PTV	**Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale** PDTA della persona con Sclerosi Multipla afferente al Policlinico Tor Vergata Prof.ssa G.A.Marfia Responsabile	DS_ POS_SM Rev.1 1 di 131
DS – Direzione Sanitaria -		

GRUPPO di lavoro

Nome e Cognome	Qualifica	Firma
Girolama Alessandra Marfia	Medico Neurologo Responsabile UOSD SM **Responsabile del PDTA**	
Doriana Landi	Medico Neurologo UOSD SM	
Giorgia Mataluni	Medico Neurologo UOSD SM	
Carolina Gabri Nicoletti	Medico Neurologo UOSD SM	
Andrea Scoccia	Coordinatore infermieristico Dipartimento Benessere della Salute Mentale e Neurologica, Dentale e degli Organi Sensoriali	
Campobasso Martina	Infermiere specializzato in SM Coordinatore infermieristico **Case Manager di setting**	
Stefania Crognale	Infermiere specializzato in SM	
Simona Sabatini	Infermiere specializzato in SM	
Maura Castelli	Study Coordinator UOSD SM	
Francesca Napoli	Data manager UOSD SM	
Francesca Chiavini	Segretaria amministrativa UOSD SM	

Nicola Mercuri	Medico Neurologo Responsabile UOC Neurologia	
Loredana Sarmati	Medico Infettivologo Responsabile UOC Malattie Infettive	
Luigi Coppola	Medico Infettivologo UOC Malattie Infettive	
Marco Iannetta	Medico Infettivologo UOC Malattie Infettive	
Luca Bianchi	Medico Dermatologo Responsabile UOSD Dermatologia	
Dionisio Silvaggio	Medico Dermatologo UOSD Dermatologia	
Carlo Nucci	Medico Oculista Responsabile UOSD Oculistica	
Massimo Cesareo	Medico Oculista UOSD Oculistica	
Cinzia Niolu	Medico Psichiatra Responsabile UOC Psichiatria e Psicologia Clinica	
Emanuela Bianciardi	Medico Psichiatra UOC Psichiatria e Psicologia Clinica	
Ivano Filosa	Psicologo Clinico UOC Psichiatria e Psicologia Clinica	
Alberto Bergamini	Medico Reumatologo Responsabile UOC Reumatologia	
Maria Sole Chimenti	Medico Reumatologo UOC Reumatologia	
Giovanni Monteleone	Medico Gastroenterologo Responsabile UOC Gastroenterologia	
Irene Marafini	Medico Gastroenterologo UOC Gastroenterologia	

Leonardo Baiocchi	Medico Epatologo Responsabile UOC Epatologia	
Simona Francioso	Medico Epatologo UOC Epatologia	
Giuseppe Rizzo	Medico Ginecologo Responsabile UOC Ginecologia	
Anna Bassani	Medico Ginecologo UOC Ginecologia	
Soussan Zareh	Medico Ginecologo UOC Ginecologia	
Maria Elena Pietrolucci	Medico Ginecologo UOC Ginecologia	
Enrico Finazzi Agrò	Medico Urologo Responsabile UOSD Urologia	
Simone Pletto	Medico Urologo UOSD Urologia	
Daniela Brugnoli	Fisioterapista UOC Direzione Infermieristica	
Stefano Di Girolamo	Medico Otorinolaringoiatra Responsabile UOSD Otorinolaringoiatria	
Alessandro Martorana	Medico Neurologo UOSD Demenze	
Alessandra Moreschini	Neuropsicologa UOSD Demenze	
Patrizia Marroni	Logopedista UOC Direzione Infermieristica	
Adriano Venditti	Medico Ematologo Responsabile UOSD Patologie Mieloproliferative	
Francesco Buccisano	Medico Ematologo UOSD Patologie Mieloproliferative	

PTV	**Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale** PDTA della persona con Sclerosi Multipla afferente al Policlinico Tor Vergata Prof.ssa G.A.Marfia Responsabile	DS_POS_SM Rev.1 4 di 131
DS – Direzione Sanitaria -		

Davide Lauro	Medico Endocrinologo Responsabile UOC Endocrinologia e Diabetologia	
Aikaterini Andreadi	Medico Endocrinologo UOC Endocrinologia e Diabetologia	
Paolo Sbraccia	Medico Internista Responsabile UOC Medicina Interna/Centro Medico dell'Obesità	
Massimiliano Sgriccia	Medico Internista UOC Medicina Interna/Centro Medico dell'Obesità	
Francesco Barillà	Medico Cardiologo Responsabile UOC Cardiologia	
Chiara Piccinini	Medico Cardiologo UOC Cardiologia	
Calogero Foti	Medico Fisiatra Responsabile Fisiatria – Programma Clinico di Tipo A	
Concetta Ljoka	Medico Fisiatra Fisiatria – Programma Clinico di Tipo A	
Francesco Garaci	Medico Radiologo Responsabile UOC Diagnostica per Immagini	
Eliseo Picchi	Medico Radiologo UOSD Neuroradiologia	
Francesca Di Giuliano	Medico Radiologo UOSD Neuroradiologia	
Valentina Ferrazzoli	Medico Radiologo UOSD Neuroradiologia	

PTV FONDAZIONE PTV POLICLINICO TOR VERGATA	**Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale** PDTA della persona con Sclerosi Multipla afferente al Policlinico Tor Vergata Prof.ssa G.A.Marfia Responsabile	DS_ POS_SM Rev.1 5 di 131
DS – Direzione Sanitaria -		

Paola Rogliani	Medico Pneumologo Responsabile UOC Malattie Apparato Respiratorio	
Ilaria De Guido	Medico Pneumologo UOC Malattie Apparato Respiratorio	
Anna Paola Mitterhofer	Medico Nefrologo Responsabile UOSD Nefrologia e Dialisi	
Mario Roselli	Medico Oncologo Responsabile UOSD Oncologia Medica	
Vincenzo Formica	Medico Oncologo UOSD Oncologia Medica	
Maria Grazia Celeste	Farmacista Responsabile UOC Farmacia Clinica	
Ciro Bianco	Farmacista UOC Farmacia Clinica	
Alessandro Sili	Infermiere Responsabile UOC Direzione Infermieristica	
Elena Crocetti	Infermiere UOC Direzione Infermieristica Ambulatorio Cronicità **Case manager Senior**	
Maria Franca Mulas	Medico Direzione Generale	
Laura Russolillo	Medico Direzione generale	

Per Approvazione

Prof. Arnaldo Ippoliti	Direttore Dipartimento Scienze Chirurgiche, Direttore ad interim del Dipartimento ad attività integrata di Oncoematologia	
Prof. Nicola Biagio Mercuri	Direttore del Dipartimento Benessere della Salute Mentale e neurologica, dentale e degli organi sensoriali, Direttore ad interim del Dipartimento dei Processi Assistenziali Integrati	
Prof. Umberto Tarantino	Direttore Dipartimento Emergenza e Accettazione e Direttore ad interim del Dipartimento Scienze Mediche	

Causale preparazione /modifica documento:					
	Redazione	***Verifica DI***	***Verifica RM***	***Approvazione DS***	***Emissione IQ/RM***
Prima emissione	***Gruppo di lavoro***	Dott. Alessandro Sili	Dott.ssa Barbara Passini	Dott. Andrea Magrini	Dott.ssa Francesca Ignesti
	Data:	Data:	Data:	Data:	Data:
	Firma:	Firma:	Firma:	Firma:	Firma:

Sommario

1. INTRODUZIONE 9

1.1. VALUTAZIONE DEL BISOGNO ASSISTENZIALE E ANALISI DI CONTESTO ESTERNO 9

1.1.1. Epidemiologia della SM 9

1.1.2. I costi della SM 11

1.1.3 Organizzazione delle Reti di Assistenza per la diagnosi e cura della SM 12

2. OBIETTIVI E CAMPO DI APPLICAZIONE 16

2.1. ELEMENTI QUALIFICANTI ED OBIETTIVI DEL PDTA 16

2.2 Campo di applicazione 20

3. CRITERI DI INCLUSIONE 21

4. MODALITA' OPERATIVE 22

4.1 FLOW CHART 22

Flow chart 1. Diagnosi e terapia 22

Flow chart 2. Percorso Follow up: monitoraggio ed identificazione dei bisogni 23

4.2 DESCRIZIONE DEL SERVIZIO E DELLA FLOW CHART 24

4.2.1 Accesso al PDTA 24

4.2.2 Percorso Diagnosi 25

4.2.3 Percorso Terapia 29

4.3.4 Percorso Follow Up 31

5. RIFERIMENTI NORMATIVI 34

6. GLOSSARIO E ACRONIMI 35

7. MATRICE DI RESPONSABILITA' 36

8. INDICATORI 43

9. BIBLIOGRAFIA 46

10. ALLEGATI 50

10.1 ALLEGATI TECNICI 50

PDTA SM PTV_Allegato tecnico 1_Diagnosi 50

PDTA SM PTV_Allegato tecnico 2_ Diagnosi differenziale 56

PDTA SM PTV_Allegato tecnico 3_Classificazione e fattori prognostici 59

PDTA SM PTV_Allegato tecnico 4_Terapia 63

10.2 ALLEGATI FORMULE DI SERVIZIO INNOVATIVE 106

PDTA SM PTV_Allegato Formule di servizio 1_SMamma 106

PDTA SM PTV_Allegato Formule di servizio 2_SintomLab 109

PDTA SM PTV_Allegato Formule di servizio 3_Trial Unit 113

PDTA SM PTV_Allegato Formule di servizio 4_Centro SM Digitale 114

PDTA SM PTV_Allegato Formule di servizio 5_Case manager del Centro SM 121

10.3 ALLEGATO : INFORMAZIONI EX ARTT. 13 E 14 REGOLAMENTO (UE) 2016/679 E MANIFESTAZIONE DEL CONSENSO PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) 128

1. INTRODUZIONE

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia autoimmune del Sistema Nervoso Centrale, infiammatoria e cronico-degenerativa ingravescente, potenzialmente responsabile di rilevante disabilità clinica. Nella maggior parte dei casi colpisce giovani adulti nel pieno delle potenzialità della loro vita professionale, affettiva e sociale.

La SM rappresenta ad oggi un esempio paradigmatico di patologia cronica ad elevata complessità con peculiari caratteristiche inerenti il problema di salute: elevati volumi di patologia, elevato grado di integrazione organizzativa, elevato impatto economico del processo, elevato impatto sociale.

1.1. Valutazione del bisogno assistenziale e analisi di contesto esterno

1.1.1. Epidemiologia della SM

Nel 2020 sono stati stimati nel mondo circa 2.9 milioni di persone con SM di cui 600.000 in Europa e circa 133.000 in Italia. La distribuzione della malattia non è uniforme: è più diffusa nelle zone lontane dall'Equatore a clima temperato, in particolare Nord Europa, Stati Uniti, Nuova Zelanda e Australia. Le donne sono colpite in misura superiore agli uomini con un rapporto circa doppio nei casi prevalenti, mentre tra i casi incidenti (nuovi casi anno) si registra in media un rapporto di 3 donne ogni uomo colpito dalla malattia. Nel corso degli anni è stato osservato un incremento dei tassi di prevalenza verosimilmente da mettere in relazione alla progressiva maggior accuratezza nella diagnosi, al miglioramento della metodologia epidemiologica e ad un maggior tasso di sopravvivenza della popolazione, ma anche conseguente ad un verosimile aumento reale dell'incidenza e prevalenza della malattia soprattutto tra le donne. Per l'incidenza si stima che ogni anno in Italia vi siano oltre 3.600 nuovi casi (6 nuovi casi all'anno ogni 100.000 persone). La prevalenza della SM media per l'Italia, che è un paese con prevalenza medio-alta, si stima quindi intorno ai 215 casi per 100.000 abitanti nell'Italia continentale, con eccezione della Sardegna (dove

si stimano circa 400 casi per 100.000 abitanti). Il panorama laziale, composto da 5.720.796 abitanti, vede una prevalenza di patologia stimata al 1 Gennaio 2022 di 12.640 casi totali e un'incidenza di 340 nuovi casi stimati nel 2022 (Barometro della Sclerosi Multipla 2022, Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM)).

SI stima che le persone con SM residenti nella città di Roma sia pari a 5896 (dato aggiornato al 2022); di questi circa 2636 casi (dato aggiornato al 2020) sono residenti nella RM2, ASL su cui insiste il Policlinico Tor Vergata.

L'esordio della patologia avviene più frequentemente tra i 20 e i 40 anni, con sintomi e segni neurologici variabili che sono l'espressione di danno mono- o multifocale. Il decorso della malattia è imprevedibile: in una elevata percentuale di casi è caratterizzato dall'alternarsi di fasi contrassegnate da ricadute cliniche seguite da recupero totale o parziale del deficit neurologico con una possibile progressione della disabilità. In alcuni casi, la SM, presenta un decorso progressivo ab initio.

In circa il 3-5% dei casi l'esordio della SM avviene in età pediatrica. Sono inoltre in aumento i casi ad esordio tardivo (>55 anni).

Al momento della diagnosi circa l'80-85% delle persone manifesta una forma a ricadute e remissioni (SMRR), caratterizzata da manifestazioni cliniche acute (ricadute o *relapses*) mono o poli-sintomatiche (espressione delle lesioni infiammatorie acute), seguite da fasi di remissione più o meno completa della sintomatologia di variabile durata. Un 10-15% circa delle persone con SM presenta una forma progressiva all'esordio (Primariamente Progressiva, SMPP). Il 65% circa delle persona con SM a ricaduta e remissione dopo un periodo di tempo variabile sviluppa una forma progressiva (secondaria progressiva, SMSP) caratterizzata da un progressivo e irreversibile accumulo di disabilità espressione del processo neurodegenerativo. Recentemente, la distinzione clinica tra forme SMSP e SMPP è stata ritenuta non corrispondere alla reale evoluzione dei processi infiammatori e degenerativi, essendo preferibile, per una più corretta impostazione terapeutica, la distinzione tra forme progressive con o senza evidenza di attività infiammatoria clinica o radiologica (Allegato tecnico 3_ Classificazione e fattori di rischio).

1.1.2. I costi della SM

L'estrema variabilità del quadro clinico non consente di prevedere la prognosi a lungo termine riguardo l'autonomia e la qualità di vita delle persone con SM. La giovane età delle persone con SM, la lunga durata di malattia e la perdita di produttività che ne conseguono, associati all'elevato costo delle terapie farmacologiche, fa sì che la SM, più di altre patologie, determini costi socio-sanitari estremamente elevati. I bisogni assistenziali prodotti dalla SM riguardano gli ambiti fisico, cognitivo, psicologico e sociale fin dal momento della diagnosi ed aumentano progressivamente durante il decorso della malattia. I sintomi e la disabilità prodotti dalla malattia hanno un impatto negativo sulle attività scolastiche, professionali, familiari e sociali, e di conseguenza sulla qualità di vita della persona con SM.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito la SM una delle malattie socialmente più costose: in Italia il costo sociale annuo della SM è stato stimato in circa un miliardo e 600 milioni di euro.

La distribuzione dei costi della SM varia in relazione alle fasi della malattia, con costi sanitari diretti più elevati nella fase iniziali (diagnosi, farmaci immunosoppressori e immunomodulatori e loro monitoraggio, ricadute cliniche) e indiscussi ingenti costi indiretti nelle fasi più avanzate principalmente a causa della disabilità, con perdita di produttività e socialità.

Nel 2011, il costo medio per persona con SM in Italia veniva stimato da una ricerca dell'Associazione Italiana SM in 38.000 euro. Attualmente si stima che la SM costi 45.000 euro/persona con SM, quindi circa 6 miliardi di euro/anno. Considerando che il Prodotto Interno Lordo italiano nel 2019 è stato di 1.787 miliardi, la SM ha assorbito lo *0.28% del PIL*. Questa stima sale a 84.000 euro/anno per persona con SM nel caso di patologia grave.

Ad aumentare la complessità della presa in carico della persona con SM è l'ampio *span* temporale dell'impegno assistenziale e sanitario che coinvolge i Centri SM e le strutture territoriali di appartenenza della persona con SM: dalla fase iniziale della diagnosi e per tutta la durata di vita della persona con SM. Insiti nel percorso di cura della persona con SM sono periodici accessi al Sistema Sanitario Nazionale (SSN) attraverso diversi *setting* organizzativi: ricoveri ordinari, Day Hospital (DH), day service, Residenze Sanitarie Assistite, prestazioni ambulatoriali previste all'interno di pacchetti ambulatoriali complessi (PAC), dedicati alla persona con SM.

Questi setting devono garantire gli esami clinici e strumentali necessari alla diagnosi ed al monitoraggio della patologia ed i trattamenti ad elevata complessità: terapie farmacologiche

modificanti la malattia: *disease modifying drug*s (DMTs), terapie specifiche utili alla gestione dei sintomi di malattia, trattamenti riabilitativi ad elevata specializzazione.

E' opinione condivisa della comunità scientifica che una diagnosi tempestiva e corretta, una terapia precoce con farmaci efficaci, un corretto monitoraggio dei percorsi terapeutici, un più diffuso accesso alla riabilitazione e una migliore gestione della persona con SM sul territorio possano ridurre la disabilità e i costi indiretti della malattia, migliorando la qualità della vita dei pazienti e dei *caregivers*.

1.1.3 Organizzazione delle Reti di Assistenza per la diagnosi e cura della SM

Nel corso dell'ultimo decennio la ricerca scientifica ha prodotto un'accelerazione significativa delle conoscenze sui meccanismi della malattia ed un contestuale ampliamento dell'offerta terapeutica disponibile per il suo trattamento, grazie all'approvazione di molteplici nuovi farmaci. Le terapie ad elevata efficacia a disposizione per il contenimento della riattivazione di malattia hanno modificato profondamente le aspettative in termini di salute globale della persona con SM, aumentando significativamente le probabilità di una vita libera da disabilità nel medio-lungo termine. Proprio la disponibilità di terapie ad elevata efficacia pone tuttavia la persona con SM che riceve diagnosi di SM ed il neurologo specialista di riferimento di fronte ad un *patient journey* molto più articolato e ad elevata complessità gestionale. Questo è *in primis* legato alla tipologia di farmaci utilizzati, che si fonda su principi di immunomodulazione/immunosoppressione ovvero su un cambiamento più o meno profondo e duraturo del sistema immunitario. Ciò comporta per la persona con SM in terapia con DMTs uno specifico profilo di rischio infettivo e neoplastico: la persona con SM assume spesso nel corso degli anni diversi DMTs, spesso con schemi terapeutici sequenziali, con effetti di *add on* e *carry over* a lungo termine sul suo sistema immunitario. Questo comporta un potenziale aumento del rischio sia di patologie infettive acute che di slatentizzazione o inadeguata immunizzazione verso malattie infettive croniche; così come una potenziale diminuzione della immunosorveglianza nei confronti delle neoplasie. Da qui nasce l'esigenza di un monitoraggio clinico laboratoristico e strumentale puntuale per mantenere positivo il bilancio tra efficacia e sicurezza della terapia utilizzata. Per il raggiungimento di questo risultato è indispensabile una *compliance* attiva della persona con SM nel proprio percorso di cura nonché il coinvolgimento sistematico di specialisti di diverse discipline. Questo panorama evidenzia la capacità organizzativa e l'elevato grado di

specializzazione che il centro di cura per la SM deve garantire, per fornire alla persona con SM oggi un percorso di cura sicuro ed efficace.

La crescente complessità gestionale legata a quanto esposto richiede infatti la progettazione di adeguati percorsi multidisciplinari integrati di cura coordinati all'interno di una *MS care unit* dedicata. Al fine di erogare la vasta gamma di interventi che una patologia così proteiforme richiede, il SSN ha istituito sull'intero territorio nazionale i Centri di Diagnosi e Cura della SM.

Diversi sistemi di rete tra i centri di cura per la SM sono adottati dalle diverse regioni italiane. La Regione Lazio è attualmente organizzata in un sistema verticale di centri Hub&Spoke. La rete Hub&Spoke costituisce un esempio di rete territoriale che rispecchia la classificazione dei presidi ospedalieri (primo e secondo livello) prevista dal DM 70 del 2015.

I centri di secondo livello, strutture Hub nella rete Regionale del Lazio sono tenuti a garantire (DCA del 13 novembre 2014, n. U 00386):

1) la diagnosi tempestiva di malattia;
2) il monitoraggio clinico-strumentale;
3) il trattamento secondo un progetto personalizzato e in linea con le attuali linee guida internazionali, che comprende:
    a. il trattamento degli eventi acuti;
    b. i trattamenti rivolti a modificare l'evoluzione della malattia, inclusi trattamenti di seconda linea la cui prescrizione è onere dei centri di secondo livello della rete Hub&Spoke;
    c. le terapie sintomatiche.

Compito dei centri di secondo livello è anche instaurare una proficua collaborazione che sia di aiuto nella gestione e consulenza ai Centri di I livello sui casi clinici complessi. Come previsto dalle disposizioni Regionali i Centri Hub, inoltre, possono funzionare da *centralized facility* per eventuali procedure utili alla diagnosi di SM (e.g. analisi liquor, RM ad alto campo, diagnostica di marcatori immunologici).

Da una analisi dei bisogni della persona con SM emerge un problema di salute che rispetta i criteri di eleggibilità ad un PDTA specifico. A tal riguardo le determine di riferimento in tema di gestione

della cronicità individuano alcuni elementi cardine nella gestione delle patologie croniche con le relative azioni di miglioramento (AM) proposte:

1. Elevato impatto sulla salute del cittadino. AM: Governare l'elevata incidenza o prevalenza di una data patologia

2. Elevato impatto sulla salute della comunità e sulla rete familiare AM: Migliorare i benefici per i pazienti in termini di condizioni di salute e di difficoltà evitate

3. Presenza di linee - guida specifiche. AM: Migliorare l'applicazione delle linee guida a livello locale

4. Presenza di variabilità e disomogeneità delle prestazioni. AM: Ridurre la variabilità dei processi in atto per aspetti sia clinici che organizzativi

5. Presenza di complessità clinico-assistenziali. AM: Integrare le diverse strutture/organizzazioni coinvolte

6. Elevato impatto economico. AM: Evitare sprechi e ottimizzare il tempo.

Nell'ultimo decennio sono stati emanati PDTA di riferimento per diverse Regioni e sono state fornite linee guida per la stesura dei PDTA aziendali per la SM, con la finalità di garantire un adeguato standard di cura.

Il PDTA rappresenta l'insieme delle attività, delle procedure, delle competenze, delle tecnologie e dei setting assistenziali necessari al soddisfacimento dei bisogni di salute per le persone con SM. Esso costituisce la rappresentazione attuale e condivisa dell'intero processo di presa in carico. I PDTA sono strumenti che permettono alle Aziende Sanitarie di delineare il miglior percorso praticabile all'interno della propria organizzazione nell'approccio diagnostico, terapeutico e di follow up per la persona con SM. La messa in essere di un percorso diagnostico e terapeutico dedicato consente di avere a disposizione una sequenza predefinita, articolata e coordinata di prestazioni, al fine di realizzare la diagnosi e la terapia più adeguate nell'ambito della SM. Consenteinoltre di efficientare la spesa sanitaria garantendo alla persona con SM prestazioni sanitarie più rapide e appropriate (sfoltimento delle liste di attesa, minori tempi di attesa per il raggiungimento della diagnosi, minore disagio emotivo per i pazienti che non devono ricorrere a ricoveri o accessi impropri all' Unità di Pronto Soccorso).

La necessità di creare un PDTA specificatamente dedicato alla persona con SM nasce quindi dal concreto obiettivo di porre la persona con SM al centro delle attività assistenziali delineando un

percorso che preveda, grazie a un preciso assetto organizzativo, l'accesso alle migliori competenze possibili e ai più avanzati servizi in campo diagnostico, terapeutico e riabilitativo.

