione e osservazione protratta all'assunzione di farmaci innovativi che lo richiedono per motivazioni cliniche e indicazioni AIFA, sia con cadenza periodica che durante le prime somministrazioni;
- disponibilità di dotazione strumentale necessarie per l'approccio diagnostico e di *follow-up* presenti all'interno della strutture (incluse RMN 1,5 TESLA), potenziali evocati, laboratorio per analisi specifiche previste dal PDTA, etc.;
- disponibilità di ambienti dedicati e accessibili;
- segreteria di accoglienza e indirizzo per le persone con SM dedicata anche alle prenotazioni dei servizi del Centro (prenotazioni esami strumentali, visite di *follow-up*, accessi riabilitativi, etc.);
- applicazione del PDTA regionale incluse procedure diagnostiche specifiche, monitoraggio clinico e strumentale, erogazione dei trattamenti farmacologici della fase acuta, delle terapie a lungo termine, delle terapie immunosoppressive e delle terapie sintomatiche, monitoraggio specifico per le terapie della malattia, gestione della complessità ai diversi livelli di evoluzione della malattia.
- Trattamento con ogni terapia specifica approvata da AIFA ed inserita nel prontuario terapeutico regionale garantendo l'osservanza delle indicazioni specifiche eventualmente previste da AIFA.
- Accesso dedicato e tempestivo ai servizi necessari
- Definire linee guida specifiche e gestire periodici incontri formativi e informativi sia a livello regionale che per i Centri collegati.
- Organizzare la formazione periodica e l'aggiornamento degli operatori dei Centri e delle *équipes* interdisciplinari.
- Pianificare e partecipare a ricerche scientifiche e sperimentazioni cliniche nazionali ed internazionali.

Nella tabella che segue, sono indicati i centri di I e II livello individuati nella diverse aree geografiche della regione:

	<b>Centri 1 livello</b>	<b>Centri 2 livello</b>
<b>AREA NORD</b>	Centro SM UO Neurologia Ospedale di Castrovillari ASP Cosenza	Centro SM UO Neurologia Distretto di Cosenza ASP Cosenza
	Centro SM UO Neurologia Ospedale di Corigliano Calabro ASP Cosenza	Centro SM UO Neurologia Ospedale Civile Annunziata AO Cosenza
<b>AREA CENTRO</b>	Centro SM UO Neurologia Ospedale Pugliese Ciaccio di Catanzaro	Centro SM presso Clinica Neurologica Policlinico Universitario di Catanzaro
	Centro SM UO Neurologia Ospedale di Crotona	
	Centro SM UO Neurologia Ospedale di Vibo Valentia.	
<b>AREA SUD</b>		Centro SM UO Neurologia Ospedale Riuniti di Reggio Calabria

Nel territorio dell'Area Sud dove non sono già presenti realtà di primo livello, si può prevedere la realizzazione di un Centro SM da individuare nel Distretto Socio Sanitario dell'ASP di Reggio Calabria, ove opererà un Neurologo territoriale, con il supporto iniziale di un medico del centro ospedaliero di riferimento di II livello, esperto nella SM.

## **9. ASSOCIAZIONE DI PAZIENTI**

Il ruolo delle associazioni di pazienti è quello di rappresentanza, sostegno, affiancamento alla partecipazione dell'individuo a processi che lo coinvolgono e contribuzione all'elaborazione di linee guida e relativo monitoraggio.

Il processo/percorso di presa in carico deve essere codificato a prescindere dalle stesse, andando a connotare il percorso come un livello essenziale di assistenza accresciuto e garantito. Sempre più intese come enti di *Advocacy*, le Associazioni tuttavia si trovano oggi ad intervenire nell'erogazione di servizi suppletivi (e non integrativi/complementari) a supporto della persona.

## **10. LA RIABILITAZIONE**

### **10.1 Modalità organizzative e operative del lavoro in riabilitazione**

Il Progetto Riabilitativo Individuale (PRI) e il Progetto Riabilitativo di Struttura (PRS) sono gli strumenti operativi specifici per una corretta metodologia riabilitativa e un'adeguata organizzazione multidisciplinare in grado di garantire "un approccio globale alla gestione dei servizi sanitari" e la

“gestione clinica, attraverso la responsabilizzazione dei diversi professionisti”, come indicato nel Piano di indirizzo per la Riabilitazione (PINDRIA).