All'interno di AGENAS è stato istituito il Gruppo di lavoro sulla SM, che ha elaborato e promosso delle linee guida per la stesura del PDTA. I PDTA dei Centri SM sul territorio nazionale devono disporre di percorsi di assistenza dedicati e monitorabili, tra prevedano i seguenti requisiti essenziali:

- Ambulatorio Integrato/Infusionale
- DH/Day Service
- Possibilità di ricovero ordinario nei posti letto dell'Unità Operativa (UO) di riferimento
- Accesso ai ricoveri in degenza e al servizio di Emergenza Urgenza
- Accesso al laboratorio di Neurobiologia Clinica e/o Centralizzato
- Accesso ad esami di Neurofisiologia clinica
- Accesso ad esami di Neuroradiologia
- Psicologo clinico interno al centro
- Accesso a consulenze multi-specialistiche
- Rapporti efficaci con la farmacia ospedaliera

1.2 Analisi di contesto interno, implementazione e specificità del PDTA dedicato alla persona con SM che accede al PTV

ll Centro per la diagnosi e cura della SM del PTV opera come Unità Operativa Semplice Dipartimentale (UOSD) e gestisce ad oggi la presa in carico continuativa di circa 1800 persone con SM ed in terapia con farmaci approvati dal SSN ed altre 150 circa incluse in trial clinici, che assumono terapie farmacologiche in fase di sperimentazione clinica. Si prevede un continuo aumento di questi numeri, anche in considerazione della crescente incidenza di malattia.

Dal 2015 è in essere un PDTA aziendale (certificato ISO 9001:2015) disegnato in conformità al PDTA per la SM approvato dalla Regione Lazio nel 2014 (Decreto del Commissario ad Acta n. U00386 del 13 novembre 2014) ed in accordo con i criteri di eleggibilità previsti dalle indicazioni del PDTA per le cronicità.

Il centro SM del PTV prevede inoltre per la persona con SM che accede al PDTA SM del nostro Policlinico una implementazione centro specifica dei servizi offerti, con l'intento di offrire un percorso di cura declinato secondo lo specifico *expertise* e vocazione dell'*equipe* medica del centro e che valorizzi la capacità di organizzazione dei servizi offerta dall'azienda di appartenenza.

Per un'analisi dei bisogni contestualizzata nella nostra specifica realtà organizzativa è stata condotta una analisi di contesto interno (intra UOSD e intra Aziendale) che ha previsto la valutazione del *case mix* della popolazione target, dei volumi di attività, delle aree di specializzazione dell'equipe medica e del portfolio dei servizi a disposizione.

2. OBIETTIVI E CAMPO DI APPLICAZIONE

2.1. Elementi qualificanti ed obiettivi del PDTA

Principio guida nella definizione del PDTA SM del PTV è garantire alla persona con SM che accede al nostro Policlinico una presa in carico globale, interdisciplinare e centrata sulla persona.

Per garantire a ciascuna persona con SM questo standard di cura è necessaria una predisposizione, integrata e coerente nel tempo, dei diversi interventi diagnostici e terapeutici.

Lo scopo del PDTA SM del PTV è quello di migliorare la qualità di cura e gli esiti clinici, promuovere la sicurezza ed aumentare la soddisfazione della persona con SM che afferiscono al nostro Policlinico, ottimizzando e valorizzando le risorse umane e logistiche a disposizione.

Ulteriore scopo è definire e formalizzare un modello specialistico di servizio dedicato alla persona con SM, garantendo gli standard di presa in carico globale richiesti dalle più aggiornate linee di indirizzo nazionali ed internazionali.

In quest'ottica il presente PDTA prevede l'individuazione di elementi qualificanti e il raggiungimento di obiettivi in ambito assistenziale, formativo e di ricerca scientifica, che vengono monitorati sistematicamente attraverso indicatori di qualità, periodicamente aggiornati. Tra gli elementi qualificanti del presente PDTA SM:

1) Elevata specializzazione del personale sanitario. Il centro dispone di 4 neurologi dedicati alla UOSD SM, infermieri specializzati in SM, *case manager*, data manager e neuropsicologo all'interno del team multidisciplinare. Il costante impegno nelle attività di ricerca scientifica, è testimoniato dai numerosi protocolli di ricerca clinica ad oggi attivi e pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali e di sanità pubblica. E' priorità del Centro SM mantenere uno standard elevato di formazione del personale medico e infermieristico e diffondere attraverso incontri dedicati un'adeguata informazione rivolta ai pazienti e ai loro *caregivers.*

2) Definizione di formule innovative di servizi assistenziali che prevedano prestazioni sanitarie capaci di rispondere alle nuove esigenze di cura della persona con SM. In un contesto sempre più attento al concetto globale di *wellness*, alla qualità dell'esperienza assistenziale, agli esiti e all'efficienza del percorso di cura, negli anni sono state definite formule di servizio innovative, dedicate a tematiche specifiche, declinate in relazione alle competenze specifiche della nostra equipe. Al tal fine sono state progressivamente implementate delle specifiche formule di servizio che prevedono degli ambulatori dedicati volti alla gestione di esigenze specifiche della persona con SM. Sono operativi presso la UOSD:
   - un ambulatorio dedicato al concepimento ed alla maternità nella persona con SM (SMamma) (Allegato Formule di servizio innovative 1_SMamma);
   - un ambulatorio dedicato alla gestione di persona con SM con sintomi complessi (Ambulatorio del Sintomo) (Allegato Formule di servizio innovative 2_SintomLab);
   - un ambulatorio dedicato alle persone con SM che assumono terapia in fase di sperimentazione clinica (Trial Unit) (Allegato Formule di servizio innovative 3_Trial Unit).

3) Potenziamento e semplificazione degli strumenti di relazione con la persona con SM attraverso l'implementazione della *e-health*. Il Centro SM del PTV ha ampliato il servizio sanitario offerto con la finalità di una effettiva attualizzazione della relazione tra la persona con SM ed il suo centro di cura. Per facilitare la relazione con il centro al di fuori degli appuntamenti programmati il centro mette a disposizione una modalità multicanale di comunicazione tra la persona con SM ed il proprio centro di cura. Al momento il centro dispone oltre che di una fascia oraria telefonica a cui rispondono le infermiere del Centro, di una casella e-mail (che si attiene alle misure di gestione della privacy previste dalle norme

aziendali) gestita dal personale medico per problematiche di carattere medico, dal *case manager* e della segreteria per quanto di pertinenza gestionale ed amministrativa. La casella e-mail è rivolta ai pazienti, ai loro *caregivers* e ai medici di medicina generale che la utilizzano con alto grado di soddisfazione (servizio sottoposto a monitoraggio con questionari di valutazione). Per garantire una tempestiva presa in carico delle urgenze e per facilitare l'inclusione della persona con SM nel proprio percorso di cura, il sistema di comunicazione a distanza utilizzato dal centro è in continua implementazione con l'utilizzo di newsletters dedicate e surveys inerenti la gestione delle principali criticità legate alla malattia.

Proprio per facilitare e diversificare le modalità di accesso al Centro, nell'ottica delle cure di prossimità così come di agevolare la persona con SM nella partecipazione al proprio percorso di cura, dal 2021 il centro si avvale dell'utilizzo del servizio di telemedicina. All'interno del PDTA SM è previsto un percorso dedicato alla gestione della telemedicina che ha l'obiettivo di ottimizzarne l'utilizzo e di indirizzare correttamente il servizio attraverso la profilazione di target specifici (Allegato Formule di servizio innovative 4_Centro SM Digitale).

Il centro aderisce favorevolmente a modelli telematici di monitoraggio clinico e terapeutico, che prevedano l'integrazione delle televisite con telecooperazioni e teleconsulti, che sono al momento in corso di implementazione.

La presa in carico della persona con SM che accede al Centro SM del PTV prevede l'estensione della valutazione clinica globale e mira al coinvolgimento della persona con SM come parte attiva nel fornire informazioni dettagliate sul proprio stato di salute, dal "punto di vista della persona con SM". Questo obiettivo viene perseguito anche attraverso la compilazione di *patient reported outcomes* (PROs), che comprendono specifiche scale clinimetriche e questionari validati per la SM, che la persona con SM sarà invitata a compilare in diversi momenti del proprio percorso di cura. Queste valutazioni serviranno ai clinici di riferimento ed alla persona stessa per svelare e approfondire la manifestazione dei sintomi di malattia e saranno utili a stimare l'effettiva disabilità globale della persona con SM. Questo approccio mira ad un coinvolgimento sistematico della persona con SM all'interno della definizione del suo stato di salute e faciliterà una personalizzazione delle cure e la definizione di percorsi di cura effettivamente incentrati sulla persona.

Allegato Formule di servizio innovative 2_SintomLab, Allegato Formule di servizio innovative 4_Centro SM Digitale).

4) Cartella ambulatoriale digitale dedicata alla persona con SM inserito nel PDTA SM

La UOSD SM del PTV, in linea con il *commitment* aziendale, è costantemente impegnata nel processo di conversione digitale del Centro con l'obiettivo di agevolare l'interazione tra la persona con SM, il suo Centro di cura e le strutture territoriali di appartenenza, e di promuovere una efficace collaborazione tra i membri del team multidisciplinare afferente al PDTA.

L'ampliamento dei servizi digitali del Centro SM del PTV è stato concepito nell'ottica di una effettiva medicina di prossimità, declinata per le specifiche esigenze della persona con SM. A tal fine è ad oggi in uso presso il Centro SM il mdoello di cartella ambulatoriale digitale prevista dalla azienda. Tutti i *touchpoints* della persona con SM con il centro di cura (in presenza o tramite i diversi canali di comunicazione da remoto previsti dal percorso), così come le informazioni circa i sintomi di malattia raccolti attraverso i PROs, vengono tracciati, archiviati ed aggiornati all'interno della cartella digitale. Questo metodo operativo semplifica la condivisione del percorso di cura tra medico e persona con SM e risulta un prezioso ausilio per una efficace presa in carico multidisciplinare. E' stato creato un modulo dedicato, condiviso nella cartella digitale della persona con SM, per la richiesta di consulenza che contiene il quesito clinico indirizzato allo specialista afferente al team multidisciplinare del PDTA. Le informazioni di salute contenute nella cartella digitale così concepita, potranno in futuro essere integrate all'interno delle reti digitali istituzionali nell'ottica della piena realizzazione dell'*e-government* della persona con SM. (Allegato Formule di servizio innovative 4_Centro SM Digitale)

5) Approccio multi ed interdisciplinare integrato.

Obiettivo del presente PDTA è ampliare la capacità di indirizzo della persona con SM nei confronti di servizi non neurologici, complementari nella gestione della malattia. All'interno del team multidisciplinare sono previste le figure professionali utili alla gestione delle comorbidità, di farmaci specifici e delle loro complicanze. Le figure professionali coinvolte operano con *expertise* diversi e complementari per una effettiva presa in carico globale di una patologia a gestione complessa come la SM.

L'accesso alle diverse visite specialistiche ed agli esami strumentali è predisposto attraverso l'apertura di agende dedicate afferenti al presente PDTA e la definizione di "pacchetti" di servizi ambulatoriali complessi (PAC) diagnostici e terapeutici declinati in relazione al portfolio dei servizi del centro. Scopo di tale metodo di lavoro è garantire alla persona con SM un percorso di cura che operi in ottica multidisciplinare integrata a priori. L'accesso ad agende dedicate al PDTA garantisce di temporizzare secondo l'effettiva esigenza l'erogazione delle prestazioni funzionali al percorso di cura. Tali prestazioni (visite specialistiche, esami strumentali, esami di laboratorio) sono appannaggio di un team di specialisti formati in SM che partecipano al team multidisciplinare. L'interazione tra gli specialisti afferenti al team è facilitata dal *case manager* dedicato e dalla segreteria amministrativa del centro SM. Gli specialisti afferenti al team si relazionano con incontri periodici di confronto e identificano specifici obiettivi comuni, monitorati con indicatori di processo e di esito.

6) Collaborazione con il terzo settore e Associazione di pazienti.

Il terzo settore, privato e pubblico, concorre in modo complementare alla gestione dei servizi e degli interventi sociosanitari territoriali. In questo contesto viene riconosciuto e valorizzato il ruolo dell'AISM per le funzioni di rappresentanza, *advocacy*, sostegno, affiancamento alla partecipazione dell'individuo a processi che lo coinvolgono e per il contributo all'elaborazione di linee guida per la gestione della malattia e relativo monitoraggio, con particolare riferimento all'introduzione e attuazione di PDTA dedicati alla gestione della SM. Nell'ottica di favorire la partecipazione dei pazienti alla programmazione e valutazione dei propri percorsi assistenziali il Centro SM del PTV mantiene un'attiva collaborazione con AISM e con le sue sedi territoriali di riferimento.

2.2 Campo di applicazione

Il PDTA si applica a tutte le UO e le Strutture coinvolte e a tutte le persone con SM e i componenti del gruppo multidisciplinare.

3. CRITERI DI INCLUSIONE

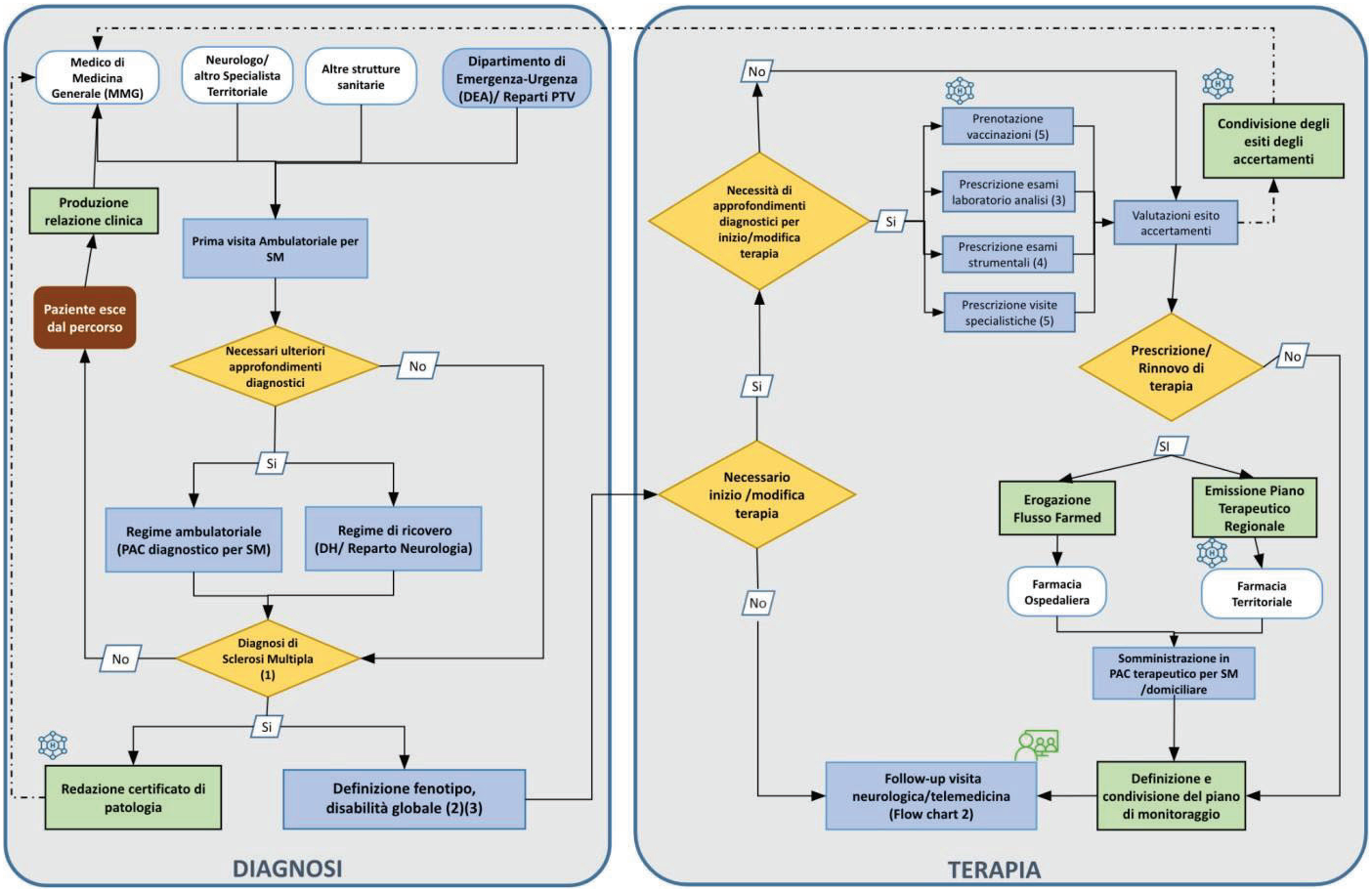
Accedono al presente PDTA i cittadini che effettuano una prima visita neurologica per SM presso la UOSD SM del PTV e che desiderino aderire al piano di cura e monitoraggio proposto.

La persona con SM firma il consenso informato (CI) e l'informativa aziendale per l'accesso PDTA al primo accesso nel percorso. Il CI e l'informativa sono redatti secondo il modello di consenso previsto dall'azienda PTV per i PDTA e autorizza l'equipe alle varie azioni future previste all'interno del PDTA SM. Una copia originale è archiviata al centro ed una copia viene consegnata al cittadino che accede al PDTA.

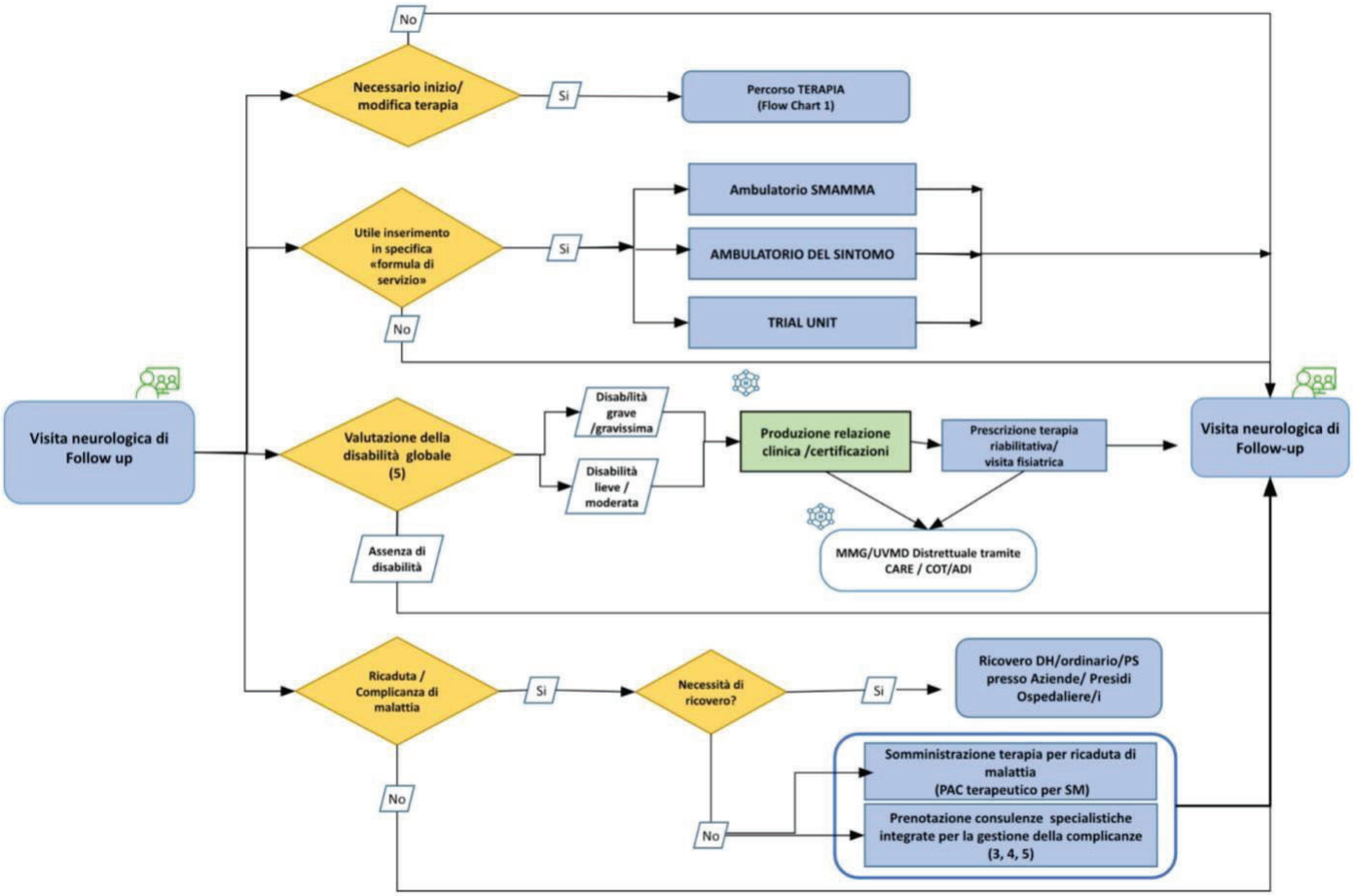
4. MODALITA' OPERATIVE

4.1 Flow chart

Flow chart 1. Diagnosi e terapia



Flow chart 2. Percorso Follow up: monitoraggio ed identificazione dei bisogni



PDTA della persona con SM afferente al Policlinico Tor Vergata

Legenda

= Attività Centro SM/ Azienda Ospedaliera

= Attività Extra aziendale

= Produzione materiale documentale

= Touch point con il territorio

= Telemedicina

1) I criteri per la diagnosi SM devono fare riferimento alla più recente classificazione disponibile.

2) Definizione del fenotipo di malattia: Sclerosi Multipla Recidivante Remittente (SM-RR), Sclerosi Multipla Primariamente Progressiva (SM-PP), Sclerosi Multipla Secondariamente Progressiva (SM-SP), Sindrome clinica isolata (CIS) , Sindrome radiologica isolata (RIS)

3) Valutazione standardizzata della disabilità attraverso la somministrazione di: Scala di valutazione clinimetrica: Expanded Disability Status Scale(EDSS), Patient Reported outocomes (PROs) per intercettare sintomi non esplorati dalla scala EDSS, ma che contribuiscono alla disabilità globale del paziente.

4) Slot dedicati per esami radiologici e strumentali (vedi RCP farmaci modificanti il decorso e Linee Guida Sclerosi Multipla in relazione al monitoraggio della terapia con DMTs) che possono insistere su agende intraospedaliere o territoriali in base alla disponibilità/complessità dell'esame richiesto

5) Slot dedicati per le seguenti visite specialistiche (per il monitoraggio della safety della terapia con DMTs, per la gestione multidisciplinare ed integrata di eventuali complicanze della malattia e/o delle terapie) che possono insistere su agende intraospedaliere o territoriali in base alla complessità ed all'intensità di cura richieste. Ad oggi sono operative le seguenti agende intraospedaliere dedicate:

UOC Malattie Infettive
- Visita infettivologica
- Visita Centro vaccinale Fragili

UOC Ginecologia
- Visita ginecologica
- Visita ostetrica (diagnosi prenatale)
- Visita ginecologica (HPV, colposcopia)

UOSD Urologia
- Visita urologica ed uroflussimetria
- Urodinamica

UOSD Otorinolaringoiatria
- Visita otorinolaringoiatrica
- Esame audiometrico
- Esame vestibolare
- Fibrolaringoscopia

UOC Cardiologia
- Visita cardiologica e ECG

UOC Endocrinologia e Diabetologia
- Visita endocrinologica (patologie tiroidee/ osteoporosi)
- Visita endocrinologica (diabete)

UOC Direzione Infermieristica
- Ambulatorio Cronicità
- Valutazione funzionale globale fisioterapica
- Valutazione funzionale globale logopedica

UOSD Oculistica
- Visita oculistica
- Esame del campo visivo

UOC Psichiatria e Psicologia Clinica
- Visita psichiatrica
- Colloquio psicologico clinico

UOSD Patologie Mieloproliferative
- Visita ematologica

UOSD Demenze
- Test neuropsicologici

UOC Medicina Interna/Centro Medico dell'Obesità
- Visita internistica

UOC Epatologia
- Visita gastroenterologica (patologie epatiche)

UOC Fisiatria
- Visita fisiatrica

UOC Diagnostica per Immagini/UOSD Neuroradiologia
- RMN encefalo e midollo

UOC Reumatologia
- Visita reumatologica

UOC Gastroenterologia
- Visita gastroenterologica

UOSD Dermatologia
- Visita dermatologica

4.2 Descrizione del servizio e della Flow Chart

4.2.1 Accesso al PDTA

Le prime visite vengono prenotate dal cittadino, munito di impegnativa rilasciata da Specialista o Medico di Medicina Generale di riferimento, che potrà prenotare contattando il numero verde ReCup 80.33.33 o recandosi presso il Centro Unico Di Prenotazione (CUP) del Policlinico

In alternativa il cittadino può accedere al PDTA contattando il Centro SM all'email di riferimento: centrosm@ptvonline.it per esporre le proprie esigenze e ricevere informazioni sulle modalità di prenotazione.

L'accesso alla prima visita può avvenire anche attraverso prenotazione diretta della visita da parte della segreteria del Centro SM, su richiesta di specialisti interni al PTV, per pazienti in dimissione dal Pronto Soccorso, dal reparto di Neurologia o da altri reparti del PTV o in risposta a condizioni cliniche per cui sia necessario programmare la visita con precisa tempistica. L'indicazione di data e orario dell'appuntamento è fornita in ogni caso dal neurologo dell'equipe del Centro SM.

L'impegnativa per la prima visita viene regolarizzata prima dell'esecuzione della visita (accettazione al CUP centrale Piano terra o CUP decentrato al V piano). Al momento dell'accettazione della prima visita la persona con SM viene presa in carico all'interno del PDTA SM del PTV.

In occasione della prima visita viene aperta una cartella clinica digitale; la cartella sarà completa dei dati clinici della persona con SM e verrà sistematicamente aggiornata nel corso del *follow up* dei vari contatti multicanale (in presenza o da remoto) della persona con SM con il centro di cura. La cartella digitale si avvale del modello di cartella ambulatoriale previsto dal *software* aziendale utilizzato per il sistema di cartelle digitali ambulatoriali.

4.2.2 Percorso Diagnosi

Una diagnosi precoce ed accurata di SM è il presupposto indispensabile per iniziare un trattamento idoneo e tempestivo e migliorare la prognosi della malattia a lungo termine.

Setting diagnostico

Si giunge ad una diagnosi di SM definita attraverso un *work up* diagnostico complesso che spesso non si esaurisce in un unico atto clinico, e che può richiedere la collaborazione di diversi specialisti.

Il neurologo afferente al centro SM quindi, segue un iter diagnostico standardizzato, che di volta in volta si completa con la scelta di una strategia appropriata alla singola situazione. I principali snodi decisionali del percorso diagnostico consistono nel:

1) definire la diagnosi di SM attraverso la verifica dei criteri diagnostici (1) (Allegato tecnico 1. Diagnosi);

2) escludere le diagnosi alternative (Allegato tecnico 2. Diagnosi differenziale);

3) classificare all'interno delle diverse forme di malattia, caratterizzare al meglio ogni singolo caso in base al decorso clinico e ai fattori prognostici, in modo da selezionare il trattamento più idoneo a ciascuna persona con SM rispettando i criteri di adeguatezza prescrittiva (Allegato tecnico 3. Classificazione di malattia e stratificazione del rischio).

Se a seguito della prima valutazione clinica viene stabilita l'eventuale necessità di procedere con ulteriori approfondimenti diagnostici la persona con SM completerà il suo percorso di diagnosi attraverso diverse possibili modalità, selezionate dal neurologo del Centro SM in base alla tipologia di esami necessari ed alle condizioni di salute della persona con SM.
Il centro SM del PTV, in linea con quanto richiesto dalla Regione Lazio per centri di secondo livello per la diagnosi e terapia della SM, ha predisposto per il cittadino afferente al PDTA SM le seguenti modalità di *setting* diagnostico:

- Pacchetto Ambulatoriale Complesso (PAC): un pacchetto di esami diagnostici (clinici, laboratoristici e strumentali) dedicato alla persona con sospetta SM, viene identificato con codice Regionale "P340". Le prestazioni del PAC si svolgono in regime di Day Service, in linea con quanto previsto dalla Regione Lazio. L'apertura di un PAC "P:340", il rilascio dell'impegnativa e la selezione delle prestazioni da erogare tra quelle previste all'interno del PAC sono compito dell'equipe medica. Il *case manager*, di concerto con la segreteria amministrativa, coordina la prenotazione delle diverse prestazioni con tempistiche rispondenti alle esigenze di cura.

- Ricovero in regime di Day Hospital (DH): dedicato ai pazienti per i quali sia richiesto il completamento diagnostico con indagini invasive non previste nel regime ambulatoriale (es. rachicentesi). La procedura di richiesta ricovero viene effettuata dal personale medico del centro SM e dal *case manager.*

- Ricovero in regime Ordinario nel Reparto Neurologia: riservato a quei pazienti che necessitano di ospedalizzazione in regime ordinario per la gestione di condizioni critiche dello stato di salute. La procedura di richiesta ricovero viene effettuata dal personale medico del centro SM e dal *case manager* attraverso la compilazione della modulistica aziendale prevista per la richiesta di ricovero.

Classificazione dei fenotipi clinici di malattia e valutazione della disabilità clinica globale.

Per tutti i pazienti neo diagnosticati in questa fase, secondo le più recenti raccomandazioni della comunità scientifica riguardo la SM, il neurologo del centro SM procede con una accurata valutazione delle caratteristiche di malattia della persona con SM. Tale valutazione comprenderà: la classificazione del fenotipo di malattia, della disabilità clinica globale, la valutazione degli indici prognostici e di stratificazione del rischio al momento della diagnosi (Allegato tecnico 3. Classificazione di malattia e stratificazione del rischio).

Il neurologo del centro utilizza la classificazione più aggiornata dei fenotipi di malattia, e si avvale dell'utilizzo di scale clinimetriche standardizzate e di PROs per la valutazione della severità della malattia e della disabilità clinica globale della persona con SM.
Il grado di disabilità neurologica nelle persone con SM, viene quantificato mediante l'utilizzo di scale clinimetriche standardizzate. Tra queste la più utilizzata è la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), che va da un minimo di 0 (assenza di disabilità) a un massimo di 9,5 (persona con SM obbligata a letto e totalmente dipendente).
Definire il fenotipo clinico ed il livello di disabilità neurologica della persona con SM è essenziale per progettare un percorso di cura ottimale per i diversi gradi di disabilità e consente un corretto indirizzo della persona con SM ai servizi territoriali più idonei alla propria condizione clinica.
Per una valutazione accurata della effettiva severità di malattia e disabilità clinica globale della persona con SM in questa fase del percorso l'equipe medica, con la collaborazione del *case manager* procede con la somministrazione delle scale di autovalutazione e di misure clinimetriche standardizzate per la SM che consentono di svelare precocemente eventuali sintomi di malattia che possono contribuire significativamente alla disabilità globale della persona con SM e che hanno un potenziale valore prognostico.

Comunicazione della diagnosi

Nell'ottica di una presa in carico globale e centrata sulla persona va prestata particolare attenzione alla comunicazione della diagnosi. In questo momento delicato, cruciale anche per l'instaurarsi di un buon rapporto tra persona con SM e Centro di cura, è indispensabile prevedere un colloquio che consenta tempi adeguati per la comunicazione, informazione e sostegno alla diagnosi.
É inoltre di particolare importanza la valutazione dell'aspetto psicologico di reazione della persona

con SM alla diagnosi e dell'impatto della stessa sulla sua sfera personale. Convinti dell'utilità di un intervento di sostegno precoce, viene proposto alla persona con SM un supporto psicologico con lo psicologo *afferente* al team multidisciplinare. La persona con SM è libera di non aderire al percorso proposto e la disponibilità di sostegno psicologico rimane effettiva durante tutto il percorso di follow up.
La persona con SM può accedere al servizio facendone proattivamente richiesta al neurologo in corso di visita oppure rispondendo positivamente alla proposta di inserimento nel percorso proveniente dal neurologo. I colloqui vengono prenotati dal *case manager* con appuntamenti in agende dedicate e vengono calendarizzati secondo le specifiche esigenze, delineando un breve percorso di sostegno alla diagnosi, temporizzato a questa delicata fase per la vita della persona con SM.

Al termine della visita viene illustrata la modalità di presa in carico globale così come declinata presso il Centro SM del PTV e viene presentato al cittadino che accede al PDTA il personale medico, infermieristico ed amministrativo afferente al centro e forniti i contatti per comunicare con il centro di cura al di fuori degli appuntamenti.
In tale occasione uno spazio viene riservato anche alla adeguata informazione della persona con SM circa i diversi strumenti informativi, le attività e servizi operati dall'Associazione di rappresentanza delle persone con SM. La collaborazione con le sezioni territoriali di appartenenza e la condivisione delle progettualità assistenziali rimane attiva per tutta la durata del follow up del cittadino che afferisce al centro SM del PTV.
Alle persone che concludono il percorso di accertamento diagnostico con diagnosi di SM viene rilasciato il certificato di esenzione per patologia con codice di esenzione regionale (046.340) e spiegate le procedure operative per l'assegnazione di tale esenzione presso UO territoriale di riferimento.
Al termine del percorso diagnostico viene redatta una relazione clinica destinata alla persona con SM e al Medico di Medicina Generale di riferimento.
Se non viene confermata la diagnosi di SM ed il personale medico non ritiene necessario proseguire il *follow up* all'interno del PDTA, il cittadino esce dal PDTA SM e viene reindirizzato al medico richiedente l'accesso nel percorso.

4.2.3 Percorso Terapia

Accesso al percorso multidisciplinare integrato

Se si ritiene opportuno iniziare o modificare una terapia DMTs e/o terapia sintomatica la persona con SM accede al *Percorso di Terapia* (Allegato tecnico 4_Terapia).

Per garantire l'appropriatezza prescrittiva così come un bilancio positivo tra efficacia e sicurezza della terapia farmacologica, prima dell'inizio di terapie con DMTs può essere necessario un approfondimento con visite specialistiche, esami strumentali, esami di laboratorio, programmazione di vaccinazioni. Questi approfondimenti diagnostici possono essere erogati all'interno del PDTA con accesso al team multidisciplinare afferente al PDTA SM. A seconda delle specifiche esigenze della persona con SM in questa fase, il medico del centro SM prescrive la prestazione utile all'approfondimento. La prestazione verrà prenotata dal *case manager* /dalla segreteria amministrativa attraverso le agende dedicate, delle diverse UO, che afferiscono al PDTA SM.

In alternativa dietro prescrizione del neurologo del centro la persona con SM prenoterà tramite CUP presso la struttura di preferenza.

Prescrizione e modalità di erogazione della terapia per SM

In seguito alla valutazione degli esiti degli accertamenti eseguiti il neurologo del centro SM confermerà o meno l'opportunità di prescrizione di DMTs. La valutazione degli esiti degli accertamenti così come il successivo piano di monitoraggio previsto per l'eventuale terapia prescritta, verranno condivisi oltre che con la persona con SM anche con il Medico di Medicina Generale di riferimento, attraverso documento cartaceo e/o digitale con il fine di avviare una collaborazione bilaterale necessaria ai fini di una efficace presa in carico globale della persona con SM.

Per la SM sono previste terapie a dispensazione ospedaliera o a dispensazione territoriale. Nel primo caso viene emessa l'opportuna modulistica destinata alla Farmacia Ospedaliera. Nel caso di necessità di prescrivere una terapia a dispensazione territoriale verrà emesso il piano terapeutico

regionale in triplice copia (destinato alla persona con SM, alla farmacia territoriale di riferimento ed al Medico di Medicina Generale).
In seguito all'emissione del piano terapeutico il medico del centro provvede, laddove necessario, alla prescrizione e programmazione di PAC terapeutico dedicato alla somministrazione di farmaci ad elevata complessità. Il PAC terapeutico consiste in un pacchetto di prestazioni sanitarie ambulatoriali che prevedono, oltre alla somministrazione del medicinale, l'erogazione di esami ematici e visita neurologica per il monitoraggio della *safety* della terapie effettuate per la SM. Le prestazioni da includere nel PAC terapeutico e le tempistiche di svolgimento vengono stabiliti dal neurologo del centro in risposta alle specifiche esigenze di cura. Il *case manager* coordinerà l'effettiva programmazione su calendario e sarà referente della somministrazione delle terapie e della relativa registrazione delle prestazioni in cartella infermieristica.
Nel momento di prescrizione del farmaco la persona con SM viene adeguatamente informata in merito alla terapia e, dopo lettura, firma il CI. In occasione della prescrizione viene definito e condiviso con la persona con SM un piano di monitoraggio della terapia prescritta. Questo piano di monitoraggio comprende una chiara spiegazione della tempistica e della modalità di esecuzione degli accertamenti strumentali, laboratoristici e clinici da effettuare. Il documento cartaceo e/o digitale viene indirizzato in copia anche al MMG con il fine di avviare un'efficace collaborazione bilaterale.
La somministrazione del farmaco erogato in regime ospedaliero avviene con la supervisione di personale infermieristico specializzato in SM, che opera nel rispetto di protocolli di somministrazione redatti *ad hoc* per i singoli farmaci e costantemente aggiornati secondo le linee guida per la SM.

Il percorso terapia si conclude con la prescrizione e prenotazione, tramite agenda interna dedicata, della successiva visita neurologica di follow up presso il Centro SM. La prenotazione della visita viene effettuata direttamente dall'equipe del centro SM in modo da poter temporizzare il successivo controllo in relazione alle specifiche esigenze di monitoraggio di ciascun persona con SM.
Se non fosse ritenuto necessario iniziare un percorso terapeutico o modificarne uno già esistente, viene prenotata visita di follow up periodico con prescrizione e prenotazione su agenda interna di visita neurologica di controllo presso Il centro.

4.3.4 Percorso Follow Up

Il PDTA del centro SM del PTV promuove la definizione di un *follow up* attivo nell'ottica della medicina d'iniziativa e di un'assistenza proattiva.

La visita neurologica di *follow up* deve combinare la necessità di monitoraggio della persona con SM e di identificazione dei bisogni della stessa. Questo prevede alcuni snodi decisionali principali che consistono in:

- valutazione della compliance della persona con SM alle cure prescritte, dell'efficacia e della sicurezza della terapia in corso (vedi Percorso terapia)
- valutazione dell'opportunità di inserimento della persona con SM in specifiche formule di servizio in essere presso il Centro di cura
- valutazione della disabilità clinica globale della persona con SM con indirizzo della persona con SM, in relazione alle necessità individuate, verso adeguato percorso riabilitativo e verso le adeguate UO del territorio di appartenenza. Laddove richiesto prevedere la stesura ed il rilascio di certificazioni accertative fruibili dalla persona con SM ai fini del riconoscimento dell'invalidità per SM e/o altre finalità medico-legali.
- Identificazione di eventuale ricaduta di malattia o complicanza con contestuale valutazione delle modalità di presa in carico più idonea. La gestione di tali situazioni all'interno di un percorso integrato a priori all'interno del PDTA ha l'obiettivo di ridurre le attese e la dispersione di risorse sanitarie, fornendo tempestivamente una consulenza specializzata e limitando gli accessi incongrui al PS.

Telemedicina

Il centro SM del PTV utilizza il servizio di telemedicina territoriale che può essere attivato in ogni fase del percorso. L'opportunità di prenotare una televisita di controllo viene valutata dal medico, di concerto con la persona con SM. L'equipe del centro SM ha definito un percorso di telemedicina, di recente implementazione, volto ad ottimizzare l'utilizzo della stessa (Allegato Formule di servizio innovative 4_Centro SM Digitale) .

Se la condizione della persona con SM viene ritenuta idonea alla televisita, il medico la prescrive con ricetta dematerializzata ed il *case manager* del centro prenota la televisita attraverso le modalità previste dalla Regione Lazio.

Accesso a formule di servizio innovative

Nel caso in cui nel corso della visita emerga l'indicazione ad inserire la persona con SM all'interno di una delle specifiche formule di servizio in essere presso il Centro, la visita viene prenotata dal personale amministrativo e dal *case manager* tramite accesso ad agenda interna dedicata.
Le citate formule di servizio fanno riferimento alle principali aree di expertise dell'equipe medica del Centro e sono ad oggi: l'Ambulatorio SMamma, l'Ambulatorio del Sintomo e la Trial Unit (Allegato Formule di servizio innovative 1_SMamma, Allegato Formule di servizio innovative 2_SintomLab, Allegato Formule di servizio innovative 3_Trial Unit)
Se a seguito di questa visita non emerge la necessità di inserimento in una "specifica formula di servizio", viene programmata comunque la successiva rivalutazione neurologica di follow up.

Rivalutazione della disabilità clinica globale

Se in corso di follow up il medico obiettiva disabilità neurologica (che sia essa lieve, moderata o grave), viene effettuata prescrizione di terapia neuroriabilitativa. Il neurologo rilascia impegnativa e relazione inerente lo stato neurologico della persona con SM e indirizza la persona con SM a valutazione fisiatrica tramite agenda dedicata interna al PDTA o a valutazione presso le Unità territoriali di pertinenza per l'eventuale valutazione multidimensionale, l'erogazione del Piano Riabilitativo Individuale e la presa in carico riabilitativa sul territorio.
La valutazione della disabilità globale della persona con SM esita anche, se ne viene fatta richiesta, nella produzione documentale di relazioni mediche utili a fini accertativi /medico legali. L'equipe opera con il costante obiettivo di emettere una relazione neurologica il più possibile dettagliata e comprensiva dello stato di salute aggiornato della persona con SM, con l'intento di descrivere la sua disabilità funzionale globale. La strutturazione della certificazione emessa dal Centro SM del PTV è conforme a quanto indicato nelle linee guida dell'INPS e della Comunicazione tecnico-scientifica per l'accertamento degli stati invalidanti correlati alla SM (ed.2022).
A conclusione della visita neurologica di *follow up* la persona con SM riceverà un aggiornamento del proprio piano di monitoraggio che verrà indirizzato anche al MMG di riferimento.
Al termine di ogni visita verrà inoltre schedulata la successiva visita di follow che verrà prenotata direttamente dall'equipe del centro SM come ogni rivalutazione neurologica che si svolge all'interno del PDTA.

Accesso alla diagnosi e trattamento di ricaduta di SM e/o complicanza clinica

Nell'ottica di una presa in carico globale il centro SM garantisce la gestione delle ricadute e/o complicanze cliniche legate alla malattia o alla terapia per SM. Laddove sussista un tale sospetto la persona con SM accede a visita fuori programma, che viene fornita in agenda in elezione in tempi rapidi coerenti con la problematica da prendere in carico. In seguito a valutazione clinica e degli eventuali esami effettuati, l'equipe medica del centro procede laddove necessario con l'approfondimento diagnostico con esami strumentali mirati (es. RMN encefalica e midollare) e clinici (visite specialistiche) per l'accertamento diagnostico di eventuale ricaduta di malattia. Anche in questa fase è possibile accedere a tali prestazioni attraverso percorso interno al PDTA tramite agende delle diverse UO del team multidisciplinare dedicate al PTDA SM. Il centro SM garantisce anche la somministrazione della terapia della ricaduta che viene effettuata in regime ambulatoriale attraverso l'apertura di PAC Terapeutico.
La prescrizione e prenotazione di visite specialistiche di approfondimento possono essere previste anche in caso di complicanza clinica in assenza di ricaduta di SM nei casi in cui l'equipe medica del centro SM ritenga l'evento rilevante ai fini di un corretto monitoraggio della terapia in corso e dell'andamento di malattia. Seppur con l'obiettivo di evitare alla persona con SM ricoveri incongrui, l'equipe medica del centro valuterà in relazione alla criticità ed alla complessità del quadro clinico, nell'interesse della persona con SM, la necessità di ricorrere al ricovero in regime di DH o ricovero ordinario o di indicare l'accesso in PS.
Al termine della valutazione dell'acuzie la persona con SM riceve prescrizione e prenotazione della successiva visita neurologica di follow up che sarà temporizzata *ad hoc* per una corretta rivalutazione clinica post acuzie; se non ritenuto necessario il medico del centro fornirà alla persona con SM indicazioni specifiche sul monitoraggio e sulle modalità di comunicazione dell'andamento clinico al centro di cura fino alla prossima visita programmata.

Implementazione del PDTA e future azioni di miglioramento:

- **Integrazione ospedale territorio:** Al fine di incardinare il PDTA aziendale al territorio di appartenenza è in corso la progettazione di soluzioni organizzative che sostengono il dialogo e il confronto tra professionisti che operano all'interno dei Centri per la SM e quelli inseriti nella filiera delle cure specialistiche territoriali.

E' operativo un tavolo di lavoro per l'integrazione Ospedale territorio Centro SM PTV - ASL RM2.

- **Efficientamento della rete dei centri SM:** Sono in fase di implementazione progetti di collaborazione con diversi Centri SM Regionali con l'intento di migliorare la comunicazione tra professionisti operanti in diverse realtà organizzative. La costruzione di gruppi di lavoro allargati ha come obiettivo la sistematizzazione dei contatti tra i Centri. Prevede anche attività di formazione e aggiornamento delle diverse unità operative.
  Con tale finalità è in essere il progetto "MOVE-Digital Modelli Organizzativi di Valore per l'Eccellenza dei percorsi in telemedicina" che vede il coinvolgimento della Fondazione Policlinico Universitario Campus Biomedico, ASL Roma 2 e Policlinico Tor Vergata, con il supporto digitale ed organizzativo del Politecnico di Milano.