#### Alcuni chiarimenti relativi al PRI ed al PRS.

Per quanto attiene al primo, il coordinamento e la responsabilità del Team multidisciplinare sono del medico specialista in riabilitazione, secondo quanto indicato nel PINDRIA. L’equipe riabilitativa, che elabora il progetto e lo realizza attraverso i programmi, è naturalmente costituita dai professionisti che ne fanno parte; alcuni in maniera stabile, altri in maniera meno costante in relazione alle eventuali specifiche emergenti necessità. Dell’equipe fanno necessariamente parte attiva la persona presa in carico e i suoi familiari, gli unici che possono e devono orientare il lavoro del TEAM verso i risultati più desiderati e più attesi, nel confronto con la realtà clinica e tecnica esistente.

I professionisti, che riteniamo debbano essere necessariamente all’interno di un’equipe, che possa realizzare effettivamente una completa presa in carico riabilitativa, sono: il fisiatra, il fisioterapista, il logopedista, il terapeuta occupazionale, il neuropsicologo, l’infermiere, lo psicologo, l’assistente sociale; oltre alla presenza del neurologo, foniatra, urologo, ginecologo ad intervenire secondo giudizio clinico. Ciascuna di queste professionalità, senza perdere la propria specificità, dovrebbe integrare il proprio intervento all’interno della visione condivisa dell’intero gruppo, coordinato, come già detto, dal fisiatra. Per ciascuno di questi professionisti vi è la necessità di una specifica formazione ed esperienza nell’ambito della S.M..

Per il Progetto Riabilitativo di Struttura s’intende che, la presa in carico riabilitativa delle persone affette da SM, deve avvenire in strutture le quali possano garantire le più appropriate caratteristiche al loro interno, affinché il percorso riabilitativo possa essere eseguito nella maniera più completa ed adeguata. Ciò dal punto di vista sia logistico-strutturale, sia di dotazione tecnica e strumentale, sia di tipo organizzativo (ad esempio la garanzia di un lavoro in equipe del tipo descritto al punto precedente).

Quanto appena indicato spinge ad esempio ad identificare, come strutture che possono sviluppare un progetto riabilitativo di struttura, quelle territoriali (ex art.26) che possono offrire alla persona sofferente sia una presa in carico ambulatoriale, che una presa in carico in internato, seminternato o domiciliare. Tipologie di assistenza che, come vedremo di seguito, possono tutte rendersi necessarie nell’evoluzione del percorso riabilitativo.

## **10.2 Criteri per la strutturazione di una possibile Rete Riabilitativa per persone con SM**

Ciò pone il problema dell'individuazione di una rete di strutture riabilitative idonee alla presa in carico delle persone con SM.

Punto importante è la necessità d'integrare l'intervento riabilitativo con i vari *steps* diagnostico terapeutici di stretta competenza neurologica fin dal momento della diagnosi. Altra peculiarità che dovrebbe costantemente qualificare l'intervento riabilitativo è quella di svolgersi il più possibile all'interno o in prossimità del contesto di vita specifico della persona ed essere orientato alla restituzione della persona trattata al proprio contesto naturale di vita.

Sicuramente la coesistenza, in un unico Centro per la SM, di una struttura diagnostico terapeutica neurologica che lavori in piena sinergia con una struttura riabilitativa interdisciplinare sarebbe una soluzione ottimale, ma tale situazione è eccezionale da riscontrare nel territorio calabrese (modello distretto di Cosenza)

Riteniamo che uno schema generale di una possibile interazione ottimale possa realizzarsi nella maggior parte dei casi attraverso un'interazione che veda contemporaneamente coinvolti sul caso Centro SM e struttura riabilitativa istituzionale di riferimento. Quanto detto consisterebbe sostanzialmente in un precoce avvio di collaborazione:

- a) Nelle Aziende Ospedaliere tra la componente neurologica del Centro e la U.O. di Medicina Fisica e Riabilitativa, che provvederebbe a produrre una prima valutazione funzionale e a stendere una prima bozza di Piano Riabilitativo Individuale e fornirà al centro le prestazioni riabilitative necessarie al paziente, ad esempio, durante il ricovero;
- b) Nei Centri che hanno sede presso i Presidi Ospedalieri delle AA. SS. PP. la collaborazione andrebbe realizzata con la struttura riabilitativa dell'ASP sede del P.O. (laddove non esista un servizio di riabilitazione nel presidio). Anche in questo caso la struttura distrettuale di competenza dovrebbe provvedere a realizzare la prima valutazione, la prima bozza del PRI e alla fornitura delle prestazioni riabilitative necessarie durante l'eventuale degenza.
- c) Il Progetto proseguirà, alle dimissioni del paziente, in uno dei Centri di Riabilitazione territoriali ritenuti adeguati alla tipologia di presa in carico necessaria in quel caso, secondo le indicazioni già fornite nell'antecedente fase diagnostica riabilitativa. Il centro provvederà a completare, ove necessario, la valutazione funzionale complessiva, a produrre le eventuali necessarie modifiche alla bozza ricevuta e a programmare, realizzare, verificare l'efficacia dei programmi stessi. Il Centro di Riabilitazione sarà individuato attraverso un criterio, oltre che di adeguatezza, di prossimità.

Purtroppo non è del tutto possibile, al momento, coprire il territorio della Calabria in maniera omogenea e omnicomprensiva del soddisfacimento di tutte le necessità ovunque. Per ottenere tale copertura omogenea dovranno essere messe in opera specifiche azioni.

Problematiche di intervento in fase riabilitativa in sedi territoriali potrebbero essere affrontati con opportune specifiche convenzioni con i Centri di Riabilitazioni idonei esistenti nel territorio che potrebbero fornire il loro intervento interdisciplinare al Centro SM, configurandosi così una specie di presa in carico domiciliare presso il domicilio temporaneo ospedaliero del paziente.

### **10.3 Obiettivi e problematiche generali della riabilitazione nella SM**

In termini generali gli interventi della riabilitazione sono finalizzati al raggiungimento dei seguenti obiettivi:

- prevenzione della perdita della funzione
- miglioramento o ripristino della funzione
- mantenimento della funzione corrente
- rallentamento dell'eventuale decadimento funzionale
- compensazione della funzione persa.

Per quanto riguarda le caratteristiche della SM, malattia polimorfa e non prevedibile, l'intervento riabilitativo non può essere standardizzato ed applicato a tutti i pazienti allo stesso modo, ma bisogna valutare quali problematiche siano maggiormente presenti in quella determinata fase clinica, in quel determinato paziente e, quindi, proporre un programma individuale nell'ambito di un Progetto di lunga durata.

### **10.4 Differenziazione dell'intervento riabilitativo in relazione al grado di disabilità**

L'intervento riabilitativo individuale nella SM, deve prevedere, come già detto, un approccio integrato e multidimensionale, finalizzato all'individuazione ed alla risoluzione di obiettivi raggiungibili e specifici, in ogni fase di progressione della malattia, che si caratterizza attraverso un crescente grado di disabilità misurato con la scala EDSS.

Obiettivo di questo PDTAR è di tracciare delle linee di guida capaci di orientare gli interventi riabilitativi nelle diverse classi di disabilità. Ferma restando l'individualizzazione del progetto/programma, di cui abbiamo ampiamente parlato.

Le classi di disabilità individuate sono quattro:

### **I (EDSS 0-3,5 : DISABILITA' LIEVE - MODERATA )**

Il paziente è pienamente deambulante pur avendo deficit neurologici evidenti in diversi settori (motorio, sensitivo, cerebellare, visivo, sfinterico) di grado lieve o moderato, non interferenti sulla sua autonomia .

### **II (EDSS 4-6 :DISABILITA' MEDIO-GRAVE)**

Il paziente non è del tutto autonomo, con evidenti limitazioni nell'attività quotidiana e nella deambulazione. Necessita di assistenza saltuaria o costante o progettazione di ausili (deambulatore, tutore gamba-piede, bastone canadese) per percorrere 100 m senza fermarsi.