5. RIFERIMENTI NORMATIVI

- Decreto del Commissario ad Acta n. U00386 del 13 novembre 2014
- DETERMINA LINEE GUIDA STESURA PDTA DET G15691 16_01_2020
- Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70 Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. (G.U. 4 giugno 2015, n. 127)
- AGENAS_PDTA per La Sclerosi Multipla Indicazioni per la creazione delle reti di assistenza https://www.agenas.gov.it/comunicazione/primo-piano/2033-agenas-promuove-pdta-per-la-sclerosi-multipla-indicazioni-per-la-creazione-delle-reti-di-assistenza
- EPA (European Pathway Association)(Available from: http://e-p-a.org/)
- Accordo Stato Regioni Rep. Atti n. 14/CSR del 24 gennaio 2018 "Linee guida per la revisione delle reti cliniche – Le reti tempo-dipendenti" e Accordo Stato Regioni Rep. Atti n. 59/CSR del 17 aprile 2019 "Revisione delle Linee guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale"
- "Linee Guida INPS per l'accertamento degli stati invalidanti", INPS, 2012

- "Comunicazione tecnico-scientifica per l'accertamento degli stati invalidanti correlati alla sclerosi multipla. Ed.2022 https://aism.it/comunicazione-tecnico-scientifica-valutazione-stati-invalidanti
- Report "Il PDTA come strumento per l'umanizzazione e la personalizzazione dei percorsi di cura e assistenziali presso la Rete della SM". https://www.aism.it/sites/default/files/2022-12/Report%20conclusione%20terzo%20anno%20Umanizzazione_dicembre.pdf
- Portale Open Salute Lazio https://www.opensalutelazio.it/salute/stato_salute.php?patologie

6. GLOSSARIO E ACRONIMI

AISM	Associazione Italiana Sclerosi Multipla
AM	Azione di miglioramento
CUP	Centro Unico di Prenotazione
DMTs	Disease Modifying Drugs
EDSS	Expanded Disability SScale
FSE	Fascicolo Sanitario Elettronico
MMG	Medico di Medicina Generale
NMOSDs	Neuromyelitis optica spectrum disorders
MOGAD	Anti-MOG associated disease
PAC	Pacchetto Ambulatoriale Complesso
PROs	Patient Reported Outcomes
SM	Sclerosi Multipla
SMPP	Sclerosi Multipla Primariamente Progressiva
SMRR	Sclerosi Multipla Recidivante-Remittente
SMSP	Sclerosi Multipla Secondariamente Progressiva
SSN	Sistema Sanitario Nazionale

SSR Servizio Sanitario Regionale

UOSD Unità Operativa Semplice Dipartimentale

7. MATRICE DI RESPONSABILITA'

R=Responsabile, C=Coinvolto, I=Informato

FIGURE PROFESSIONALI	**Segreteria amministrativa UOSD**	**Neurologo SM**	**Case Manager**	**Personale infermieristico SM**	**Referente amministrativo CUP**	**Neurologo UOC Neurologia/DH**	**Altri Specialisti interni PTV**	**UOC Radiologia**	**Farmacia ospedaliera**	**Laboratorio analisi**	**Farmacia territoriale**	**Unità territoriale deputata**	**Medico di Medicina**
ATTIVITA'	**Accesso al PDTA e percorso diagnosi**												
Esecuzione prima visita ambulatoriale		**R**	**C**		**C**								
Valutazione prescrizione ulteriori approfondimenti diagnostici		**R**	**C**										

FIGURE PROFESSIONALI	**Segreteria amministrativa UOSD**	**Neurologo SM**	**Case Manager**	**Personale infermieristico SM**	**Referente amministrativo CUP**	**Neurologo UOC Neurologia/DH**	**Altri Specialisti interni PTV**	**UOC Radiologia**	**Farmacia ospedaliera**	**Laboratorio analisi**	**Farmacia territoriale**	**Unità territoriale deputata**	**Medico di Medicina**
Definizione regime ambulatoriale (PAC diagnostico 340) e prescrizione approfondimenti		**R**	**C**	**C**									
Definizione regime di ricovero DH/Ricovero ordinario neurologia e prescrizione approfondimenti		**C**	**C**	**C**		**R**							
Prenotazione approfondimenti diagnostici (PAC diagnostico o DH)		**C**	**R**										
Diagnosi di SM		**R**					**C**	**C**		**C**			
Redazione del certificato di patologia		**R**											**C**
Classificazione della malattia		**R**	**I**	**I**									

FIGURE PROFESSIONALI	**Segreteria amministrativa UOSD**	**Neurologo SM**	**Case Manager**	**Personale infermieristico SM**	**Referente amministrativo CUP**	**Neurologo UOC Neurologia/DH**	**Altri Specialisti interni PTV**	**UOC Radiologia**	**Farmacia ospedaliera**	**Laboratorio analisi**	**Farmacia territoriale**	**Unità territoriale deputata**	**Medico di Medicina**
Valutazione eleggibilità a telemedicina		**R**	**I**										
Percorso terapia													
Inizio terapia/modifica terapia		**R**	**I**	**I**									
Valutazione e prescrizione approfondimenti diagnostici per inizio terapia/modifica		**R**	**C**	**I**									
Prenotazione vaccini			**R**										
Prenotazione esami laboratorio analisi			**R**										
Prenotazione esami strumentali			**R**										
Prenotazione visite specialistiche			**R**										

FIGURE PROFESSIONALI	**Segreteria amministrativa UOSD**	**Neurologo SM**	**Case Manager**	**Personale infermieristico SM**	**Referente amministrativo CUP**	**Neurologo UOC Neurologia/DH**	**Altri Specialisti interni PTV**	**UOC Radiologia**	**Farmacia ospedaliera**	**Laboratorio analisi**	**Farmacia territoriale**	**Unità territoriale deputata**	**Medico di Medicina**
Valutazione esito accertamenti		**R**					**C**	**C**		**C**			
Emissione Piano terapeutico regionale		**R**		**C**									
Emissione richiesta farmaco a dispensazione ospedaliera		**R**		**C**									
Erogazione terapia			**C**	**C**					**R**		**R**		
Definizione PAC terapeutico		**R**	**C**	**C**									
Prenotazione PAC terapeutico			**R**										
Somministrazione terapia		**C**	**C**	**R**									
Definizione del piano di monitoraggio della terapia in corso		**R**	**C**	**C**									

FIGURE PROFESSIONALI	**Segreteria amministrativa UOSD**	**Neurologo SM**	**Case Manager**	**Personale infermieristico SM**	**Referente amministrativo CUP**	**Neurologo UOC Neurologia/DH**	**Altri Specialisti interni PTV**	**UOC Radiologia**	**Farmacia ospedaliera**	**Laboratorio analisi**	**Farmacia territoriale**	**Unità territoriale deputata**	**Medico di Medicina**
Valutazione eleggibilità telemedicina		**R**											
Terapia educazionale alla persona con SM			**R**	**C**									
Follow up													
Prenotazione visite follow up	**C**	**I**	**R**										
Esecuzione visita neurologica di follow up (monitoraggio e identificazione dei bisogni)		**R**	**C**										
Valutazione, efficacia e sicurezza terapia		**R**											
Valutazione utilità di specifica formula di servizio (Amb. SMamma/Amb. del sintomo/Trial Unit)		**R**	**C**	**C**									

FIGURE PROFESSIONALI	**Segreteria amministrativa UOSD**	**Neurologo SM**	**Case Manager**	**Personale infermieristico SM**	**Referente amministrativo CUP**	**Neurologo UOC Neurologia/DH**	**Altri Specialisti interni PTV**	**UOC Radiologia**	**Farmacia ospedaliera**	**Laboratorio analisi**	**Farmacia territoriale**	**Unità territoriale deputata**	**Medico di Medicina**
Prenotazione visita di specifica formula di servizio		**I**	**R**	**I**	**I**								
Valutazione disabilità		**R**											
Prescrizione terapia neuroriabilitativa/visita fisiatrica		**R**											
Produzione relazione clinica		**R**											**C**
Valutazione ricaduta/complicanza		**R**	**C**	**I**									
Definizione setting cura ricovero:		**R**	**C**	**I**									
• Prenotazione ricovero (DH/ordinario/PS presso Aziende/Presidi Ospedalieri)		**R**	**C**	**I**		**I**							

FIGURE PROFESSIONALI	**Segreteria amministrativa UOSD**	**Neurologo SM**	**Case Manager**	**Personale infermieristico SM**	**Referente amministrativo CUP**	**Neurologo UOC Neurologia/DH**	**Altri Specialisti interni PTV**	**UOC Radiologia**	**Farmacia ospedaliera**	**Laboratorio analisi**	**Farmacia territoriale**	**Unità territoriale deputata**	**Medico di Medicina**
• Erogazione prestazioni in regime di ricovero		**C**	**I**	**I**		**R**							
Definizione setting cura ambulatoriale:		**R**	**C**	**I**									
Definizione PAC terapeutico		**R**	**C**	**C**									
Prenotazione PAC terapeutico		**C**	**R**	**C**									
Somministrazione terapia ev per ricaduta di malattia		**C**	**I**	**R**									
Valutazione necessità di consulenze specialistiche		**R**											
Prenotazione consulenze specialistiche interne PTV		**C**	**R**	**I**	**I**								

FIGURE PROFESSIONALI	**Segreteria amministrativa UOSD**	**Neurologo SM**	**Case Manager**	**Personale infermieristico SM**	**Referente amministrativo CUP**	**Neurologo UOC Neurologia/DH**	**Altri Specialisti interni PTV**	**UOC Radiologia**	**Farmacia ospedaliera**	**Laboratorio analisi**	**Farmacia territoriale**	**Unità territoriale deputata**	**Medico di Medicina**
Esecuzione consulenze specialistiche interne PTV		**C**	**C**				**R**						

8. INDICATORI

Obiettivo	Indicatore	Fonte	Responsabile	Valore atteso	Frequenza di rilevazione
Monitoraggio volumi di attività e tasso di attrattività	Numero totale pazienti in carico presso centro SM residenti in ASL RM2/numero totale pazienti SM in ASL ROMA 2	Cartella digitale e flussi amministrativi	Responsabile UOSD	>= al 2023	Annuale
Monitoraggio volumi di attività e tasso di attrattività	Numero totale di pazienti in carico al centro SM	Cartella digitale e flussi amministrativi	Responsabile UOSD	>= al 2023	Annuale

Obiettivo	Indicatore	Fonte	Responsabile	Valore atteso	Frequenza di rilevazione
Monitoraggio volumi di attività e tasso di attrattività	Numero totale di nuove diagnosi/anno	Cartella digitale e flussi amministrativi	Responsabile UOSD	>= al 2023	Annuale
Tempestività presa in carico	Numero di pazienti che inizia DMTs entro i 90 gg dalla diagnosi di SM / N. di pazienti che inizia DMTs dopo la diagnosi	Cartella digitale e flussi amministrativi	Responsabile UOSD	>80%	Annuale
Tempestività presa in carico	N. visite neurologiche per complicanza di malattia o ricaduta/ N. visite neurologiche totali	Cartella digitale	Responsabile UOSD	-	Annuale
Monitoraggio processo di FU	Esecuzione di almeno una visita neurologica/persona con SM/ anno	Cartella digitale e flussi amministrativi	Responsabile UOSD	>80%	Annuale
Monitoraggio processo di FU	Esecuzione di almeno una RM encefalo/persona con SM in terapia con DMT/anno	Cartella digitale e flussi amministrativi	Responsabile UOSD	>80%	Annuale
Monitoraggio formule di servizio innovative	Numero visite trial unit	Flussi amministrativi/ cartella digitale	Responsabile UOSD	>=5/mese	Semestrale

Obiettivo	Indicatore	Fonte	Responsabile	Valore atteso	Frequenza di rilevazione
Monitoraggio formule di servizio innovative	Numero visite percorso SMAMMA	Flussi amministrativi/ cartella digitale	Responsabile UOSD	>=5/mese	Semestrale
Monitoraggio formule di servizio innovative	Numero visite ambulatorio del sintomo	Flussi amministrativi/ cartella digitale	Responsabile UOSD	>=5/mese	Semestrale
Monitoraggio formule di servizio innovative	Numero televisite	Flussi amministrativi/ cartella digitale	Responsabile UOSD	>=5/mese	Semestrale
Monitoraggio multidisciplinarietà	Numero visite prenotate agenda specialistica / Numero visite disponibili agenda specialistica	Flussi amministrativi	Responsabile UOSD	>80%	Annuale
Monitoraggio multidisciplinarietà	Numero incontri TMD	Documentazione Ufficio Qualità	Responsabile UOSD	>=3 /anno	Annuale
Monitoraggio efficacia strumenti relazione con persona con SM	Numero contatti proattivi del medico con la persona con SM	Newsletter, survey	Responsabile UOSD	2/anno	Annuale
Monitoraggio esiti persona con SM	Numero ricoveri ospedalieri per complicanze infettive	Cartella digitale	Responsabile UOSD	-	Annuale

9. BIBLIOGRAFIA

Aharony SM, Lam O, Corcos J Treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: Review of the literature and current guidelines. Can Urol Assoc J. 2017 Mar-Apr;11(3-4):E110-E115.

Amarenco G, De Sèze M, Ruffion A et al., Clinical and urodynamic evaluation of urinary disorders in multiple sclerosis. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 2014.

Banca Dati Farmaci dell'AIFA, https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/

Biosimilars Inve EU “Information guide for healthcare professionals”, European Medicine Agency, 2017.

Biosimilars Inve EU “Information guide for healthcare professionals”, European Medicine Agency, 2017.

Calabrese M, Gasperini C, Tortorella C et al. Better explanations” in multiple sclerosis diagnostic workup. A 3-year longitudinal study. Neurology; 2019; 92:e1e11.

Calabrese M, Gasperini C, Tortorella C et al. Better explanations” in multiple sclerosis diagnostic workup. A 3-year longitudinal study. Neurology; 2019; 92:e1e11.

Calabria, DCA n.140 del 19 ottobre 2017

Coggrave M, Norton C, Cody JD. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014.

“Comunicazione tecnico scientifica per l'accertamento degli stati invalidanti correlati alla sclerosi mulitpla_ AISM 2018”

Coyle PK Switching algorithms: from one immunomodulatory agent to another. J Neurol. 2008 Mar;255 Suppl 1:44-50.

Coyle PK Switching therapies in multiple sclerosis. CNS Drugs. 2013 Apr;27(4):239-47.

Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA et al. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology.2003; 61:602-611.

Geraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F, et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. Nat Rev Neurol. 2018

Geraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F, et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. Nat Rev Neurol. 2018

Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. Mult Scler.2007; 13:1004-1010.

Healy BC A method for evaluating treatment switching criteria in multiple sclerosis. Mult Scler. 2010 Dec;16(12):1483-9.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983 Nov;33(11):1444-52

López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J et al. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. JAMA Neurol. 2018 Nov 1;75(11):1355-1363.

López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J et al. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. JAMA Neurol. 2018 Nov 1;75(11):1355-1363.

Lublin FD, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-86

Miller D, Barkhof F, Montalban X, ThompsonA, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. Lancet Neurol.2005; 4:341-348.

Nakipoglu GF, Kaya AZ, Orhan G et al., Urinary dysfunction in multiple sclerosis. J Clin Neuro Sci 2009. Stoffel JT. Contemporary management of the neurogenic bladder for multiple sclerosis patients. Urol Clin North Am 2010.

Otero-Romero S,et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper Multiple Sclerosis Journal 2016; 11: 1386–1396

Pérez LP, González RS, Lázaro EB. Treatment of mood disorders in multiple sclerosis. Curr Treat Options Neurol. 2015 Jan;17(1):323.

Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. Neurology.1991; 41:685-691.

Rio J et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. Eur J Neurol. 2012 Jun;19(6):899-904.

Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratin P, Comi G.The Multiple Sclerosis Care Unit. Mult Scler. 2019 Apr;25(5):627-636

Sorensen PS, Giovannoni G, Montalban X et al: The Multiple Sclerosis Care Unit, Multiple Sclerosis Journal, 1-10, 2018

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018.

Tintore M, Rovira A, Rio J et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. Neurology.2006; 67:968-972.

Toosy A, Ciccarelli O, Thompson A. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. Handb Clin Neurol. 2014;122:513-62.

Tur C. Fatigue Management in Multiple Sclerosis. Curr Treat Options Neurol. 2016 Jun;18(6):26.

Walton C, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler. 2020 Dec;26(14):18161821.

Wingerchuk DM et Al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015; 85: 177-89

10. ALLEGATI

10.1 Allegati tecnici

PDTA SM PTV_Allegato tecnico 1_Diagnosi

I criteri diagnostici per la Sclerosi Multipla (SM)

Una diagnosi precoce ed accurata di SM è il presupposto indispensabile per iniziare un trattamento idoneo e tempestivo e migliorare la prognosi della malattia a lungo termine.

La SM richiede un processo diagnostico complesso, interdisciplinare ed integrato per il quale è necessario che il paziente abbia accesso ad un Centro con una competenza specifica sulla malattia. In questa fase è, infatti, necessario garantire al paziente la prescrizione e l'interpretazione di tutti gli esami volti a confermare il sospetto diagnostico ed escludere patologie, anche rare, che possono mimare la SM nella loro presentazione clinica o nei quadri radiologici.

La diagnosi di SM si basa su tre elementi cardine rappresentati da:

1. Dimostrazione della disseminazione della malattia nello spazio (DIS)
2. Dimostrazione della disseminazione della malattia nel tempo (DIT)
3. Esclusione di altre patologie che con la SM entrano in diagnosi differenziale da un punto di vista clinico, laboratoristico e strumentale.

Sia la DIS che la DIT possono essere dimostrate clinicamente (se presenti rispettivamente manifestazioni cliniche che interessano almeno due diverse sedi del SNC e/o due episodi di malattia separati nel tempo) o tramite esami strumentali e di laboratorio (es., potenziali evocati, Risonanza Magnetica -RM, esame del liquor cerebrospinale).

I criteri diagnostici per la SM si sono evoluti nel corso degli anni fino alla loro più recente revisione del 2017. Tale evoluzione è legata soprattutto alla diffusione della RM ed alla dimostrazione della sua sensibilità e specificità nel rilevare le alterazioni suggestive per SM a livello encefalico e midollare. L'utilizzo della RM ha consentito, infatti di anticipare la dimostrazione della DIS e della DIT consentendo una diagnosi più vicina all'esordio clinico di malattia rispetto a quanto sarebbe stato possibile con la sola valutazione clinica del paziente.
Non va trascurata, inoltre, la possibilità, in accordo agli ultimi criteri diagnostici, di utilizzare l'evidenza della sintesi intratecale di IgG oligoclonali nel liquor cerebrospinale per dimostrare la DIT in pazienti al loro esordio clinico.

I criteri diagnostici recentemente revisionati (Mc Donald 2017) sono criteri validati, infatti, solo in pazienti che presentano una **tipica sindrome clinicamente isolata** suggestiva di episodio infiammatorio demielinizzante del SNC (**CIS**) ovvero pazienti che hanno un'alta probabilità di sviluppare la SM.
Le CIS tipiche includono: la neurite ottica unilaterale, sindromi focali sopratentoriali, sindromi focali da interessamento del tronco dell'encefalo o del cervelletto e le mieliti parziali. Esempi di CIS atipiche sono la neurite ottica bilaterale, l'oftalmoplegia completa, la mielite trasversa, l'encefalopatia, la cefalea, l'alterazione dello stato di coscienza, il meningismo o la fatica isolata. Soprattutto in questi ultimi casi il processo che porta alla diagnosi deve essere particolarmente oculato e volto ad escludere eziologie diverse dalla SM, anche rare, prima di iniziare la terapia specifica.

Le novità che sono state introdotte dall'ultima revisione del 2017 propongono degli elementi aggiuntivi che possano essere di supporto diagnostico e che possano permettere una diagnosi quanto più precoce possibile:

- Nei pazienti con CIS o dimostrazione alla RM di disseminazione delle lesioni nello spazio e nessuna migliore spiegazione per la presentazione clinica, si può porre diagnosi in caso di presenza di bande oligoclonali nel liquor.
- Le lesioni sintomatiche possono essere utilizzate per dimostrare la disseminazione nel tempo o nello spazio.

- Le lesioni corticali possono essere considerate, al pari delle lesioni iuxtacorticali, per dimostrare la disseminazione nello spazio.
- Alla diagnosi dovrebbe essere specificato un fenotipo clinico provvisorio e rivalutato periodicamente sulla base delle nuove informazioni (1).

Dal momento che non esiste un test diagnostico patognomonico di SM nel processo di definizione diagnostica, il ruolo di un clinico esperto in SM risulta cruciale.

Il percorso diagnostico va sempre personalizzato in relazione al singolo paziente ed alcuni esami potranno non esser ritenuti necessari in condizioni specifiche nel caso in cui gli altri elementi siano già sufficienti per una diagnosi certa. D'altra parte potrà esser necessario, in casi specifici, l'integrazione con altri esami ritenuti necessari di volta in volta.

Esami di laboratorio.

In fase diagnostica è previsto un esteso screening di laboratorio che ha la finalità di operare una corretta diagnosi differenziale e di profilare il rischio infettivologico del paziente. Ciò sarà di ausilio nella scelta del DMT e sarà necessario per avviare eventuale piano vaccinale propedeutico all'inizio di trattamenti immunosoppressivi.
Una parte degli esami laboratoristici effettuati in tale fase è prevista all'interno del PAC diagnostico per la sclerosi multipla definito dalla Regione Lazio.

Gli esami di laboratorio compresi nel PAC diagnostico per SM previsto dalla Regione Lazio:

-emocromo completo, indici di funzionalità epatica, renale e tiroidea, indici di flogosi, coagulazione, immunoelettroforesi proteica, esame delle urine;
-un pannello di screening autoimmunitario e trombofilico comprendenti:
ANA, ENA, Ab anti-dsDNA, Ab anti-ssDNA, cANCA, pANCA, C3, C4, Ab anti cardiolipina IgG ed IgM, LAC,ab anti gliadina IgG ed IgA, proteina S libera, antitrombina III, Fattore Reumatoide; Immunoglobuline IgG, IgA ed IgM.
Per le persone con diagnosi confermata di SM, come previsto dalle più recenti linee guida per la patologia, il Centro SM del PTV, prescrive un'estensione dello screening quando ritenuto utile a

definire il rischio infettivologico e neoplastico della persona con SM. Tale condizione è necessaria per una adeguata scelta del trattamento farmacologico.
Lo screening sierologico include: Anticorpi per HAV, HBV, HCV, HIV, EBV, CMV, Morbillo, Rosolia, Parotite, VZV, HSV; dosaggio dell'ACE sierico; test del quantiferon, studio delle sottopopolazioni linfocitarie.

E' raccomandata la verifica dell'aderenza della persona con SM agli esami clinici e strumentali previsti per lo screening neoplastico suggeriti in base alla fascia di popolazione di appartenenza. E' prevista una particolare attenzione e la prescrizione di esami clinici strumentali di screening ulteriori in relazione al rischio specifico del paziente in base ai dati anamnestici ed alla eventuale proposta terapeutica (ecografia mammaria, mammografia, ricerca di HPV DNA, Test citologico di Papanicolaou (PAP test).

Risonanza magnetica cerebrale e midollare senza e con gadolinio.

In fase diagnostica, la RM è uno strumento essenziale per dimostrare la DIS e la DIT della SM e per la diagnosi differenziale con altre malattie che possono mimare la SM.

- L'esame RM deve essere eseguito utilizzando un apparecchio di potenza adeguata (magnete di almeno 1.5 Tesla), seguendo un protocollo di acquisizione standardizzato per questa patologia. Secondo le attuali linee guida internazionali, tale esame deve prevedere le seguenti sequenze:
    - assiali DP e T2;
    - assiali T1 senza e con gadolinio;
    - assiali FLAIR;
    - sagittali FLAIR.

Nel caso in cui un singolo esame RM non sia sufficiente a dimostrare DIS e DIT e quindi a confermare una diagnosi di SM va programmata una rivalutazione. Diventano necessari, pertanto, esami RM di follow-up al fine di stabilire il soddisfacimento di tali criteri e quindi lo svilupparsi di una SM definita.

Nel paziente con CIS, la **RM del nervo ottico** è indicata per la diagnosi differenziale nel sospetto di:

- neurite ottica atipica isolata,
- neurite ottica recidivante isolata,

- neuropatia ottica cronica, recidivante, infiammatoria,
- altre patologie a carico del nervo ottico: NMOSDs(Neuromyelitis optica spectrum disorders) e MOGAD (anti-MOG associated disease), malattie infettive, post vaccinazione, sarcoidosi, tumori, etc.
- neurite ottica nei pazienti pediatrici.

Il protocollo standard per lo studio del nervo ottico include sequenze assiali e coronali pesate in T2 o STIR con soppressione del grasso e sequenze pesate in T1 dopo somministrazione di Gd, con soppressione del grasso.

L'esame del liquido cefalorachidiano (liquor)

L'esame del liquor è un test diagnostico essenziale nel paziente con sospetto di SM. Consiste nel prelievo di un campione di liquido cerebrospinale, procedura invasiva praticabile in regime di DH. Dall'analisi del liquor **l'evidenza di sintesi intratecale di IgG oligoclonali**, sebbene non specifica, supporta la diagnosi di SM.

Inoltre, la presenza di alterazioni liquorali atipiche per SM (es., concentrazione di proteine > 100 mg/dL, cellularità >50 elementi per mm^3, oppure presenza di granulociti neutrofili, o eosinofili, o cellule atipiche) costituisce *"red flag"* per la ricerca di diagnosi alternative.