### **III (EDSS 6,5-7,5 : DISABILITA' GRAVE )**

Il pz può solo muovere qualche passo. È obbligato all'uso della sedia a rotelle e può avere bisogno di aiuto per trasferirsi dalla stessa.

### **IV (EDSS 8-9,5 : DISABILITA' MOLTO GRAVE )**

Il paziente è obbligato a letto e totalmente dipendente.

Risulta abbastanza evidente che per ciascuna delle 4 classi di disabilità deve essere considerato un percorso appropriato secondo i bisogni clinico assistenziali delle persone colpite dalla malattia.

#### Fase iniziale (Fase I)

Nella fase iniziale (EDSS da 0 a 3,5) l'obiettivo dell'intervento riabilitativo deve essere principalmente mirato a preservare l'autonomia motoria attraverso il mantenimento della coordinazione motoria e dell'equilibrio e del tono-trofismo muscolare e della forza.

Un dato che merita segnalazione è l'affaticabilità dei pazienti, con soglia estremamente bassa di esauribilità. L'esercizio fisico, che provoca nei soggetti normali un innalzamento della soglia aerobica, non provoca sempre un uguale risultato nel soggetto con SM, ove sono alterati gli elementi centrali e periferici che interessano il movimento. L'esercizio fisico ha quindi il fine di preservare l'elasticità muscolo-tendinea per prevenire la comparsa della spasticità e mantenere il trofismo muscolare e, se possibile, di innalzare la soglia aerobica.

In questa fase è, di primaria importanza, inoltre preservare una corretta meccanica respiratoria ed effettuare un rinforzo dei muscoli del pavimento pelvico per prevenire complicanze genito-urinarie.

In questa fase è indicato il *setting* riabilitativo ambulatoriale.

### Fase Medio-Grave (Fase II)

Nella fase medio-grave (EDSS 4-6), in cui aumentano le turbe della deambulazione, che diventa più insicura, pur essendo i passaggi posturali ancora possibili, il trattamento sarà rivolto al recupero e/o al mantenimento delle funzioni alterate, mediante mobilizzazioni passive ed attive e posture atte a prevenire retrazioni muscolo-tendinee e blocchi articolari .

In questa fase è frequente la comparsa d'ipertono. Per ridurre l'attività dei muscoli spastici, oltre a tecniche di stretching passivo ed attivo ed altre tecniche d'inibizione tonica cinesiterapica o strumentale (Biofeedback), va valutato l'utilizzo della Tossina Botulinica o di farmaci antispastici per via sistemica.

L'esercizio terapeutico oltre a diminuire l'ipertono (che aumenta in condizioni d'ipomobilità), mediante il training, promuove l'aumento dell'energia di contrazione muscolare con riduzione tra l'altro della fatica. In questa fase possono essere utili sistemi cinesiterapici tecnologici avanzati per migliorare la capacità deambulatoria e l'equilibrio, ancor meglio se con l'utilizzo di sistemi di BWS (sostegno parziale del carico) o strumentazione robotizzata. Inoltre una ginnastica respiratoria associata migliora la ventilazione.

In questo stadio possono iniziare a comparire i primi disturbi urinari; laddove la riabilitazione perineale dovesse non risultare sufficiente, va prescritta una terapia farmacologica.

Una depressione reattiva può cogliere i pazienti in questa fase dove si comincia a percepire la disabilità associata a tale patologia.

In questa fase l'associazione del lavoro del terapeuta occupazionale (TO) a quello del fisioterapista è essenziale.

Nelle persone con EDSS 6, quando la deambulazione è possibile solo con appoggio ed i passaggi posturali sono alquanto difficoltosi, il trattamento avrà lo scopo di insegnare gli accorgimenti per sfruttare al massimo le potenzialità soprattutto nei cambi di postura, al fine di rendere il paziente meno dipendente.

Una particolare attenzione richiederà l'intervento combinato del terapeuta occupazionale con il fisioterapista, finalizzato specialmente ad una manualità tesa a mantenere un corretto rapporto con il proprio corpo e con lo spazio circostante. Nelle differenti disabilità legate alla SM il PRI prevede la scelta e la prescrizione degli ausili idonei, che non avranno funzioni di sostegno, ma di controllo del

movimento: prescrizione in cui le competenze del fisiatra, del fisioterapista e del TO potranno essere integrate da quelle del Tecnico Ortopedico.

In questa fase si ritiene ancora indicato il *setting* riabilitativo ambulatoriale o, nei casi di maggiore compromissione e minore autonomia di *setting* domiciliare o raramente di seminternato.

### Fase Grave

Nella fase grave caratterizzata da un punteggio EDSS di *Kurtzke* 6,5-7,5 quando oltre la comparsa di complicazioni, la deambulazione diviene impossibile, e si possono quindi avere solo trasferimenti passivi, il trattamento sarà focalizzato nel contenimento dell'evoluzione peggiorativa.

Esso comprenderà, oltre la scelta di ausili per la postura e per i trasferimenti (carrozzina ad esempio), esercizi di mobilizzazione e posizionamento corretti, allo scopo di evitare turbe trofiche e rigidità articolari, nonché esercizi respiratori per evitare l'ipofunzione dei muscoli respiratori.

In questa fase i *setting* consigliati sono quello d'internato o domiciliare in particolari situazioni.

### Fase Gravissima

Nell'ultima fase EDSS 8-9,5 il paziente è completamente dipendente in tutte le sue funzioni. Il trattamento sarà rivolto quasi esclusivamente alla prevenzione delle complicanze. Il trattamento prevalentemente domiciliare, comprenderà sempre tutti gli interventi rivolti a limitare le conseguenze dell'immobilità; sarà determinante pertanto richiedere la massima collaborazione dei familiari e dei *care givers* nella cura delle posture e di una corretta igiene di vita.

Relazione riabilitazione cure palliative.

Nell'ulteriore procedere di questa fase di disabilità molto grave, l'equipe riabilitativa si interfaccia con le cure palliative.

Le persone con disabilità gravissima possono dover usare ventilazione assistita o alimentazione tramite PEG, avere una immobilità completa, presentare varie complicanze secondarie che interagiscono tra di loro portando a quadri di elevata complessità funzionale, internistica ed assistenziale. Spesso è frequente la presenza di:

- gravi disturbi della comunicazione fino all'anartria
- gravi disturbi cognitivi e compromissione della vigilanza
- gravi quadri di spasticità con marcate alterazioni posturali
- fratture da fragilità
- dolore

Questi pazienti sono difficilmente trasportabili per cui l'attività assistenziale si svolge prevalentemente a domicilio (ospedalizzazione domiciliare/ADI) o in strutture residenziali per disabili (RSAD).

L'equipe riabilitativa ha un ruolo indispensabile nel *counselling* e addestramento degli operatori dei servizi domiciliari di assistenza per quanto concerne le modalità di gestione e tecniche assistenziali di questi pazienti.

### Setting non idonei

Essendo i pazienti affetti da S.M. considerabili alla luce delle indicazioni del PINDRIA sempre "complessi", per eseguire il loro trattamento relativo alla patologia di base, il *setting* che non può essere mai ritenuto idoneo è quello della Medicina specialistica ambulatoriale (ex art. 44).

## **11. FORME PEDIATRICHE**

Ormai risulta risaputo che le forme pediatriche corrispondono al circa il 3/10% delle persone affette da SM in età inferiore a 16 anni e vengono distinte in forme infantili sotto i 12 anni ed adolescenziali con esordio tra i 12 e 18 anni d'età. Proprio per l'età in cui la patologia può insorgere la SM viene considerata di forte impatto personale, familiare e sociale, pertanto in questa porzione del documento si vogliono inserire alcune raccomandazioni utili ad indirizzare le decisioni degli operatori coinvolti in questo percorso.