Per l'analisi del liquor deve essere utilizzata una tecnologia appropriata, standardizzata e validata. La dimostrazione, mediante elettroforesi su gel di agarosio con isoelettrofocusing e immunoblotting o immunofissazione per le IgG, di almeno due bande di IgG oligoclonali nel liquor cerebrospinale assenti nel siero è la metodica più accurata per la definizione della presenza di sintesi intratecale di IgG oligoclonali. L'aumento del solo indice IgG (indice di Link) dovrebbe essere, invece, interpretato con cautela.

Nei pazienti che si presentano con una tipica CIS che soddisfi i criteri DIS e di *"no better explanation",* la presenza di sintesi intratecale di IgG oligoclonali consente, soddisfacendo il criterio di DIT, di porre diagnosi di SM.

Potenziali evocati multimodali

I potenziali evocati visivi (VEP), somatosensoriali (SEP) , motori (MEP) e acustici (BAER) non sono ritenuti necessari per la diagnosi in quanto la presenza di alterazioni funzionali a carico dei sistemi visivo, somatosensoriale e motorio non è da considerarsi un dato specifico per la SM, tuttavia, dimostrare un interessamento dei sistemi di conduzione nervosa di tali apparati (tipicamente interessati in caso di SM) contribuisce all'accuratezza della diagnosi ed a svelare un eventuale interessamento subclinico degli stessi. Il loro utilizzo può essere indicato in alcuni quadri clinici.

Bibliografia

Wattjes MP, et al. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2021 Jun 14:S1474-4422(21)00095- 8

Thompson AJ, et al. Multiple sclerosis. Lancet. 2011; 391(10130):1622-1636 Thompson AJ, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2):162-173.

PDTA SM PTV_Allegato tecnico 2_ Diagnosi differenziale

La diagnosi di SM non può prescindere dalla esclusione di diagnosi alternative che possono mimare per caratteristiche cliniche, radiologiche o laboratoristiche una SM (principio della "no better explanation") .

Le condizioni che devono essere escluse nel percorso diagnostico comprendono un'ampia gamma di patologie, che specie all'esordio, possono rendere difficoltosa la diagnosi di SM, sia per gli aspetti clinici, che per quelli di neuroimaging e di laboratorio.

Formulare tempestivamente la diagnosi, minimizzando il rischio di una diagnosi errata, è oggi divenuta una priorità assoluta per il neurologo, necessaria per poter effettuare una corretta valutazione complessiva del paziente e per poter intraprendere le decisioni terapeutiche più appropriate.

Le condizioni che possono mimare la SM comprendono:

- patologie vascolari: vasculiti cerebrali con lesioni multifocali cerebrali o fistole artero-venose spinali che possono causare paraparesi;

- patologie infettive: HTLV-1, sifilide, neuroborreliosi;

- patologie neoplastiche: sindromi paraneoplastiche possono causare l'insorgenza di sindromi atassiche o di encefalite limbica;

- malattie autoimmuni sistemiche: LES (Lupus Eritematoso Sistemico), sindrome da anticorpi antifosfolipidi, sindrome di Sjogren;

- malattie metaboliche: leucodistrofie dell'adulto;

- malattie demielinizzanti a decorso monofasico: encefalo-mieliti acute disseminate (ADEM);

- carenze nutrizionali: carenza di vitamina B12 e sindromi da malassorbimento;

- malattie infiammatorie granulomatose: neurosarcoidosi;

- CADASIL (Arteriopatia Cerebrale Autosomica Dominante con Infarti Sottocorticali e Leucoencefalopatia);

- patologie mitocondriali: malattia di Leber.

L'ampio numero di patologie che vanno considerate nella diagnostica differenziale della SM, giustifica la presenza di percorsi aggiuntivi in fase diagnostica, non utilizzati di routine, bensì adattati al singolo caso.

Può quindi risultare necessario, in itinere, integrare il percorso diagnostico standard con:

- Esame angio-RM dei vasi intracranici (in caso di sospetta vasculite del SNC);
- Effettuare una valutazione immunologica-reumatologica (nel sospetto fondato di patologie autoimmuni sistemiche);
- Effettuare una valutazione genetica (nel sospetto di patologie metaboliche o mitocondriali);

Altre *"red flags"* per la diagnosi differenziale sono costituite da sintomi e segni di patologie autoimmuni sistemiche o patologie infiammatorie/infettive croniche. E', pertanto, sempre importante eseguire uno screening sierologico per patologie autoimmuni sistemiche ed integrare i risultati sierologici con i dati clinici ed eventualmente con consulenze specialistiche mirate.

Possono essere richieste ad integrazione dei test sierologici:

- anticorpi anti Borrelia Burgdorferi ed antitreponema,
- anticorpi anti HIV
- dosaggio ACE
- Consulenze specialistiche mirate e relative indagini strumentali

Il pannello delle potenziali diagnosi alternative è in continua espansione e caratterizzazione. Di particolare rilievo è l'esempio costituito dalla "rivoluzione culturale" che ha portato alla caratterizzazione della nuova entità nosologica rappresentata dalle malattie dallo spettro della neuromielite ottiche: NMOSDs e MOGAD. In tal senso, nelle forme cliniche che si manifestano come neuriti ottiche e mieliti, la ricerca nel siero di anticorpi anti-Acquaporina 4 (AQP4) ed anti-glicoproteina associata alla mielina (MOG) costituisce un importante marker diagnostico.

La ricerca degli anticorpi anti-AQP4 e anti-MOG è sempre raccomandata in:

- tutti i soggetti con sintomi clinici suggestivi per NMOSD/MOGAD (neurite ottica atipica o bilaterale, mielite isolata specie se interessante più metameri midollari, sindrome dell'area postrema, sindrome tronco-encefalica acuta)
- tutti i soggetti con lesioni RM suggestive per NMOSD/MOGAD (lesioni estese del nervo ottico e del midollo spinale, lesioni interessanti il chiasma ottico, lesioni midollari centro-midollari, lesioni cerebrali ADEM like, etc)
- Soggetti con neurite ottica o mielite e RM normale, con lesioni aspecifiche o che non soddisfino comunque il criterio di DIS
- popolazioni a più alto rischio per NMOSD come afro-americani, asiatici, latinoamericani e popolazione pediatrica.

Bibliografia

Calabrese M, Gasperini C, Tortorella C et al. Better explanations" in multiple sclerosis diagnostic workup. A 3-year longitudinal study. Neurology; 2019; 92:e1e11.

Geraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F, et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. Nat Rev Neurol. 2018.

López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J et al. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. JAMA Neurol. 2018 Nov 1;75(11):1355-1363.

Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015 Jul 14;85(2):177-89.

PDTA SM PTV_Allegato tecnico 3_Classificazione e fattori prognostici

Da molti decenni è in uso una classificazione in fenotipi di malattia che sono stati prontamente incorporati nella pratica clinica ed utilizzati per i criteri di eleggibilità dei trials clinici e utilizzati dalle autorità regolatorie per l'approvazione di nuovi farmaci (1). Segue la più recente revisione del 2014 (2).

Sindrome clinicamente isolata (CIS, Clinically Isolated Syndrome): si tratta della comparsa di un episodio neurologico che duri almeno 24 ore, la CIS può essere monofocale e multifocale. Nella **monofocale**, la persona ha un solo singolo sintomo neurologico, per esempio una neurite ottica retrobulbare, causato da una singola lesione, mentre nella forma **multifocale**, la persona presenta più segni o sintomi contemporanei, causati da più lesioni cerebrali. I soggetti con una CIS non svilupperanno necessariamente la SM. Tale rischio, infatti, dipende da più fattori: dal tipo di CIS (la forma multifocale presenta infatti un rischio maggiore), dal numero di lesioni del cervello e del midollo spinale alla Risonanza Magnetica, dal tipo di lesioni e dalla loro sede.

Sindrome radiologicamente isolata (RIS, Radiologically Isolated Syndrome): è definita da reperti alle risonanze magnetiche che suggeriscono la presenza di sclerosi multipla in persone asintomatiche, in molti casi si tratta di riscontri occasionali di lesioni cerebrali e midollari compatibili con una SM. Un terzo di coloro che presentano inizialmente una RIS, nel corso di due anni sviluppa un evento neurologico e viene diagnosticato come SM. In questi casi è utile eseguire un monitoraggio periodico.

Sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR): la forma più comune di SM, circa l'85% delle persone con SM ha inizialmente questa forma che è caratterizzata da episodi acuti di malattia ('poussés o 'ricadute') alternati a periodi di completo o parziale benessere ('remissioni'). La forma RR può essere anche distinta in *attiva* (presenza di ricadute e/o evidenza di attività di malattia alla risonanza) o *non attiva*, così come *con peggioramento* (incremento confermato della disabilità per un periodo di tempo determinato dopo una ricaduta) o *senza peggioramento*.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva (SM-SP): è l'evoluzione della forma recidivante-remittente. Molte delle persone inizialmente diagnosticate con la forma RR potranno passare ad una forma secondariamente progressiva, caratterizzata da una disabilità persistente che

progredisce gradualmente nel tempo. La forma SP può essere anche distinta in *attiva* (presenza di ricadute e/o evidenza di attività di malattia alla risonanza) o *non attiva (*senza ricadute o segni di attività di malattia alla risonanza).

Sclerosi multipla primariamente progressiva (SM-PP): forma caratterizzata da un peggioramento delle funzioni neurologiche fin dalla comparsa dei primi sintomi, in assenza di vere e proprie ricadute o remissioni. Queste forme possono essere distinte in forme *attive* (con occasionali ricadute e/o evidenza di attività di malattia alla risonanza) o *non attive*. Circa il 15% delle persone con SM ha una forma PP.

Queste ultime due categorie SM-PP e SM-SP sono state unificate in un unico gruppo identificato come Sclerosi Multipla Progressiva. All'interno di questa categoria le forme progressive sono poi classificate in relazione a "fattori modificanti il decorso" rappresentati dalla presenza/assenza di attività infiammatoria (clinica o di risonanza magnetica) e la presenza/assenza di progressione della disabilità.

L'utilizzo di questa classificazione ha comportato nel corso degli anni inevitabili considerazioni di carattere prognostico legate alle diverse categorie e vincola ad oggi la scelta terapeutica. Le conoscenze dei meccanismi eziopatologici e di evoluzione biologica della SM depongono tuttavia a favore di un continuum fenotipico e di una variabilità clinica interindividuale e intraindividuale nel corso degli anni, non adeguatamente descritta dalle classificazioni nosologiche ad oggi in uso.

La ricerca è incentrata da anni sull'identificazione di nuovi marcatori biologici e nuovi parametri clinimetrici di malattia attendibili e monitorabili nel tempo, che potranno essere utilizzati come misure di outcome prognostico precoce e che saranno di cruciale utilità nelle decisioni terapeutiche.

Fattori prognostici

Nell'ottica di superare le classificazioni della patologia in fenotipi clinici è ad oggi in progressivo aumento, nella pratica clinica così come nei trial clinici, la stratificazione in chiave prognostica delle persone con SM sulla base di fattori favorevoli o sfavorevoli, osservabili all'esordio clinico o nei primi anni di decorso della malattia. È quindi essenziale che nella persona con SM venga effettuata una

accurata valutazione clinica al momento della diagnosi e nel follow up di malattia, al fine di mettere in atto le più corrette strategie terapeutiche. Seguono indici prognostici noti.

Fattori prognostici positivi
esordio mono-sintomatico/mono-focale
sesso femminile
RM negativa o senza disseminazione spaziale delle lesioni o con basso carico lesionale/ no lesioni attive/ no atrofia
esame liquorale negativo
lungo intervallo temporale tra l'esordio e la prima ricaduta
recupero completo dopo ricaduta (spontaneamente o dopo terapia steroidea)
nessun accumulo di disabilità nei primi 2 anni

Fattori prognostici negativi
esordio polisintomatico/multifocale
sesso maschile ed esordio oltre i 45 anni
lesioni nei sistemi funzionali efferenti
RMN con alto carico lesionale/ presenza di lesioni attive/ presenza di marcata atrofia/ presenza di lesioni midollari, presenza di lesioni ipointense nelle immagini T1 pesate (buchi neri)
presenza bande oligoclonali nel liquor
profilo liquorale infiammatorio
frequenti ricadute nei primi 2 anni (i.e., breve intervallo di tempo tra 1 e 2 ricaduta)
scarsa risposta agli steroidi con recupero incompleto dopo ricaduta
rapido accumulo di disabilità nei primi 2 anni

Un corretto inquadramento e monitoraggio della persona con SM deve prevedere una valutazione complessiva della severità di malattia, con valutazione del grado della disabilità clinica globale. Una considerazione a tal riguardo merita di essere esposta relativamente alle scale di valutazione della

severità e della disabilità clinica accumulata. La scala ad oggi in uso per tale valutazione è la scala EDSS. E' noto come questa scala di valutazione non sia da sola in grado di svelare la funzionalità effettiva della persona con SM nella vita quotidiana e che siano necessarie misure di valutazione cliniche più inclusive della disabilità globale e in particolare di come questa venga effettivamente percepita dalla persona con SM. E' in larga espansione a tal riguardo l'utilizzo di scale clinimetriche indirizzate ad una valutazione più sofisticata della disabilità, che possano svelare precocemente un peggioramento dei sintomi e segni di malattia, fornendo un imprescindibile integrazione nella valutazione prognostica e un ausilio nella valutazione più accurata della risposta terapeutica della persona con SM. Il centro SM del PTV si avvale dell'utilizzo sistematico di questo metodo di lavoro (Allegato Formule di servizio innovative 2 _SintomLab)

Bibliografia

Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012;8:647–656

Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology 1996;46:907–911.

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. *VIEWS & REVIEWS Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis The 2013 Revisions*.; 2014.

PDTA SM PTV_Allegato tecnico 4_Terapia

Il trattamento nella SM

Per ogni persona con SM deve essere assicurato un trattamento personalizzato, secondo le più aggiornate linee guida condivise a livello internazionale.
La letteratura scientifica fornisce un crescente numero di dati a favore del potere *Disease Modifying* ovvero della potenzialità di modificare il decorso della malattia, non solo delle terapia farmacologiche approvate per il trattamento della SM, ma anche di un trattamento adeguato e precoce dei sintomi della malattia attraverso l'utilizzo di terapie sintomatiche e della neuroriabilitazione.

Alla luce di questa nuova concezione di cura globale è consigliabile comprendere all'interno dell'armamentario terapeutico a disposizione per il trattamento della SM e con pari dignità:

1. trattamento farmacologico:

- trattamento delle ricadute,
- terapie con indicazione per il trattamento della SM
- trattamenti utilizzati per la gestione dei sintomi connessi alla SM

2. trattamento non farmacologico

- neuroriabilitazione motoria, cognitiva, logopedica
- terapia occupazionale
- sostegno psicologico

<u>Trattamento delle ricadute</u>
Si definisce **ricaduta** (o *pousee* o riesacerbazione) la comparsa di nuovi sintomi neurologici tipici di un evento infiammatorio demielinizzante acuto o il peggioramento di quelli preesistenti, di durata ≥ 24 ore in assenza di fattori precipitanti quali febbre o infezioni. Le ricadute vanno accuratamente distinte dalle pseudoricadute, definite come fluttuazioni dello stato clinico legate ad aumento della

temperatura ambientale, come nel periodo estivo o per presenza di febbre (aumento endogeno dovuto a infezioni intercorrenti). Sebbene l'esame neurologico dovrebbe sempre oggettivare la disfunzione neurologica riferita dalla persona, vengono interpretati come ricadute anche i disturbi soggettivi, non obiettivabili, della sensibilità, purché presenti con caratteristiche congrue e altamente suggestive della patologia. Ad ogni persona che presenti una ricaduta con sintomi che causino una limitazione delle usuali attività viene proposto il trattamento con metilprednisolone ad infusione endovenosa ad alte dosi (1 g/die in soluzione fisiologica per 3-5 gg) per via endovenosa, spiegando con chiarezza i rischi e i benefici di tale terapia.
Una riesacerbazione comparsa entro 1 mese dall'inizio dell'episodio clinico precedente viene considerata parte di un'unica ricaduta: è possibile effettuare un ulteriore bolo steroideo ev a giudizio clinico prima di utilizzare altri trattamenti in acuto.
È ampiamente riconosciuto che il trattamento steroideo accelera il recupero funzionale e che il beneficio dura 1-2 mesi, senza influenza preventiva sulle ricadute successive. La somministrazione di alte dosi di steroidi per os è equivalente per efficacia ed effetti avversi a quella intravenosa: tuttavia, nella somministrazione orale sono stati riportati con maggior frequenza disturbi psichiatrici e gastrointestinali e per *consensus* ed esperienza clinica consolidata su grandi numeri di pazienti, la ricaduta di SM viene sempre trattata (per efficacia e tollerabilità) con alte dosi di steroidi endovena.

Terapie con indicazione per il trattamento della SM

La terapia precoce della SM relapsing-remitting non è solo rivolta alla prevenzione delle ricadute cliniche, ma soprattutto a ridurre il processo infiammatorio subclinico cronico e, per quanto possibile con i farmaci attualmente disponibili, alla prevenzione dei processi neurodegenerativi che stanno alla base della progressione della disabilità (i.e., ritardare la fase secondaria progressiva della malattia).
Oltre al quadro clinico grande importanza nelle scelte terapeutiche riveste il quadro neuroradiologico: in alcuni pazienti si possono osservare già all'esordio clinico dei fattori prognostici neuroradiologici "negativi", che suggeriscono una più lunga "storia biologica" pre-clinica e quindi una evoluzione sfavorevole:
· alto carico lesionale T2 non esclusivamente legato ai sintomi in atto o precedentemente presentati dal paziente,

· presenza di “buchi neri” o di aumento di dimensioni dei ventricoli,
· presenza di evidente atrofia corticale o lesioni corticali/miste,
· alto carico lesionale nel tronco encefalico o nel midollo spinale (2 o più lesioni).

I trattamenti ad oggi disponibili in Italia per il trattamento della SM sono suddivisi in farmaci di prima linea e seconda linea. Questa suddivisione è dettata dalle indicazioni prescrittive approvate dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Esiste la possibilità di trattamento in casi selezionati con farmaci off-label. Questi sono farmaci che, in quanto utilizzati al di fuori delle indicazioni previste in scheda tecnica, seguono la normativa della legge 648/1996 e successivo provvedimento dell’Agenzia Italiana del Farmaci del 20 luglio 2000, con l’istituzione dell’elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale.
I farmaci di seconda linea sono generalmente indicati per il trattamento di quelle persone già trattate per almeno 12 mesi con terapia di I linea con risposta insoddisfacente a tale terapia. I farmaci di seconda linea possono essere utilizzati anche come farmaci iniziali, in casi che presentano indici prognostici sfavorevoli.

Il trattamento farmacologico della SM-RR è stato storicamente condizionato dai primi farmaci immunomodulatori approvati per la malattia che hanno consolidato un percorso terapeutico “stepwise”, ossia la iniziale prescrizione di un farmaco di I linea (più sicuro, ma meno efficace) seguita, eventualmente, dalla “escalation” ad un farmaco di II linea (più efficace, ma con un profilo di sicurezza meno favorevole) in caso di insuccesso terapeutico. Il razionale di una strategia di “escalation” deriva dai dati di numerosi trials clinici head-to-head che hanno definitivamente dimostrato la superiorità dei trattamenti di II linea rispetto a quelli di I linea. Con la disponibilità di altri farmaci di I linea (dimetil fumarato e teriflunomide), la strategia di “escalation” rapida è stata spesso sostituita da una strategia di “switch” orizzontale, ossia lo switch tra due farmaci di prima linea, ma aventi differente meccanismo d’azione. Evidenze delle letteratura, tuttavia, non supportano l’efficacia della strategia di “switch” orizzontale. Sebbene ad oggi non esistano dati evidence-based che rispondano specificatamente al quesito “escalation” versus “switch” orizzontale, molti studi real-world hanno confrontato le due strategie e la maggioranza di questi hanno dimostrato la superiorità della strategia di “escalation” sul controllo della malattia in pazienti

con insoddisfacente risposta ad un trattamento di prima linea. Lo switch orizzontale, quindi, dovrebbe essere eseguito solo in casi di intolleranza/eventi avversi. Bisogna inoltre considerare che l'"escalation", per essere realmente efficace, deve prevedere un monitoraggio proattivo della risposta al trattamento di I linea, al fine di identificare rapidamente i pazienti non rispondenti. Tuttavia non esistono al momento linee-guida o criteri condivisi per definire la risposta al trattamento, per cui il giudizio sull'efficacia della terapia di I linea nel singolo paziente è demandata al neurologo curante. L'approccio terapeutico "stepwise" o "escalation", dovrebbe quindi basarsi sul rapido passaggio ad un farmaco più efficace, evitando di perdere la cosiddetta finestra terapeutica, cioè la fase di malattia in cui l'infiammazione prevale sulla neurodegenerazione. Con l'arrivo di numerosi farmaci ad elevata efficacia l'approccio "stepwise" è stato sempre più frequentemente sostituito da un approccio di **"induction" o "early intensive treatment",** in particolare di fronte a pazienti con fattori prognostici negativi alla diagnosi. Per "induction" si intende una strategia terapeutica basata sulla somministrazione precoce (alla diagnosi di SM) di farmaci ad elevata efficacia con l'obiettivo di ottenere una energica, transitoria immunosoppressione, che spenga l'infiammazione del SNC e "resetti" il sistema immunitario. La validità della strategia di "induction" è sostenuta da trials clinici head-to-head condotti su pazienti neo-diagnosticati che hanno dimostrato la superiorità di questo approccio su quello di "escalation". Dati real-world supportano l'efficacia sulla prevenzione della progressione della disabilità, anche nel lungo termine, sia di una strategia "induction", sia di un "early intensive treatment" rispetto al classico approccio "stepwise" .

Trattamenti utilizzati per la gestione dei sintomi connessi alla SM

I trattamenti farmacologici sintomatici sono essenzialmente rivolti al trattamento di specifici sintomi determinati dalla malattia. L'obiettivo di tali trattamenti è ridurre i disturbi e conseguentemente migliorare la qualità di vita del paziente e dei *caregivers* e ridurre l'impatto sociale della malattia. Tali trattamenti farmacologici includono farmaci per la spasticità, il dolore, la fatica, i disturbi vescico-sfinterici, i disturbi dell'alvo, i disturbi sessuali, i disturbi psichici.
La maggior parte di tali farmaci, essendo classificata in classe C dall'Agenzia Italiana del Farmaco, è a completo carico del cittadino, che spesso si trova a sostenere costi importanti per tali trattamenti, soprattutto perché deve assumere contemporaneamente più farmaci e per lunghi periodi. Per tale

motivo si raccomanda alle varie Regioni di prendere in considerazione eventuali provvedimenti extra LEA che possono prevedere anche l'applicazione/estensione di delibere già esistenti per altre patologie, ai fini di garantire la fornitura a carico del SSR di farmaci sintomatici correlati alla SM previsti dal piano di cura personalizzato.
In particolare si evidenzia che tra i sintomi maggiormente sentiti dalle persone con SM figurano i disturbi urinari e la fatica, che presentano una elevata incidenza nelle persone con SM e che hanno un impatto decisamente negativo sulla qualità di vita delle persone, impedendo addirittura in molti casi di continuare a svolgere attività lavorative, mantenere relazioni sociali, partecipare alla vita di tutti i giorni in maniera attiva. Partendo dal presupposto che i farmaci per il trattamento dei sintomi a disposizione dello specialista sono vari ed ognuno ha caratteristiche proprie, si ritiene necessario attuare un processo di valutazione riferito alle tipologie di persone eleggibili ed all'impatto economico - finanziario che comporterebbe la copertura di specifici costi a carico del SSR.

- ***Spasticità***

La spasticità è un sintomo riferito da circa il 74% delle persone affette da Sclerosi Multipla, con intensità variabile da lieve a totale; nella maggior parte dei casi riguarda uno o entrambi gli arti inferiori. Il suo trattamento può avere diversi obiettivi, in particolare il miglioramento funzionale, la riduzione del dolore, il mantenimento della corretta igiene, la prevenzione di complicanze quali le contratture, l'agevolazione nel praticare terapia riabilitativa. Inoltre spesso si associa ad alterazioni del sonno, spasmi e disturbi urinari.
I farmaci attualmente a disposizione in Italia possono essere distinti in 3 categorie a seconda della via di somministrazione orali, locali e intratecali.