### **DIAGNOSI**

La diagnosi in età pediatrica risulta di non facile esecuzione, in quanto sia i quadri di risonanza magnetica (RMN) che l'aspetto clinico potrebbe presentarsi confondenti con altre patologie, per cui l'aspetto diagnostico si deve arricchire di dati di laboratorio, di neuroimmagini e dati neurofisiologico mediante lo studio dei potenziali evocati che come è risaputo è dato da pattern specifici in età pediatrica, motivo per cui necessitano di particolare esperienza nel settore.

### **DECORSO**

Il 90% dei pazienti in età pediatrica risulta affetto da forme con ricadute e remissioni, raro è il riscontro di forme primariamente progressive.

Inoltre secondo la recente revisione dell' International Pediatric MS Study Group (IPMSSG) è stata effettuata una rivalutazione dei criteri diagnostici delle malattie demielinizzanti in età pediatrica quali ADEM, e le forme CIS, NORB (neuromielite ottica) e particolare attenzione è stata posta alla esclusione di possibili diagnosi alternative.

### Requisiti per la diagnosi di ADEM

- Primo evento clinico con interessamento multifocale del sistema nervoso centrale (SNC) di presunta causa infiammatoria demielinizzante
- Encefalopatia che non può essere spiegata dalla febbre
- Assenza di eventi clinici e di lesioni evidenti alle neuroimmagini che insorgano dopo 3 mesi dall'esordio clinico
- L'esame di risonanza magnetica (RM) deve essere patologico nella fase acuta di malattia (3 mesi)
- Aspetti tipici di neuroimmagine sono
  - o presenza di lesioni diffuse, poco demarcate, estese (> 1-2 mm) che coinvolgono principalmente la sostanza bianca cerebrale
  - o rarità di lesioni ipointense in T1 nella sostanza bianca
  - o possibile presenza di lesioni della sostanza grigia profonda (tipicamente nel talamo e gangli della base)

### Requisiti per la diagnosi di SM pediatrica

- 2 o più eventi clinici d'interessamento del SNC di presunta causa infiammatoria (non ADEM-like), separati d'almeno 30 giorni e che coinvolgono aree diverse del SNC
- Un episodio tipico per SM associato a caratteristiche RM in accordo con la revisione dei criteri diagnostici di McDonald di disseminazione nello spazio seguito da un esame RM di *follow-up* che dimostri almeno una nuova lesione captante o non captante compatibile con i criteri di disseminazione nel tempo
- Un episodio tipo ADEM seguito da un episodio clinico non-encefalopatico che si sviluppa 3 o più mesi dopo l'esordio dei sintomi ed associato a nuove lesioni RM che soddisfino i criteri di DIS secondo i nuovi criteri diagnostici di McDonald
- Un singolo evento acuto che non soddisfa i criteri di ADEM i cui aspetti RM sono compatibili con i nuovi criteri diagnostici di McDonald di DIS e DIT (applicabile solo a soggetti con più di 12 anni)

### Requisiti per la diagnosi di CIS

- Evento clinico con interessamento monofocale o polifocale del SNC di presunta causa infiammatoria demielinizzante

- Assenza nella storia clinica precedente di malattia demielinizzante del SNC, in particolare assenza di pregressa neurite ottica (NO), mielite trasversa (MT), sindrome emisferica o tronco-cerebellare
- Assenza di encefalopatia (assenza di alterazioni dello stato di coscienza o del comportamento che non possano essere spiegate dalla febbre)
- i nuovi criteri diagnostici di McDonald per diagnosi di SM basati sulle caratteristiche RM non sono soddisfatti.

## **TERAPIA IN ETÀ PEDIATRICA**

Gli schemi terapeutici per la SM pediatrica sono sostanzialmente mutuati da quelli dell'adulto, in mancanza di studi controllati randomizzati con placebo.

Esistono tuttavia, numerosi studi osservazionali che hanno delineato in modo abbastanza preciso l'applicabilità di farmaci utilizzati nell'età adulta, sia per quanto riguarda la sicurezza che la risposta terapeutica.

I documenti di indirizzo, prodotti da esperti a livello europeo e internazionale, definiscono le opzioni terapeutiche attualmente più condivise:

### Trattamento dell'episodio acuto:

Prevede l'uso di cortisone a dosi elevate, metilprednisolone 10-40 mg/kg e.v. per 3-5 giorni consecutivi, lasciando opzionale la riduzione progressiva della dose.