- ***Dolore***

Il dolore rappresenta un sintomo molto frequente nella sclerosi multipla sia nella forma di dolore acuto che in quella di sindromi dolorose croniche.
Il dolore nella sclerosi multipla può dipendere sia direttamente dal danno a carico del sistema nervoso centrale sia nelle fasi più avanzate di malattia dalle conseguenze della disabilità come la spasticità e la ridotta mobilizzazione.
Per la valutazione del dolore nella sclerosi multipla sarebbe opportuno ricorrere a strumenti validati come le scale numeriche o visive (per esempio la Visual Analogue Scale - VAS) e quantificarne

sempre durata, frequenza, intensità, caratteristiche, fattori precipitanti, scatenanti o associati. Tale valutazione risulta utile anche nel monitorare la risposta ad un eventuale trattamento.
Il dolore acuto include manifestazioni che possono comparire sin dalle fasi iniziali della malattia come la nevralgia del trigemino, il segno di Lhermitte, il dolore neuropatico parossistico e la presenza di parestesie dolorose. Il dolore cronico include la persistenza e cronicizzazione di sintomatologie comparse acutamente e le conseguenze della disabilità più avanzata. Tutte queste manifestazioni del dolore nella sclerosi multipla sono accumunate dal determinare un impatto significativo sulla vita delle persone con sclerosi multipla limitando diversi ambiti della vita di tutti i giorni, da quello lavorativo a quello sociale e ricreativo, e andando a ridurre in modo significativo la qualità di vita del paziente.

- ***Fatica***

La fatica rappresenta uno dei sintomi più frequentemente riferiti dalle persone con sclerosi multipla determinando un notevole impatto negativo sulla loro qualità di vita. Pur con importanti difficoltà intrinseche, la fatica dovrebbe essere valutata e monitorata ricorrendo a strumenti validati, quali questionari e scale clinimetriche (Fatigue Severity Scale - FSS, Modified Fatigue Impact Scale - MFIS, Visual Analogue Scale -VAS). Può essere definita come una soggettiva perdita di energia fisica o mentale riportata dal paziente o dal caregiver con una significativa interferenza nelle attività della vita di tutti i giorni. Tale sintomatologia risulta inoltre frequentemente associata, attraverso numerosi e complessi meccanismi, con le alterazioni del tono dell'umore e con i deficit cognitivi.
Vanno inoltre valutate ed escluse le più comuni cause di astenia su base internistica (anemia, ipotiroidismo, effetti collaterali di farmaci, disturbi del sonno) che possano aggravare la fatica nelle persone con sclerosi multipla.
In letteratura sono presenti diverse strategie per il trattamento della fatica, farmacologiche e non, anche se la maggior parte di queste attualmente non risultano supportate da evidenze definitive.

- ***Disturbi urinari***

I disturbi delle vie urinarie sono poco comuni nelle fasi iniziali della sclerosi multipla, con una prevalenza del 3-10%, ma aumentano di frequenza con il progredire della patologia fino ad una prevalenza del 90-100%. La maggior parte dei pazienti presentano i primi sintomi urinari circa 6-8 anni dalla diagnosi iniziale. I sintomi delle basse vie urinarie possono essere divisi in sintomi della

fase di riempimento e sintomi della fase di svuotamento. I sintomi della *fase di riempimento* colpiscono una percentuale compresa tra il 32 e l'86% di pazienti (da sola l'urgenza urinaria si riscontra nel 36-72% dei casi). I sintomi della *fase di svuotamento* si riscontrano in un numero di pazienti compreso tra il 25 e il 56% e sono maggiormente frequenti nel sesso maschile. L'ipoattività del detrusore e la dissinergia tra sfintere e detrusore esterno (DESD) sono i due meccanismi maggiormente implicati nella patogenesi dei sintomi.

- ***Disturbi del transito intestinale***

La prevalenza dei disturbi del transito gastrointestinale è maggiore nelle persone con SM rispetto alla popolazione normale. La prevalenza di stipsi e incontinenza fecale si attesta tra 39 e 73% in relazione a differenti studi e frequentemente i due sintomi sembrano coesistere.
La stipsi può essere definita su base oggettiva o soggettiva come la difficoltà allo svuotamento intestinale. È presente nel 43% dei pazienti e aumenta con l'aumentare della disabilità fino ad essere presente in più del 56% dei pazienti.
Può essere dovuta a rallentato transito intestinale, dissinergia ano-rettale, dissinergia addomino-diaframmatica-perineale, ipertonia dello sfintere o del pavimento pelvico.

- ***Disturbi psichiatrici***

I disturbi psichiatrici, in particolare i disturbi del tono dell'umore, risultano frequentemente associati alla sclerosi multipla, sia nelle fasi più precoci che nella sua evoluzione. Tali disturbi si ritiene siano correlati al carico emotivo e psicologico legato alla malattia, seppur sempre più supportata è l'ipotesi di una base organica condivisa.
Il disturbo depressivo maggiore è in assoluto il più diffuso fra i pazienti con SM, interessando circa il 30% dei pazienti nel corso della vita e presentando pertanto una prevalenza quasi doppia rispetto a quanto osservato in altre malattie croniche. Tale disturbo risulta associato al genere femminile e sembra più frequente nei pazienti con decorso progressivo ed alta disabilità.
Secondi per frequenza i disturbi dello spettro bipolare, in particolare il disturbo bipolare II, riscontrati in quasi il 10% dei pazienti con più alta frequenza nel sesso maschile.
Infine altri disturbi comunemente riportati nella popolazione SM, seppur con minore frequenza, sono: il disturbo d'ansia generalizzato, il disturbo da attacchi di panico e il disturbo ossessivo compulsivo.

Considerato l'impatto negativo che tali disturbi possono avere su tutte le sfere della vita del paziente, in particolare su quella lavorativa e affettiva, risulta di primaria importanza un corretto inquadramento clinico e un trattamento mirato.
Fondamentale da parte del neurologo è l'utilizzo di strumenti di screening validati, come la Beck Depression Inventory (BDI-II) per il disturbo depressivo e la scala MDQ per il disturbo bipolare, che permettano di identificare le problematiche del tono dell'umore fin dalle prime manifestazioni, e indirizzare il paziente verso la figura specialistica dello psichiatra, al fine di effettuare un più mirato inquadramento clinico e iniziare quanto prima una terapia specifica.

Farmaci di I linea

ATC L03AB07	**Interferone β -1 a**
Forma farmaceutica	polvere e solvente per soluzione iniettabile, soluzione iniettabile in cartuccia
Classe di rimborsabilità	A-Nota 65; RR
Indicazioni terapeutiche in regime di rimborsoSSN	• pazienti adulti con recidive • primo evento demielinizzante con evidenza di laboratorio di disseminazione spaziale e temporale
Via di somministrazione	intramuscolare; sottocutanea
Posologia	30 mcg (1 ml) una volta alla settimana; 22 mcg o 44 mcg tre volte a settimana
Meccanismo d'azione	L'interferone beta-1 a 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 anti infiammatorie e riducendo le risposte immunitarie pro-infiammatorie, e di prevenire quindi le recidive della malattia.
Profilo di sicurezza	Effetti collaterali comuni: mialgie, reazioni cutanee locali, aumento delle transaminasi Effetti collaterali seri e non comuni: Depressione, leucopenia e linfopenia, disordini tiroidei. Gravidanza: Esposizione associata ad un più basso peso medio alla nascita e a parto pretermine.

ATC L03AX13	**Glatiramer acetato**
Forma farmaceutica	Soluzione iniettabile, siringa preriempita
Classe di rimborsabilità	A-Nota 65; RR
Indicazioni autorizzate in regime di rimborso SSN	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.
Via di somministrazione	sottocutanea
Posologia	20mg :una volta al giorno,40mg: tre volte alla settimana a distanza di almeno 48 ore l'una dall'altra
Meccanismo d'azione	Il glatiramer acetato, appartiene alla categoria degli immunostimolanti. È un polipeptide sintetico contenente quattro amminoacidi presenti in natura (acido L-glutammico, L-lisina 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.
Profilo di sicurezza	Effetti collaterali: 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 L03AB13	**Peginterferone β -1 a**
Forma farmaceutica	Soluzione iniettabile
Classe di rimborsabilità	A-Nota 65; RR
Indicazioni autorizzate in regime di rimborso SSN	Trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente
Via di somministrazione	Sottocutanea ed Intramuscolare
Posologia	125 mcg ogni due settimane (14 giorni)
Meccanismo d'azione	Peginterferone β -1 a 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 Peginterferone β -1 a 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-y, TNF-a) e l'inibizione della migrazione dei linfociti T attivati attraverso la barriera ematoencefalica.
Profilo di sicurezza	Effetti collaterali: 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 N07XX09	Dimetilfumarato
Forma farmaceutica	Capsula rigida gastroresistente
Classe di rimborsabilità	A-Nota 65; RRL
Indicazioni autorizzate in regime di rimborso SSN	Sclerosi multipla recidivante-remittente
Via di somministrazione	Orale
Posologia	120 mg due volte al giorno. Dopo 7 giorni la dose viene aumentata alla dose raccomandata di 240 mg due volte al giorno
Meccanismo d'azione	Attivazione del pathway del fattore di trascrizione nucleare eritroide (NFR2), downregulation delle cellule proinfiammatorie Th1 e Th17 e attivazione dei processi scavanger dei metaboliti tossici dell'ossigeno.
Profilo di sicurezza	Effetti collaterali comuni: flushing, disturbi gastrointestinali, aumento delle transaminasi, moderata linfopenia Effetti collaterali seri o non comuni: leucoencefalopatia multifocale progressiva
Valutazione pretrattamento	Visita neurologica (con EDSS) per esami preliminari alla prescrizione del farmaco, esami del sangue di screening, Test di Mantoux, Rx torace, eventuale Test Quantiferon (se presente positività a RX torace) ed eventuale visita pneumologica, eventuale visita infettivologica, eventuale visita dermatologica, eventuale test di gravidanza, emocromo, glicemia, bilirubina totale, GOT, GPT, GGT, ALP, amilasi, 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.

ATC L04AA31	**Teriflunomide**
Forma farmaceutica	Compressa rivestita con film
Classe di rimborsabilità	A-Nota 65; RR
Indicazioni autorizzate in regime di rimborso SSN	Trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente
Via di somministrazione	Orale
Posologia	14 mg una volta al giorno
Meccanismo d'azione	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.
Profilo di sicurezza	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.
Valutazione pretrattamento	Visita neurologica (con EDSS) per esami preliminari alla prescrizione del farmaco, esami del sangue di screening, Test di Mantoux, Rx torace, eventuale Test Quantiferon (se presente positività a RX torace) 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, β_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 fundus, RM encefalo e midollo con e senza mdc.

Farmaci II linea

ATC L04AA23	**Natalizumab**
Forma farmaceutica	Concentrato per soluzione per infusione
Classe di rimborsabilità	H-OSP
Indicazioni autorizzate in regime di rimborso SSN	È indicato come monoterapia *disease-modifying* in adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti §
Via di somministrazione	Endovenosa Sottocutanea
Posologia	Infusione endovenosa da 300mg, una volta ogni 4 settimane Iniezione sottocutanea di 2 fl da 150mg, ogni 4 settimane, per i pazienti adulti già in trattamento con formulazione endovenosa per almeno 12 mesi e che hanno risposto positivamente al trattamento.
Meccanismo d'azione	Natalizumab è un anticorpo ricombinante umanizzato anti-a4-integrina prodotto in una linea cellulare murina mediante la tecnologia del DNA ricombinante. Si lega all'integrina a4 β1, 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.
Profilo di sicurezza	Effetti collaterali comuni: reazioni da ipersensibilità in corso di infusione, aumento delle transaminasi Effetti collaterali seri o non comuni: infezioni opportunistiche (PML) Sono stati segnalati: • Alterazioni ematologiche; • Basso peso alla nascita; • Parto pretermine;

	• Aborto spontaneo
Valutazione pretrattamento	Visita neurologica (con EDSS), emocromo (con sottopopolazioni linfocitarie CD4/CD8), VES, elettroliti, glicemia, bilirubina totale, AST, ALT, ALP, GGT, azotemia, creatinina, test di gravidanza, esame urine ed urinocoltura, HBV (Ag, Ab), anti HCV, anti HIV, TSH (se anormale anche fT3 ed fT4), anti-TPO, visita oculistica, RM encefalo e midollo con e senza mdc, *Test Stratify*. 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.
TEST STRATIFY	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. 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. I pazienti positivi hanno un livello di rischio differente a seconda del precedente 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. **Sorveglianza preventiva alla PML** 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 RM almeno ogni 3 mesi nei pazienti risultati positivi al *test stratify* (presenza dell'anticorpo diretto contro il JVC con un titolo >

	1.5). In caso di sospetta PML radiologica, ricoverare il paziente, eseguire rachicentesi per l'accertamento virale, sospendere il trattamento con Natalizumab ed avviare qualora si ritenga utile il trattamento con Plasmaferesi

ATC L04AA27	**Fingolimod**
Forma farmaceutica	Capsula rigida
Classe di rimborsabilità	A-RR
Indicazioni autorizzate in regime di rimborso SSN	In monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante – remittente ad elevata attività §
Via di somministrazione	Orale
Posologia	Una capsula da 0,5 mg per via orale una volta al giorno
Meccanismo d'azione	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 la ridistribuzione anziché la 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 del danno tissutale.
Profilo di sicurezza	Effetti collaterali comuni: bradicardia, aumento transaminasi, ipertensione, moderata linfopenia. Effetti collaterali seri: edema maculare, carcinoma basocellulare, linfopenia severa, infezioni (infezione primaria da varicella zoster, leucoencefalopatia multifocale progressiva-PML), blocco atrioventricolare. Aumento rischio di aborto spontaneo e malformazioni
Valutazione pretrattamento	Visita neurologica (con EDSS), emocromo, glicemia, bilirubina totale, GOT, GPT, GGT, ALP, amilasi, elettroliti, azotemia, creatinina, β-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. 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: 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 L04AA38	**Ozanimod**
Forma farmaceutica	0,23 mg capsule rigide 0,46 mg capsule rigide 0,92 mg capsule rigide
Classe di rimborsabilità	A-RR
Indicazioni autorizzate in regime di rimborso SSN	Negli adulti con SM RR attiva §
Via di somministrazione	orale
Posologia	La dose raccomandata è di 0,92 mg una volta al giorno. Il regime di aumento graduale della dose iniziale di ozanimod deve essere seguito dal giorno 1 al giorno 7. Dopo i 7 giorni di aumento graduale della dose, la dose di

	mantenimento è di 0,92 mg una volta al giorno, a partire dal giorno 8. Regime di aumento graduale della dose: Giorni 1-4: 0,23 mg una volta al giorno; Giorni 5-7: 0,46 mg una volta al giorno; Giorno 8 e successivamente: 0,92 mg una volta al giorno.
Meccanismo d'azione	Ozanimod è un potente modulatore del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P), che si lega con elevata affinità ai recettori 1 e 5 della sfingosina-1-fosfato. Ozanimod ha attività minima o assente su $S1P_2$, $S1P_3$ e $S1P_4$. In vitro ozanimod e i suoi metaboliti attivi principali hanno dimostrato attività e selettività simili per $S1P_1$ e $S1P_5$. Il meccanismo mediante il quale ozanimod esercita i suoi effetti terapeutici nella SM e nella CU non è noto, ma può implicare la riduzione della migrazione dei linfociti nel sistema nervoso centrale (SNC) e nell'intestino.
Profilo di sicurezza	Tra le reazioni avverse descritte con ozanimod sono riportate: Enzimi epatici elevati, bradiaritmia, aumento della pressione arteriosa, infezioni da herpes, infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni delle vie urinarie, diminuzione della conta linfocitaria, ipersensibilità locale, cefalea. Test di funzione polmonare anormale.
Valutazione pre-trattamento e follow up	Stato di immunodeficienza. Pazienti che nei 6 mesi precedenti hanno avuto infarto miocardico (MI), angina instabile, ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata che ha richiesto il ricovero ospedaliero o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la New York Heart Association (NYHA). Pazienti con anamnesi o presenza di blocco atrioventricolare (AV) di secondo grado di tipo II o blocco AV di terzo grado o sindrome del seno malato, a meno che non abbiano un pacemaker in funzione. Infezioni severe in atto, infezioni croniche in atto quali epatite e tubercolosi. Tumori maligni in atto. Compromissione epatica severa (Child Pugh classe C).Durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. *Monitoraggio della prima dose in pazienti con determinate patologie cardiache preesistenti.* Nei pazienti senza immunità documentata al virus varicella-zoster (VZV) si raccomanda la vaccinazione anti-VZV prima di iniziare il trattamento con ozanimod.

ATC	**Siponimod**

Forma farmaceutica	0,25 mg compresse rivestite con film; 1 mg compresse rivestite con film; 2 mg compresse rivestite con film
Classe di rimborsabilità	A-RR
Indicazioni autorizzate in regime di rimborso SSN	Siponimod è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria (per esempio lesioni in T1 captanti gadolinio o lesioni in T2 nuove o inequivocabilmente ingrandite di volume). Le caratteristiche dei pazienti eleggibili al trattamento devono riflettere i principali criteri di inclusione dello studio registrativo EXPAND ossia età compresa tra 18 e 60 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3 e 6.5, una progressione documentata del punteggio EDSS nei 2 anni prima dello screening, di ≥1 per i pazienti con EDSS <6.0 allo screening, e ≥0.5 punti per i pazienti con EDSS ≥6.0 allo screening.
Via di somministrazione	orale
Posologia	Il trattamento deve essere iniziato con una confezione di titolazione che ha una durata di 5 giorni. Il trattamento inizia con 0,25 mg una volta al giorno nei giorni 1 e 2, seguiti da dosi di 0,5 mg una volta al giorno nel giorno 3, 0,75 mg una volta al giorno nel giorno 4 e 1,25 mg una volta al giorno nel giorno 5, per raggiungere la dose di mantenimento di siponimod prescritta al paziente a partire dal giorno 6. Nei pazienti con un genotipo CYP2C9*2*3 o *1*3, la dose di mantenimento raccomandata è di 1 mg. La dose di mantenimento raccomandata di siponimod in tutti gli altri pazienti è di 2 mg.
Meccanismo d'azione	Siponimod è un modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P). Siponimod si lega in modo selettivo a due dei cinque recettori accoppiati a proteine G (GPCR) per S1P, più precisamente S1P1 e S1P5. Siponimod, agendo come antagonista dei recettori S1P1 espressi sui linfociti, previene la fuoriuscita dei linfociti dai linfonodi. Ciò riduce il

	ricircolo delle cellule T nel sistema nervoso centrale (SNC) e limita l'infiammazione centrale.
Profilo di sicurezza	Sindrome da immunodeficienza. - Storia di leucoencefalopatia multifocale progressiva o meningite criptococcica. - Tumori maligni in fase attiva. - Compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C). - Pazienti che nei precedenti 6 mesi hanno avuto un infarto miocardico (IM), angina pectoris instabile, ictus/attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata (che richiede trattamento ospedaliero) o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA). - Pazienti con una storia di blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II, blocco AV di terzo grado, blocco cardiaco seno-atriale o sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker. - Pazienti omozigoti per il genotipo CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (metabolizzatori deboli). - Durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci .
Valutazione pretrattamento	Prima di iniziare il trattamento, è necessario determinare il genotipo di CYP2C9 dei pazienti con lo scopo di stabilire il loro stato di metabolizzatore per il CYP2C9. Nei pazienti con un genotipo CYP2C9*3*3, siponimod non deve essere utilizzato. Nei pazienti con un genotipo CYP2C9*2*3 o *1*3, la dose di mantenimento raccomandata è di 1 mg. La dose di mantenimento raccomandata di siponimod in tutti gli altri pazienti con genotipo CYP2C9 è di 2 mg.

ATC L04AA50	**Ponesimod**
Forma farmaceutica	Ponesimod 2 mg compresse rivestite con film, Ponesimod 3 mg compresse rivestite con film, Ponesimod 4 mg compresse rivestite con film, Ponesimod 5 mg compresse rivestite con film, Ponesimod 6 mg compresse rivestite con film, Ponesimod 7 mg compresse rivestite con film, Ponesimod 8 mg compresse rivestite con film Ponesimod 9 mg

	compresse rivestite con film Ponesimod 10 mg compresse rivestite con film Ponesimod 20 mg compresse rivestite con film
Classe di rimborsabilità	A-RR
Indicazioni autorizzate in regime di rimborso SSN	E' indicato per il trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita sulla base di caratteristiche cliniche o radiologiche.
Via di somministrazione	orale
Posologia	Il trattamento deve essere iniziato con la confezione di inizio del trattamento da 14 giorni. Dopo il completamento della titolazione della dose, la dose di mantenimento raccomandata di Ponesimod è una compressa da 20 mg assunta per via orale una volta al giorno.
Meccanismo d'azione	Ponesimod è un modulatore del recettore 1 della sfingosina-1-fosfato (S1P). Ponesimod si lega con alta affinità al recettore 1 della S1P situato sui linfociti. Ponesimod blocca la capacità dei linfociti di uscire dai linfonodi, riducendo il numero di linfociti nel sangue periferico. Il meccanismo mediante il quale ponesimod esercita i suoi effetti terapeutici sulla sclerosi multipla può includere una riduzione della migrazione linfocitaria nel sistema nervoso centrale.
Profilo di sicurezza	Stato di immunodeficienza - Pazienti che negli ultimi 6 mesi hanno avuto infarto miocardico, angina instabile, ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata con necessità di ricovero o insufficienza cardiaca di classe III o IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA). - Pazienti che presentano blocco atrioventricolare (BAV) di secondo grado tipo Mobitz II, blocco atrioventricolare (BAV) di terzo grado o sindrome del seno malato, se non sono portatori di un pacemaker . - Infezioni attive severe, infezioni attive croniche. - Neoplasie maligne attive. - Compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh classe B e C). - Durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci

Valutazione pre-trattamento e follow up	Monitoraggio della prima dose in pazienti con determinati problemi cardiaci preesistenti

ATC L01XC04	**Alemtuzumab**
Forma farmaceutica	Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)
Classe di rimborsabilità	H-OSP
Indicazioni autorizzate in regime di rimborso SSN	È indicato per i pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia attiva definita ciclicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica §
Via di somministrazione	endovenosa
Posologia	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.
Meccanismo d'azione	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.
Profilo di sicurezza	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
Valutazione pretrattamento e follow up	Visita neurologica con EDSS, emocromo con formula e sottopopolazioni linfocitarie (CD4/CD8), VES, bilirubina totale, ALT, ALP, GGT, amilasi, azotemia, creatinina, Test di Mantoux, Rx torace, eventuale Test Quantiferon (se presente positività a RX torace), Ab anti VZV (IgG e IgM), test di gravidanza, PAP test, esame urine con microscopia, urino coltura, HBV (Ag, Ab), anti HCV, anti HIV, TSH (se normale, effettuare fT3 e fT4), Ab-TPO, RMN encefalo e midollo con e senza mdc; eventuale visita ematologica. RMN encefalo e midollo con e senza mdc: a 6 mesi, 12 e 24 mesi, quindi annuale. Consigli alimentari per ridurre il rischio di infezioni da Listeria meningitis. Ogni mese eseguire (fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione): emocromo con formula, creatinina, esame urine con microscopia. Ogni tre mesi (fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione: visita neurologica, TSH (se alterato, effettuare fT3 e fT4), anti TPO, anti TG. Le analisi di laboratorio devono essere condotte con intervalli periodici nei 48 mesi successivi l'ultimo ciclo di trattamento con Alemtuzumab 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.