La plasmaferesi può essere presa in considerazione per casi molto attivi e non rispondenti a metilprednisolone.

### Il trattamento "modificante il decorso" (*disease modifying treatment o DMT*)

E' rivolto a prevenire le ricadute e la progressione della malattia, con l'utilizzo di farmaci di prima linea quali Interferon-beta (IFNB) e glatiramer acetato (GA). Il trattamento DMT dovrebbe essere proposto precocemente in bambini e adolescenti con SM-RR per prevenire lo sviluppo di ricadute, l'accumulo di disabilità e per ridurre l'accumulo di lesioni del SNC. Analogamente, il documento dell'IPMSSG sostiene che *"l'uso di farmaci di prima linea nella SM pediatrica è in genere accettato come lo standard di terapia. L'IPMSSG raccomanda che per tutti i soggetti con SM, sia preso in considerazione il trattamento con IFNB o GA"*.

Le dosi sono comunemente quelle dell'adulto. Non vengono posti limiti di età; vi sono osservazioni che supportano il loro utilizzo anche sotto i 12 anni. AIFA ha concesso l'utilizzo sopra i 12 anni di IFNB e GA. Sotto tale età la decisione deve tener conto delle caratteristiche del singolo caso, ma si deve anche considerare che vi sono situazioni cliniche caratterizzate da una marcata attività di malattia, da rendere fortemente necessario e non differibile l'inizio di un trattamento farmacologico.

Studi di valutazione delle terapie immunomodulanti in età pediatrica hanno dimostrato che il profilo di safety nei soggetti con età inferiore a 12 anni è simile a quello di soggetti di maggiore età.

Nei casi in cui non vi è risposta clinica soddisfacente ai trattamenti di prima linea sopra riferiti, la scelta terapeutica attualmente più utilizzata è rappresentata dal natalizumab.

Altri farmaci (fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab, dimetilfumarato) sono attualmente disponibili nel trattamento della forma adulta e sono in corso di valutazione nell'età pediatrica: le indicazioni di trattamento farmacologico richiederanno pertanto un adeguamento nel futuro, sulla base delle evidenze che si renderanno via via disponibili.

La letteratura scientifica segnala anche il possibile utilizzo di rituximab, con impiego *off label*.

## 12. ACCERTAMENTI MEDICO LEGALI

Relativamente alla recente emanazione delle linee guida dell'INPS sugli stati invalidanti, la SM deve essere valutata secondo i seguenti criteri:

La valutazione deve essere effettuata con riferimento a 5 classi funzionali elaborate sulla scorta della scala clinica **EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)**, proposta da *Kurtzke* nel 1983 e di largo impiego clinico.

La valutazione EDSS parte dall'assegnazione di punteggi da 0 a 6 ai diversi sistemi funzionali. Occorre tener presente che la scala EDSS tende ad enfatizzare le ripercussioni sulla deambulazione e a sottovalutare i disturbi cognitivi e la funzionalità degli arti superiori. Di ciò è opportuno tener conto in presenza di documentati e rilevanti disturbi funzionali in questi ambiti, calibrando opportunamente la valutazione nei limiti dell'intervallo tra il minimo e il massimo del range previsto in tabella. La stessa variabilità garantirà la possibilità di un'adeguata valutazione degli eventuali effetti collaterali dovuti al trattamento farmacologico. Va sottolineato che nelle forme remittenti-ricidivanti lo score EDSS misurato in fase di acuzie non potrà avere significato

valutativo per l'ovvia carenza del requisito della permanenza; sarà necessario pertanto procedere o tener conto di valutazioni condotte in fase di remissione.

Inoltre, risulta necessario specificare che, nel caso in cui la persona valutata abbia un valore EDSS inferiore a 6 – e in ogni caso dalla sola applicazione della scala EDSS scaturisca l'attribuzione di una percentuale di invalidità inferiore al 100%, dovranno essere valutati con particolare attenzione sulla base di specifica documentazione specialistica, i disturbi funzionali riguardanti la funzionalità degli arti superiori, la fatica e i disturbi cognitivi, il dolore neuropatico, anche ai fini dell'eventuale riconoscimento dell'indennità di accompagnamento.