ATC L04AA36	**Ocrelizumab**
Forma farmaceutica	Concentrato per soluzione per infusione
Classe di rimborsabilità	H-OSP
Indicazioni autorizzate in regime di rimborso SSN	È indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche. E' indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata

	della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria *
Via di somministrazione	endovenosa
Posologia	Dose iniziale: La dose iniziale di 600 mg è somministrata mediante due diverse infusioni endovenose: una prima infusione da 300 mg, seguita da una seconda infusione da 300 mg 2 settimane più tardi. Dosi successive: In seguito le dosi successive vengono somministrate mediante singola infusione endovenosa da 600 mg ogni 6 mesi. La prima dose successiva da 600 mg deve essere somministrata sei mesi dopo la prima infusione della dose iniziale. Si deve mantenere un intervallo minimo di 5 mesi tra le dosi.
Meccanismo d'azione	Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che si lega selettivamente alle cellule B esprimenti il CD20. Il CD20 è un antigene di superficie presente sulle cellule pre-B, sulle cellule B mature e sulle cellule B della memoria, ma che non risulta espresso sulle cellule staminali linfoidi e sulle plasmacellule. I meccanismi precisi con cui ocrelizumab esercita i suoi effetti clinici terapeutici nella SM non sono stati del tutto chiariti, ma si suppone che implichino l'immunomodulazione attraverso la riduzione del numero e della funzione delle cellule B esprimenti CD20. Una volta legatosi alla superficie cellulare, ocrelizumab determina una deplezione selettiva delle cellule B esprimenti CD20 mediante fagocitosi cellulare anticorpo-mediata (Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis, ADCP), citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC), citotossicità complemento-dipendente (Complement-DependentCytotoxicity, CDC) e apoptosi. La capacità di ricostituzione delle cellule B e l'immunità umorale preesistente sono preservate. Inoltre, l'immunità innata e la conta totale delle cellule T non sono interessati da questa azione.
Profilo di sicurezza	Effetti collaterali comuni: reazioni associate all'infusione (vampate, nausea, cefalea, tachicardia, orticaria, prurito, febbre e astenia),

	Infezione delle vie aeree superiori, rinofaringite, influenza; Riduzione dei livelli ematici di immunoglobulina M. Sinusite, bronchite, herpes orale, gastroenterite, infezione delle vie aeree, infezione virale, herpes zoster, congiuntivite, cellulite; Riduzione dei livelli ematici di immunoglobulina G; Neutropenia
Valutazione pretrattamento	Visita neurologica con EDSS; emocromo con formula, VES, bilirubine totale, AST, ALT, ALP, GGT, creatinina, test di gravidanza, Pap test (screening nazionale), esame urine con microscopia, HbcAb, HbsAg, HBsAb, anti HCV, anti HIV

ATC L04AA52	**Ofatumumab**
Forma farmaceutica	Soluzione iniettabile in siringa preriempita
Classe di rimborsabilità	H-OSP
Indicazioni autorizzate in regime di rimborso SSN	E' indicato per il trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita da caratteristiche cliniche o radiologiche §
Via di somministrazione	sottocutanea
Posologia	La dose raccomandata è 20 mg di ofatumumab da somministrare tramite iniezione sottocutanea con: una somministrazione iniziale alle settimane 0, 1 e 2, seguita da una somministrazione mensile successiva, a partire dalla settimana 4.
Meccanismo d'azione	Ofatumumab è un anticorpo monoclonale immunoglobulina G1 (IgG1) totalmente umano anti-CD20 con un peso molecolare medio teorico di 145kDa.
Profilo di sicurezza	Infezioni delle vie respiratorie superiori. Infezioni delle vie urinarie. Comune Herpes orale. Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione. Reazioni in sede di iniezione (locali). Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura. Reazioni correlate a iniezione (sistemiche). Immunoglobuline M ematiche ridotte

Valutazione pretrattamento e follow up	Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci (metodi che comportino tassi di gravidanza inferiori all'1%) durante il trattamento con Ofatumumab e per 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di Kesimpta.

ATC L01BB04	**Cladribina**
Forma farmaceutica	Compresse bianche, rotonde, biconvesse, del diametro di 8,5 mm, con impresso "C" su un lato e "10" sull'altro lato.
Classe di rimborsabilità	A-RR
Indicazioni autorizzate in regime di rimborso SSN	E' indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla (SM) recidivante ad elevata attività, definita da caratteristiche cliniche o di diagnostica per immagini
Via di somministrazione	Orale
Posologia	La dose raccomandata cumulativa di cladribina è di 3,5 mg/kg di peso corporeo in 2 anni, somministrata come 1 ciclo di trattamento da 1,75 mg/kg per anno. Ogni ciclo di trattamento consiste di 2 settimane di trattamento, una all'inizio del primo mese e una all'inizio del secondo mese dell'anno di trattamento corrispondente. Ogni settimana di trattamento consiste di 4 o 5 giorni in cui il paziente assume 10 mg o 20 mg (una o due compresse) come singola dose giornaliera, in base al peso corporeo. Dopo il completamento dei 2 cicli di trattamento, negli anni 3 e 4 non è necessario un ulteriore trattamento con cladribina.
Meccanismo d'azione	La cladribina è un analogo nucleosidico della deossiadenosina. Una sostituzione del cloro nell'anello purinico protegge la cladribina dalla degradazione da parte dell'adenosina deaminasi e aumenta così il tempo di permanenza intracellulare del profarmaco cladribina. La successiva fosforilazione della cladribina alla forma trifosfato attiva, 2-

	clorodeossiadenosina trifosfato (Cd-ATP), è particolarmente efficace nei linfociti, a causa dei livelli costitutivamente elevati di deossicitidinachinasi (DCK) e ai livelli relativamente bassi di 5'-nucleotidasi (5'-NTasi). Un rapporto DCK/5'-NTasi elevato favorisce l'accumulo di Cd-ATP e rende i linfociti particolarmente suscettibili alla morte cellulare. A causa di un rapporto DCK/5'-NTasi più basso, altre cellule di origine midollare sono meno interessate dei linfociti. DCK è l'enzima limitante la velocità di conversione del pro-farmaco cladribina nella forma trifosfato attiva, con conseguente deplezione selettiva delle cellule T e B in divisione e non. Il meccanismo d'azione principale del Cd-ATP che induce apoptosi ha effetti diretti e indiretti sulla sintesi del DNA e sulla funzione mitocondriale. Nelle cellule in divisione, il Cd-ATP interferisce con la sintesi del DNA tramite l'inibizione della ribonucleotide reduttasi e compete con la deossiadenosinatrifosfato per l'incorporazione nel DNA da parte delle DNA polimerasi. Nelle cellule in fase di riposo, la cladribina induce rotture del DNA a singola elica, consumo rapido di nicotinammide adenina dinucleotide, deplezione di ATP e morte cellulare. Vi è evidenza che la cladribina possa indurre anche apoptosi diretta dipendente e indipendente dalla caspasi tramite il rilascio di citocromo-c e fattori di induzione dell'apoptosi nel citosol delle cellule non in divisione. Il meccanismo attraverso il quale la cladribina esercita i suoi effetti terapeutici nella SM non è chiarito del tutto, ma si ritiene che l'effetto principale sui linfociti B e T interrompa a cascata di eventi immunitari alla base della malattia. Variazioni dei livelli di espressione di DCK e 5'-NTasi tra sottotipi di cellule immunitarie potrebbero spiegare le differenze di sensibilità dellecellule immunitarie alla cladribina. A causa di questi livelli di espressione, le cellule del sistema immunitario innato sono meno colpite delle cellule del sistema immunitario acquisito.
Profilo di sicurezza	Effetti collaterali molto comuni: linfopenia.

	Effetti collaterali comuni: Herpes orale, Herpes zoster; riduzione della conta dei neutrofili; eruzione cutanea, alopecia. cladribina è controindicato nei pazienti con SM affetti da neoplasie maligne attive. Nei pazienti con neoplasie maligne pregresse va effettuata una valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio prima di iniziare il trattamento con cladribina.
Valutazione pre-trattamento	Screening iniziale e prima del secondo ciclo: Visita neurologica con EDSS; emocromo con formula e sottopopolazioni linfocitarie (CD4/CD8), VES, bilirubine totale, AT, ALT, ALP, GGT, amilasi, azotemia, creatinina, Test di Mantoux, Rx torace, eventuale Test Quantiferon (se presente positività a RX torace), 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 e fT4), Ab-TPO

ATC L01DB07	**Mitoxantrone**
Forma farmaceutica	Concentrato per soluzione per infusione
Classe di rimborsabilità	H-OSP
Indicazioni autorizzate in regime di rimborso SSN	È 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.
Via di somministrazione	Endovenosa
Posologia	12 mg/mq di superficie corporea ogni 3 mesi
Meccanismo d'azione	È 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.
Profilo di sicurezza	Effetti collaterali comuni: nausea, astenia, perdita di capelli, elevazione delle transaminasi

	Effetti collaterali seri o non comuni: cardiotossicità (dose dipendente e cumulativa sopra i 120-140mg/mq in totale), leucemie, carcinoma della vescica, infezioni
Valutazione pretrattamento	Visita neurologica (punteggio EDSS), emocromo e sottopopolazioni linfocitarie, glicemia, bilirubina totale, AST, ALT, GGT, ALP, amilasi, elettroliti, azotemia, creatinina, VES, LDH, ferritina, beta-HCG, HBV (Ag e Ab), anti HCV, anti HIV, TSH, anti TPO, esame urine ed urinocoltura, ecocardiografia TT.

La Sclerosi multipla Recidivante (SMR) include sia le forme recidivanti remittenti che le forme secondariamente progressive con recidive.

§

Si intendono SMRR (per **alemtuzumab, cladribina, fingolimod, natalizumab, ofatumumab, ozanimod, ponesimod**) e SMR (per **ocrelizumab**) ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti:

- Criterio 1: Pazienti con SMRR o SMR con un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento con: almeno una terapia *disease modifying.*

Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (6-12 mesi di trattamento) con almeno una terapia *disease modifying*. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 1 nuova lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente *non responder* può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi.

Oppure

- Criterio 2: Pazienti con SMRR o SMR grave ad evoluzione rapida, definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata.

Oppure

- Criterio di sicurezza/tollerabilità: paziente in terapia con altro farmaco di II linea sospeso per problematiche di sicurezza/tollerabilità (sempre che al momento dell'inizio della terapia con il farmaco precedente esistessero i criteri di rimborsabilità per il farmaco prescritto attualmente).

*

Trattamento di pazienti adulti affetti da SMPP in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità (in base ai principali criteri di inclusione dello studio registrativo ORATORIO, ossia età compresa tra 18 e 55 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3,0 e 6,5, durata della malattia dall'insorgenza di sintomi di SM inferiore a 10 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo screening ≤ 5,0 o inferiore a 15 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo screening > 5,0), e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria (ossia lesioni in T1 captanti Gd e/o lesioni in T2 attive [nuove o in espansione]). Le evidenze alla RM devono essere usate per confermare l'attività infiammatoria in tutti i pazienti.

Farmaci 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. In genere lo schema di terapia utilizzato è di 1gr/mq ev al mese per 6 mesi. <u>Screening prima di iniziare il trattamento:</u> visita neurologica (punteggio EDSS), emocromo, glicemia, bilirubina totale, GOT, GPT, GGT, ALP, amilasi, elettroliti, azotemia, creatinina, VES, LDH, betaHCG, HBV (Ag e Ab), anti HCV, anti HIV, TSH, anti TPO, esame urine ed urinocoltura, visita urologica ed uroflussimetria. <u>Mensilmente, 2 settimane dopo ogni infusione</u>: emocromo, AST, ALT, GGT, ALP, amilasi, bilirubina, elettroliti, creatinina, azotemia ed esame urine. <u>Al 6° e 12° mese:</u> 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)
Azatioprina richiede 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 utilizzo *offlabel* 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.

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. Metotrexate richiede un monitoraggio ematochimico e di RM.

Bibliografia

Aharony SM, Lam O, Corcos J Treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: Review of the literature and current guidelines. Can Urol Assoc J. 2017 Mar- Apr;11(3-4):E110-E115.

Banca Dati Farmaci dell'AIFA https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci

Biosimilars Inve EU “Information guide for healthcare professionals”, European Medicine Agency, 2017.

Calabria, DCA n.140 del 19 ottobre 2017

Coggrave M, Norton C, Cody JD. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014.

Coyle PK Switching algorithms: from one immunomodulatory agent to another. J Neurol. 2008 Mar;255 Suppl 1:44-50.

Coyle PK Switching therapies in multiple sclerosis. CNS Drugs. 2013 Apr;27(4):239-47.

Healy BC A method for evaluating treatment switching criteria in multiple sclerosis. Mult Scler. 2010 Dec;16(12):1483-9.

Otero-Romero S,et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper Multiple Sclerosis Journal 2016; 11: 1386–1396.

Pérez LP, González RS, Lázaro EB. Treatment of mood disorders in multiple sclerosis. Curr Treat Options Neurol. 2015 Jan;17(1):323.

Rio J et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. Eur J Neurol. 2012 Jun;19(6):899-904.

Sorensen PS, Giovannoni G, Montalban X et al: The Multiple Sclerosis Care Unit, Multiple Sclerosis Journal, 1-10, 2018

Toosy A, Ciccarelli O, Thompson A. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. Handb Clin Neurol. 2014;122:513-62.

Tur C. Fatigue Management in Multiple Sclerosis. Curr Treat Options Neurol. 2016 Jun;18(6):26.

Trattamenti sintomatici

Spasticità

Terapie orali

Baclofen

Si tratta di un agonista selettivo del GABA, che agisce legandosi al recettore GABA a livello pre e post sinaptico riducendo così l'attività dei motoneuroni e degli interneuroni.

Diversi studi verso placebo hanno dimostrato la sua efficacia nel ridurre la spasticità, gli spasmi muscolari e i cloni. I pochi studi che lo hanno raffrontato al Diazepam non hanno mostrato differenze significative tra i 2 farmaci.

Gli effetti collaterali più comuni sono: sonnolenza, ipostenia, cefalea, secchezza delle fauci, ipotensione, nausea, diarrea, stipsi, iperidrosi. Tali effetti collaterali limitano spesso il raggiungimento di dosi elevate.

Tizanidina

È uno stimolante dei recettori centrali alfa-2-adrenergici e tramite questa azione riduce il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori a livello spinale e sovraspinale.

Studi controllati verso il Baclofen hanno dimostrato un'efficacia sostanzialmente sovrapponibile nel ridurre la spasticità, gli spasmi, i cloni, la disabilità.

Effetti collaterali comuni sono: debolezza, secchezza delle fauci, ipotensione, bradicardia, nausea, incremento degli enzimi epatici. È raccomandato il controllo della funzionalità epatica mensilmente per i primi 6 mesi, poi periodicamente.

Benzodiazepine: *diazepam, clonazepam*

Sono in grado di favorire il rilassamento muscolare incrementando l'azione del GABA e sopprimendo l'attività della sostanza reticolare.

Efficacia simile al baclofen in termini di riduzione della spasticità.
Effetti collaterali: sonnolenza (più marcata rispetto a quella causata dal baclofen), ipostenia, ridotta capacità attentiva e mnesica, cefalea, vertigini, diplopia, depressione, dipendenza. In genere gli effetti collaterali si presentano alle prime somministrazioni e tendono a ridursi nel corso del tempo.
Rischio di depressione respiratoria.
Posologia: dose massima 30 mg/die.

Gabapentin
Si tratta di un analogo strutturale del GABA, di cui mima gli effetti a livello centrale legandosi ai recettori a livello della neocorteccia e dell'ippocampo.
Ha dimostrato un effetto clinico nella riduzione della spasticità.
Effetti collaterali comuni sono: debolezza, sonnolenza, vertigini.

Nabiximol
È uno spray orale contenente THC e CBD.
Ha dimostrato un'efficacia nel ridurre la spasticità, la frequenza degli spasmi, i disturbi del sonno e il punteggio alla scala di Barthel.
Viene generalmente utilizzato come terapia add-on nei pazienti scarsamente responsivi o poco tolleranti alle altre terapie antispastiche. L'efficacia terapeutica deve essere valutata dopo 4 settimane di trattamento e poi periodicamente.
Effetti collaterali possibili sono: vertigini, irritazione della mucosa orale, confusione, affaticamento, sonnolenza.

Terapie locali

Iniezioni di tossina botulinica

Si stima che circa il 10% dei pazienti affetti da SM sia un possibile candidato alla terapia con tossina botulinica.
Il meccanismo d'azione è il blocco presinaptico delle sinapsi neuromuscolari colinergiche. Ha un effetto sulla spasticità, gli spasmi, le posture distoniche. È importante il suo utilizzo tempestivo, poiché l'efficacia non si osserva in caso di contratture e di posture ormai fisse. È importante l'associazione del trattamento riabilitativo per aumentarne il beneficio.
Il trattamento, se efficace, viene ripetuto periodicamente. Devono trascorrere almeno tre mesi tra due somministrazioni di tossina botulinica.
Effetti collaterali: dolore, ematomi, eritema, indolenzimento nel sito d'iniezione. Eccessiva ipostenia della muscolatura infiltrata. Molto rari: disfagia e dispnea.

Iniezioni di fenolo
Il meccanismo d'azione consiste nella denervazione per danno assonale di muscoli selezionati. L'utilizzo combinato di glicerina aumenta l'effetto, poiché riduce la diffusione del fenolo.
Le evidenze scientifiche che ne supportano l'utilizzo sono poche, ma sembra che tale procedura sia in grado di ridurre la spasticità, gli spasmi e il dolore anche a distanza di 3 mesi. Il trattamento può essere preso in considerazione come alternativa alla tossina botulinica.

Effetti collaterali: sono rari, il più comune è la comparsa di disestesie.

Terapie intratecali

Baclofen intratecale

Consiste nella somministrazione di baclofen con catetere intratecale tramite pompa e, data l'incapacità del farmaco di oltrepassare la barriera emato-encefalica, permette il raggiungimento di alte concentrazioni a livello del liquido cerebrospinale.

I pazienti devono essere altamente selezionati e l'impianto deve essere praticato solo dopo aver testato la risposta individuale.

Il trattamento è risultato efficace in caso di severa spasticità prevalente agli arti inferiori e deve essere considerato se la risposta alle terapie orali non è ottimale.

Effetti collaterali possibili: vertigini, stanchezza, visione offuscata, parola confusa.

Posologia: dose inziale 25 mcg. Il dosaggio viene aumentato nei 6 mesi successivi sino al raggiungimento della dose media di 400-500 mcg/die.

Fenolo intratecale

Il suo utilizzo riduce la spasticità, ma le evidenze scientifiche sono scarse.

Per questo motivo viene riservato ai casi di spasticità grave non rispondente a terapie orali e al baclofen intratecale.

b. Dolore

Trattamenti farmacologici

Antidepressivi

Tra gli antidepressivi sono utilizzati sia i triciclici che gli inibitori del reuptake della serotonina, con l'obiettivo di ridurre sia il dolore cronico che la sintomatologia ansioso-depressiva associata. Tali farmaci, in particolare i triciclici, sono associati a noti effetti collaterali e dovrebbero essere usaticon attenzione in particolare in una popolazione come quella con sclerosi multipla poiché soggettacon maggiore frequenza della popolazione generale a comorbidità e a ulteriori terapie concomitanti psichiatriche. Tra i farmaci antidepressivi quelli maggiormente utilizzati per il trattamento del dolore nella sclerosi multipla risultano essere Amitriptilina (30-50 mg/die), Nortriptilina (dosaggio 75-100

mg (dose massima 150 mg al giorno), Inibitori del re-uptake serotonina e della noradrenalina (sulla base del farmaco scelto e delle indicazioni della scheda tecnica).

Antiepilettici

I farmaci antiepilettici più comunemente somministrati nel trattamento del dolore nella sclerosi multipla sono la carbamazepina (Dose iniziale 100-200 mg 1-2 volte al giorno, poi aumentare lentamente fino a raggiungere la dose ottimale, che si aggira generalmente sui 400 mg 2-3 volte al giorno), la lamotrigina (50 mg/die previa titolazione), il Gabapentin (900 mg/die suddivisa in tre somministrazioni uguali previa titolazione), il Pregabalin (150 mg al giorno suddivisa in due o tre somministrazioni da adattare in base alla risposta clinica fino a 600 mg/die) e il topiramato (dose efficage 100 e 200 mg/die, suddivisa in 2 somministrazioni da adattare in base alla risposta fino ad un massimo di 500 mg/die). Tali trattamenti sono associati ad una serie di effetti collaterali che richiedono uno stretto monitoraggio clinico e, in alcuni casi, ematochimico quali: Anemia - Epatotossicità - Pancreatite - Sindrome di Steven-Johnson - Disordini endocrinologici e teratogenicità. Tali effetti collaterali potenziali dovrebbero essere attentamente valutati al momento della scelta del trattamento.

Oppioidi e morfina

I farmaci oppioidi e la morfina vengono utilizzati in casi selezionati di dolore neuropatico non responsivi ad altri trattamenti farmacologici generalmente in stretta collaborazione con i centri di terapia antalgica così come gli interventi per il controllo chirurgico del dolore che vengono considerati quando tutte le altre opzioni hanno fallito. Alcune tecniche come il blocco nervoso regionale sono reversibili e sicure, mentre la neurochirurgia con rizotomia e cordotomia o la radiochirurgia con Gamma Knife andrebbero eseguite in accordo alle figure specialistiche di riferimento.

In alcuni casi viene impiegato il cerotto transdermico con lidocaina al 5% per dolore neuropatico localizzato (nevralgia).

Trattamenti non farmacologici

Le strategie comportamentali e i trattamenti fisici includono tutti gli approcci non farmacologici o di integrazione al trattamento farmacologico. Esercizi di rilassamento, meditazione, strategie di

evitamento dei fattori scatenanti e massaggi dovrebbero essere considerati nel trattamento della sintomatologia dolorosa.

c. Fatica

Trattamenti farmacologici

Amantadina

L'amantadina presenta un meccanismo d'azione dopaminergico, con una serie di effetti collaterali associati a tale categoria di farmaci come insonnia, vertigini, cefalea, allucinazioni, edema periferico, livedo reticularis, ipotensione ortostatica, secchezza delle fauci, anoressia, nausea e costipazione (dosaggio 100 mg, due volte/die).

Modafinil

Il modafinil agisce con un meccanismo d'azione complesso comportandosi come un inibitore atipico del reuptake della dopamina e risulta associato ad ansia, cefalea, vertigini e nausea. (dosaggio 100 mg, due volte al giorno da adattare fino ad un dosaggio massimo di 400 mg/al giorno).

4-amino-piridina e fampiridina

La 4-amino-piridina e la fampiridina agiscono bloccando i canali del potassio e sono associate ad effetti collaterali come crisi epilettiche, insonnia, ansia, vertigini, parestesie, tremori e cefalea. Prima di iniziare il trattamento è opportuno praticare un elettroencefalogramma al fine di escludere eventuali anomalie epilettogene. L'utilizzo di tale trattamento, pur con un basso livello di evidenza nel trattamento della fatica nella sclerosi multipla, risulta sostenuto da un alto livello di evidenza nel miglioramento della velocità di deambulazione nella stessa patologia.

Trattamenti non farmacologici

Tra gli interventi non farmacologici, quelli più ampiamente valutati in letteratura sono:

- l'esercizio nel contesto dell'attività fisica adattata, supportato anche da una recente revisione Cochrane (Heine M et al. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;9:CD009956)
- le strategie di preservazione dell'energia e di management della fatica
- la psicoterapia cognitivo-comportamentale

- approcci integrati esercizio fisico-supporto psicologico.

d. Disturbi urinari

Terapia dei sintomi irritativi
Misure generali e dietetiche**:** controllo dell'assunzione di liquidi per evitare da un lato l'eccessivo stimolo dall'altro la disidratazione; riduzione dell'apporto di caffeina, teina e cioccolata.