### **Linee guida INPS per la valutazione degli stati invalidanti luglio 2012**

#### **Tabella delle percentuali di invalidità**

<b>ICD9-CM</b>	<b>Classe Funzionale</b>	<b>Apparato neurologico CONDIZIONE CLINICA</b>	<b>MIN</b>	<b>MAX</b>	<b>Fisso</b>
340	1	SCLEROSI MULTIPLA EDSS 1-2	34	40	
340	2	SCLEROSI MULTIPLA EDSS 2,5-3-5	41	60	
340	3	SCLEROSI MULTIPLA EDSS 4-5	61	80	
340	4	SCLEROSI MULTIPLA EDSS 5,5	81	90	
340	5	SCLEROSI MULTIPLA EDSS PARI O SUPERIORE A 6			100

Il presente documento recepisce integralmente la “Comunicazione tecnico scientifica per l'accertamento degli stati invalidanti correlati alla sclerosi multipla” redatta da INPS e AISM e con il patrocinio della SIN (Società Italiana Neurologia) e SNO (Società Italiana dei Neurologi Ospedalieri) al fine di un giusto riconoscimento in sede medico legale dello stato di invalidità.

### **13. MONITORAGGIO**

Le Aziende Sanitarie dovranno definire il PDTA SM, in accordo alle indicazioni riportate nel presente documento, garantendo un'assistenza multidisciplinare e multi professionale. In particolare ciascuna Azienda Sanitaria deve formalizzare un proprio documento aziendale sul PDTA SM con gli obiettivi, l'articolazione dei percorsi e le figure professionali coinvolte, definendo anche le modalità di collaborazione con i MMG e i servizi territoriali.

Il monitoraggio dell'applicazione del PDTA SM nelle aziende sanitarie verrà effettuato attraverso la definizione di indicatori specifici di seguito riportati:

## TABELLA INDICATORI

<b>Indicatori Statistici</b>	
Is 1	Totale Ricoveri
Is 2	Giorni Degenza Media
Is 3	Eta' Media di Esordio dei Sintomi/Eta' Diagnosi
<b>Indicatori di Risultato</b>	
Ir 1	% Diagnosi Falsi Positivi
Ir 2	% Complicanze Gravi da Patologia
Ir 3	Valutazione QoL attraverso il QUESTIONARIO MUSI QoL
Ir 4	% pazienti con ricadute in trattamento ambulatoriale
Ir 5	% pazienti con variazione EDSS su totale pazienti
Ir 6	% di reazioni avverse (ADR) su totale trattamenti effettuati
Ir 7	% Piano Assistenziale Integrato (PAI) su totale pazienti
Ir 8	% Progetti Riabilitativi Individuali (PRI) su totale pazienti
<b>Indicatori di Appropriatezza</b>	
Ia 1	% pazienti aderenti alla terapia prescritta sul totale paziente trattati - calcolata utilizzando la <i>Medical Possession Ratio (MPR)</i>
Ia 2	% pazienti che effettuano shift di trattamento sul totale dei pazienti trattati (per inefficacia terapeutica, ADR, progressione di malattia)

Legenda Is: Indicatore statistico – Ir: Indicatore di risultato – Ia: Indicatore di appropriatezza.

A tal proposito si istituisce una Commissione Regionale per il monitoraggio e l'implementazione del PDTA SM che si riunirà con cadenza semestrale. Tale commissione avrà il compito di integrare sia le innovazioni terapeutiche che eventualmente quelle assistenziali (sviluppo della presa in carico dei casi gravi/gravissimi al fine di organizzare la rete delle cure palliative) e di valutare il corretto funzionamento dei Centri della rete. Tale Commissione sarà costituita dai rappresentanti dei centri SM di secondo livello, il rappresentante dei farmacisti, il rappresentante del Dipartimento Tutela della Salute della Regione Calabria e dal rappresentante regionale dell'Associazione delle persone con SM (AISM).