Trattamenti farmacologici
La terapia farmacologica trova indicazione qualora il residuo post minzionale sia inferiore a 100 mL. Diversamente, al fine di ridurre il rischio d'infezioni legate alla persistenza delle urine in vescica, sono indicati i cateterismi intermittenti.

Antimuscarinici
Ossibutinina: 5-10mg al giorno unico farmaco rimborsato dal SSN;
Solifenacina succinato: 5-10 al giorno mg;
Tolterodina: 2-4mg al giorno.
Desmopressina: Efficace sulla nicturia, da 0,1 a 1,2 in base alla sensibilità del paziente.
Cannabinoidi
Agonisti beta3 adrenergici (Mirabegron): 50mg al giorno

Terapia invasiva
Infiltrazione intradetrusoriale di tossina botulinica
Neuromodulazione
Stimolazione del nervo tibiale posteriore.

Trattamento riabilitativo
Training della muscolatura del pavimento pelvico con tecniche di biofeedback.

Terapia dei sintomi ostruttivi
Terapia farmacologica

Agenti α1-bloccanti:
Terazosin 5-10 mg al giorno
Doxazosin 1-4 mg al giorno
Miorilassanti: baclofen 10-80mg/die

Terapia non farmacologica
Cateterismo intermittente: Il catetere vescicale sovrapubico e il catetere transuretrale vanno usati come estrema prudenza per la loro elevata frequenza di infezioni e sepsi.

e. Disturbi intestinali

Trattamento della stipsi
Misure igienico dietetiche:

- Corretta alimentazione: adeguato introito di fibre e acqua eventuale prescrizione di una dieta da uno specialista dietologo;
- Attività fisica;
- Utilizzo del riflesso gastro-colico.
- Verticalizzazione;
- Rieducazione posturale durante la defecazione.

Intervento farmacologico

- Lassativi osmotici: Lattulosio, Lattitolo, Mannitolo, Polietinelglicole: possono essere utilizzati come seconda istanza e in via eccezionale ma non in cronico in quanto in grado di determinare diarrea.
- Lassativi formanti massa: Psyllium 1 dose fino a 3vv/die lontano dai pasti ha dimostrato superiorità rispetto al placebo.; Macrogol 1-2 dosi al giorno preferibilmente al mattino. (possono più facilmente essere usati in cronico)
- Lassativi stimolanti: Prucalopride da 1 a 2mg al giorno vicino o lontano dai pasti: ha dimostrato superiorità verso il placebo (scarsamente consigliato il trattamento in cronico, controindicato in caso di comorbidità gastro-intestinali.

Trattamento locale

Dovrebbe partire con supposte di glicerina seguita in casi di insuccesso da clisteri con sodio citrato e in ultima ratio sodio fosfato. Può essere considerata la stimolazione manuale della parete rettale.

Utilizzo di dispositivi

- dispositivi di irrigazione transanale (TAI) hanno indicazione per la stipsi ostinata nel paziente con danno neurogeno del controllo del transito intestinale. L'irrigazione intestinale in associazione al trattamento conservativo ha dimostrato superiorità rispetto al trattamento conservativo da solo

Intervento riabilitativo

Chinesiterapia, Biofeedback e massaggio addominale hanno dimostrato superiorità rispetto al placebo.

Intervento chirurgico

Colostomia se rallentamento prevalentemente distale, ileostomia se rallentamento diffuso. Una valida alternativa può essere la procedura di irrigazione anteriore secondo Malone

f. Trattamento dell'incontinenza fecale

L'incontinenza fecale valutata come singolo episodio nei tre mesi precedenti all'intervista è presente le 51% dei pazienti con SM e aumenta all'aumentare della disabilità. Può essere legata a incoordinazione, ipostenia e deficit della sensibilità variamente combinati.

Misure igienico dietetiche

- Terapia comportamentale e svuotamenti programmati;
- Valutazione dietologica e adeguamento della dieta.

Trattamento farmacologico

- Loperamide 4 mg al giorno è indicato nel trattamento in caso di problematiche non croniche. L'utilizzo è limitato specie in cronico dalla frequente coesistenza della stispi nel paziente con SM.

Trattamento riabilitativo

- Rieducazione pavimento pelvico tramite chinesiterapia (rinforzo e coordinazione) e tecniche di biofeedback

Trattamento locale

- Anal Plug e assorbenti esterni.

Trattamento Chirurgico

- Prevede misure più o meno conservative che vanno dalla stomia fino alla sfinteroplastica o all'impianto di sfintere artificiale.

Il trattamento di neuromodulazione tramite stimolazione del nervo tibiale posteriore (PTNS) o neurosacrale con neuromodulatore trova indicazione in casi selezionati sia nella stipsi che nell'incontinenza.

g. Disturbi dell'umore

Il trattamento medico dei disturbi del tono dell'umore nei pazienti con sclerosi multipla non differisce da quanto previsto nel paziente con sola patologia psichiatrica.
Tale trattamento è di norma prescritto in collaborazione con lo specialista psichiatra che partecipa alla presa in carico del paziente. I farmaci usati nella depressione come terapia di prima linea, poiché meglio tollerati, sono gli inibitori selettivi del re-uptake della seroronina (SSRIs), seguiti dagli antidepressivi triciclici (TCAs) e dagli inibitori delle monoaminossidasi (MAOIs), generalmente riservati come terapia di seconda linea a causa del loro effetto sedativo e anticolinergico.
Frequentemente utilizzati i farmaci con effetto stabilizzatore del tono dell'umore in particolare nei disturbi dello spettro bipolare e le benzodiazepine in presenza di componente ansiosa. L'uso di

farmaci antipsicotici è meno comune e comunque nella maggior parte dei casi rimandato allo specialista psichiatra.
Tutti i suddetti trattamenti sono utilizzati con la posologia, le modalità di somministrazione e l'indicazione della concomitante patologia psichiatrica.
A tale trattamento risulta di fondamentale importanza, ove possibile, affiancare un supporto psicologico o un trattamento psicoterapico. In particolare maggiori evidenze supportano l'utilizzo della psicoterapia cognitivo-comportamentale.

Bibliografia

Aharony SM, Lam O, Corcos J Treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: Review of the literature and current guidelines. Can Urol Assoc J. 2017 Mar-Apr;11(3-4):E110-E115.

Amarenco G, De Sèze M, Ruffion A et al., Clinical and urodynamic evaluation of urinary disorders in multiple sclerosis. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 2014

Barnes MP et al. Neurorehabil Neural Repair. 203 17:66–70; Otero-Romero S,et al. Multiple Sclerosis Journal 2016; 11: 1386–1396;Dressler D,et al. J Neurol. 2016 Oct 27

Coggrave M, Norton C, Cody JD. Management of fecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014.

Nakipoglu GF, Kaya AZ, Orhan G et al., Urinary dysfunction in multiple sclerosis. J Clin Neuro Sci 2009. Stoffel JT. Contemporary management of the neurogenic bladder for multiple sclerosis patients. Urol Clin North Am 2010.

Nemat Khan, Maree T. Smith Inflammopharmacology. 2014, Toosy A, Ciccarelli O, Thompson A, Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological

insights from rodent EAE models. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. Handb Clin Neurol. 2014;122:513-62

Otero-Romero S, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper Multiple Sclerosis Journal 2016; 11: 1386–1396.

Pérez LP, González RS, Lázaro EB. Treatment of mood disorders in multiple sclerosis. Curr Treat Options Neurol. 2015 Jan;17(1):323.

Toosy A, Ciccarelli O, Thompson A. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. Handb Clin Neurol. 2014;122:513-62.

Tur C. Fatigue Management in Multiple Sclerosis. Curr Treat Options Neurol. 2016 Jun;18(6):26.

10.2 Allegati Formule di Servizio Innovative

PDTA SM PTV_Allegato Formule di servizio 1_SMamma

Progetto dedicato alla gestione del percorso di genitorialità nella SM

SMamma si propone come una nuova formula di servizio volta a fornire un'assistenza personalizzata e continuativa nella programmazione del concepimento, nel corso della gestazione e nel *post-partum* della donna affetta da SM. Elemento pivotale della strategia operativa del progetto è un ambulatorio specialistico dedicato. Il sistema di offerta prevede una rete di neurologi, infermieri, ginecologi, ostetriche, immunologi, psichiatri e un case manager di supporto alla gestione logistica, adeguatamente formati sulla SM. Il servizio ambulatoriale dedicato è inserito all'interno di un progetto più ampio di sensibilizzazione ed approfondimento scientifico sul tema e si avvale di incontri formativi, tavole rotonde e materiale divulgativo, volti alla formazione del personale sanitario e alla promozione di un ruolo consapevole dei pazienti in un momento così importante del proprio percorso di vita con la malattia.

Percorso dedicato già in essere: L'ambulatorio dedicato è operativo nel centro SM del PTV dal 2016; accedono al progetto SMamma donne affette da SM con desiderio di maternità, in fase di pianificazione attiva del concepimento, in gravidanza, nel post partum o nel post aborto e pazienti di sesso maschile affetti da SM che intendono intraprendere un percorso di genitorialità.
In questi anni circa 100 pazienti sono entrate nel percorso e hanno aderito al piano di monitoraggio proposto, con visite programmate nella fase del pre-concepimento per il *counseling* relativo alla gestione della terapia in vista della gravidanza; nel terzo trimestre di gravidanza (per valutare, nonché rassicurare, le pazienti su tematiche riguardanti il tipo di parto, la parto-analgesia e l'immediato post-partum) e nel primo trimestre post-partum per una stadiazione clinica e radiologica della malattia di ausilio nelle decisioni inerenti l'allattamento e l'eventuale ripresa della terapia con DMTs. Durante la gravidanza viene, inoltre, garantita una tempestiva presa in carico delle urgenze. Tutte le attività del progetto ruotano intorno ai bisogni della paziente e della coppia. L'attuazione di un percorso integrato di cura, attraverso una *pregnancy unit* dedicata, consente di centralizzare le cure, facilitando una reale presa in carico globale del paziente nel suo percorso di genitorialità. Il paziente può usufruire di assistenza continuativa e specializzata sul tema, che integra

efficacemente le competenze multidisciplinari necessarie. Gli indicatori di efficacia di questo approccio assistenziale consistono nell'aumento del tasso di gravidanze nella popolazione seguita, nella prevenzione delle ricadute e della progressione di malattia delle madri, nella riduzione delle complicanze gravidiche e del post-partum, nel miglioramento dei parametri di benessere del nascituro.

Proposta di implementazione:

In relazione alla prospettiva di potenziamento della medicina di prossimità esplicitata dal PNRR che prevede all'interno delle case di comunità l'integrazione di più figure professionali dedicate alla tutela della donna, del bambino e dei nuclei familiari, secondo un approccio di medicina di genere, proponiamo che l'equipe multidisciplinare di SMamma diventi un interlocutore efficace dei servizi di assistenza sanitaria intermedia territoriale attraverso l'uso sistematico di strumenti di telemedicina quali il teleconsulto e la tele cooperazione sanitaria.

Gli obiettivi sviluppati, gli indicatori utilizzati e gli standard di riferimento si avvarranno di analisi di contesto interno ed esterno e verranno concepiti con lo scopo di un monitoraggio costante dell'attività del progetto SMamma. Il monitoraggio dell'attività del Progetto SMamma avverrà attraverso l'estrazione dalla cartella elettronica aziendale di indicatori di outcome clinico e di performance volti a tracciare il grado di interazione raggiunto con il territorio e il livello di soddisfazione del paziente.

Tra i principali obiettivi (e relativi indicatori utilizzati) il progetto si propone: raccolta di dati epidemiologici e di *outcome* materno-fetale sulle gravidanze in SM (coordinamento e adesione a networks nazionali ed internazionali); ampliamento ed efficientamento delle rete di offerta multidisciplinare (specialità operanti nella rete, tempi d'attesa per le visite); diffusione dell'informazione e delle iniziative del servizio destinate all'utenza (pubblicazione di articoli divulgativi su mezzi di informazione, realizzazione di incontri dedicati); sottomissione di progetti finalizzati e crowdfunding per progetti assistenziali e di ricerca clinica sul tema; integrazione con la medicina territoriale (progetti in collaborazione con AISM, con la rete dei consultori familiari territoriali, Regione Lazio).

Standardizzare un percorso dedicato alla gravidanza della donna con SM ha lo scopo di tutelare la salute della madre e del nascituro.

Il progetto SMamma del Centro SM del PTV è stato giudicato rilevante come percorso di cura orientato al genere femminile da Onda, l'Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere, e ha vinto il Concorso Best Practice Bollini Rosa per la Sclerosi Multipla 2018. Nel 2022, nell'ambito del progetto Smamma, la UOSD centro SM è risultata, inoltre, vincitrice di un bando per il miglioramento dei percorsi assistenziali intraospedalieri dedicati alle coppie con il progetto dal titolo 'SMamma Lab: uno spazio fisico, relazionale e di cura dedicato alle persone affette da Sclerosi Multipla e ai loro partner che affrontano un percorso di gravidanza e di genitorialità'. Nello stesso anno è stato, inoltre, pubblicato online il sito 'Smamma on air' (www.smammaonline.it) con finalità educazionali e divulgative per gli specialisti e la popolazione generale sul tema della gravidanza in SM, sotto la responsabilità scientifica dei neurologi operanti nell'ambito di SMamma e in collaborazione con il Dipartimento di Medicina dei Sistemi dell'Università di Roma Tor Vergata.

Bibliografia

Federico Lega, Laura Boffa, Doriana Landi, Girolama Alessandra Marfia, Giorgia Mataluni. La formula di servizio quale base per progettare l'organizzazione, Progettare per la Sanità, 2018 (6): 26-29.

PDTA SM PTV_Allegato Formule di servizio 2_SintomLab

Il progetto SintomLab del Centro SM del PTV si propone una duplice finalità:
- la valutazione sistematica dei sintomi di malattia e della disabilità globale della persona con SM
- la definizione di una specifica modalità di presa in carico dedicato alla gestione dei sintomi complessi della SM.

Valutazione sistematica dei sintomi di malattia e della disabilità globale della persona con SM

Il progetto SintomLab di propone una valutazione sistematica della disabilità globale della persona con SM e di come quest'ultima venga effettivamente percepita dalla stessa.

Il Centro SM del PTV propone una valutazione estesa della disabilità globale e dei sintomi legati alla malattia, attraverso la compilazione sistematica e ripetuta nel tempo, da parte del medico e della persona in cura, di questionari inerenti tali sintomi e misure di outcome di funzionalità globale, di scale di valutazione clinica validate per la SM. L'aggiornamento sistematico di tali scale cliniche e di PROs da parte della persona in cura ha lo scopo di rendere centrale il ruolo partecipativo della persona all'interno del proprio percorso di cura. Questo approccio mira a svelare precocemente un peggioramento dei sintomi e segni di malattia fornendo un imprescindibile ausilio nella valutazione partecipata della risposta al trattamento.

Il Centro SM del PTV ha definito a tale fine un pannello interattivo digitale che prevede la compilazione delle diverse misure di outcome in formato interamente digitale: il questionario prevede un approfondimento con scale di valutazione specifiche solo per quei sintomi che sono stati descritti dal paziente come più invalidanti. Questo sistema "a livelli progressivi" consente un'**indagine personalizzata** dei diversi sintomi, in relazione alle esigenze differenti di ogni persona con SM e dei diversi momenti di malattia.

Il formato interamente digitale consente, oltre ad una **fruizione più agile, una compilazione ed archiviazione sistematica, e rende il dato facilmente accessibile** per un suo utilizzo nel follow up longitudinale del paziente.

Le scale proposte all'interno del questionario sono di **utilizzo validato per la SM.**

La definizione dei sintomi da esplorare è soggetta a modifiche nel corso del tempo, in relazione alle progressive acquisizioni su quali aree funzionali possano partecipare in modo potenzialmente significativo alla disabilità globale della persona con SM. Attualmente le aree funzionali dei sintomi esplorati sono: il dolore, la spasticità, gli spasmi, le funzioni sfinteriche urinarie e intestinali, la fatica motoria e cognitiva, la deglutizione, l'umore ed il sonno.

Progetto dedicato alla gestione dei sintomi complessi della SM

Questa sezione del progetto si propone la definizione di un percorso di cura dedicato ai pazienti fragili che presentano sintomi complessi e disabilitanti. Il target di questa formula di servizio sono pertanto pazienti ad alta complessità assistenziale, molto eterogenei dal punto di vista clinico, in particolare per quanto riguarda i gradi di disabilità sviluppati, che richiedono tipologie di assistenza diversificate e per i quali assume una particolare rilevanza l'interazione tra Centro di Cura e Medicina del Territorio. Questa specifica modalità di presa in carico prevede visite in ambulatori dedicati, con spazio all'approfondimento di condizioni cliniche particolarmente complesse. Proprio in relazione alla complessità dei sintomi da trattare è indispensabile che il piano di cura sia definito all'interno di un centro SM di secondo livello attraverso l'interazione multidisciplinare tra specialisti esperti nella gestione di questi sintomi (neurologo del centro SM, fisiatra, fisioterapista, neurourologo, terapista del dolore, case manager) e che venga trasmesso ai referenti territoriali preposti (Medici di Medicina Generale, Strutture Riabilitative, Strutture Residenziali Assistite, Farmacie territoriali, Neurologi territoriali). L'attuale organizzazione della rete Ospedale-Territorio tuttavia non consente un'interazione efficace tra questi diversi attori. La digitalizzazione del servizio assistenziale in opera presso il nostro centro SM è un'opportunità per ricomporre questa separazione. L'ampliamento della comunicazione con il paziente attraverso ausili digitali risulta particolarmente promettente in quelle persone con SM che hanno necessità di gestire una sintomatologia clinica complessa e che hanno accumulato una disabilità invalidante che limita la loro autonomia negli spostamenti. A tal fine il progetto dell'ambulatorio del sintomo si avvale ad integrazione delle visite in presenza di:

email, televisite, teleconsulti multidisciplinari, utilizzo di misure di *outcomes* clinici in formato digitale: PROs e scale clinimetriche. L'intero percorso di cura del paziente, comprensivo della sua documentazione sanitaria, è aggiornato all'interno di cartella clinica digitale.

Percorso dedicato già in essere:

L'accesso all'ambulatorio del sintomo avviene attraverso un periodico monitoraggio della popolazione in cura mediante la somministrazione di questionari digitali standardizzati (Patient Reported Outcomes – PROs) che esplorano la presenza di sintomi invalidanti della malattia e il loro impatto nelle attività di vita quotidiana. Attraverso visite congiunte multidisciplinari è prevista l'ottimizzazione della gestione delle terapie sintomatiche per spasticità, disturbi urinari, disturbi del sonno e dell'umore, dolore e complicanze da disabilità. Per svelare la presenza di questi sintomi e l'effettivo impatto nella quotidianità della persona con SM è richiesto un setting di visita mirato e predisposto.

Laddove ritenuto utile, la persona con SM accede ad un percorso di cura tramite ambulatorio dedicato alla gestione dei sintomi complessi della SM, emersi come invalidanti.

Le visite dedicate alla gestione dei sintomi prevedono un approccio multidisciplinare integrato. In particolare sono stati al momento attivati percorsi dedicati in ambito neurourologico, neurofisiatrico e di collaborazione con la medicina del sonno. L'integrazione di valutazione clinica e Digital PROs può migliorare la valutazione dei sintomi correlati alla SM. L'integrazione con Digital PROs nell'ambito della multidisciplinarietà ha permesso un approccio innovativo e personalizzato della cura dei sintomi correlati alla SM.

Proposta di implementazione:

Una delle difficoltà più importanti da colmare è l'interazione del Centro SM con i percorsi assistenziali territoriali. La condivisione dei dati sanitari della persona con SM e l'uso sistematico di strumenti quali il teleconsulto e la telecooperazione sanitaria faciliterà una proficua interazione ospedale-territorio, alcune azioni di miglioramento sono in corso di implementazione:

• L'output della visita neurofisiatrica dell'ambulatorio del Sintomo consiste nella formulazione di un Piano Riabilitativo Individuale che potrà essere trasmesso in formato digitale alle strutture di assistenza sanitaria intermedia al fine di intensificare i rapporti tra Centro SM e Strutture Riabilitative (pubbliche e private convenzionate).
• Per quei pazienti che per l'alto livello di disabilità vengono gestiti a domicilio dai MMG o sono residenti nelle RSA le interazioni tra personale sanitario coinvolto (neurologo, fisiatra, fisioterapista, operatori sanitari del CAD, MMG, Personale del RSA) ed il paziente dovranno essere pensate e proposte con interfacce digitali facilmente accessibili alla persona con disabilità.

Il monitoraggio dell'attività dell'ambulatorio del Sintomo avverrà attraverso l'estrazione dalla cartella elettronica aziendale di indicatori di performance volti a tracciare il livello di soddisfazione del paziente ed il grado di interazione raggiunto con il territorio.

Il progetto "Ambulatorio del Sintomo" della UOSD Sclerosi Multipla del PTV è risultato finalista del Lean Health Award 2021 nella categoria "Best Lean Ideas"

Bibliografia

Abdelhak A, Antweiler K, Kowarik MC, Senel M, Havla J, Zettl UK, Kleiter I, Hoshi MM, Skripuletz T, Haarmann A, Stahmann A, Huss A, Gingele S, Krumbholz M, Selge C, Friede T, Ludolph AC, Overell J, Koendgen H, Clinch S, Wang Q, Ziemann U, Hauser SL, Kümpfel T, Green AJ, Tumani H. Patient-reported outcome parameters and disability worsening in progressive multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2023 Nov 18;81:105139. doi: 10.1016/j.msard.2023.105139.

Conway DS, Thompson NR, Meng X, Johnson K, Fox RJ. Patient reported outcomes and performance metrics at diagnosis of secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler. 2021 Apr;27(5):742-754. doi: 10.1177/1352458520936214. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32672101

PDTA SM PTV_Allegato Formule di servizio 3_Trial Unit

Progetto dedicato alle terapie innovative e alla ricerca clinica

Elemento qualificante del centro è la Trial Unit in cui opera personale competente dedicato; nel centro vengono condotte con successo sperimentazioni cliniche di fase II, di fase III e di fase IV rivolte ai pazienti SM affetti sia da forme remittenti-recidivanti che primariamente e secondariamente progressive di malattia. Negli anni la Trial Unit ha fornito la possibilità ai neurologi del centro di offrire ai pazienti alternative terapeutiche innovative anche per quelle forme di malattia che fino a poco tempo fa erano considerate orfane dal punto di vista farmacologico.
Dal 2007 ad oggi sono stati svolti circa 75 studi clinici internazionali, multicentrici, attualmente conclusi, per 10 dei quali il Centro SM è stato Top Recruiter italiano o internazionale. Attualmente sono attivi presso il centro circa 20 studi clinici di fase 3 e 4, sponsorizzati dall'industria farmaceutica o da fondazioni. Ad oggi sono stati trattati con farmaci in sperimentazione clinica circa 750 pazienti, di cui circa 150 attualmente arruolati.

Il centro ha una vocazione, oltre che per le sperimentazioni cliniche, anche per progetti di ricerca spontanea, per cui si avvale della collaborazione con importanti istituti di ricerca. Le principali linee di ricerca spontanea coordinati nella Trial Unit riguardano:

1. Studio delle interazioni reciproche tra gravidanza spontanea o mediante Tecniche di Riproduzione Assistita e Sclerosi Multipla, della sicurezza dei farmaci immunomodulanti per madre/padre e bambino e loro ricaduta sulla fertilità;

2. Individuazione di biomarcatori - umorali, di imaging e neurofisiologici - prognostici di malattia e di sicurezza delle terapie immunomodulanti;

3. Validazione di nuove formule di assistenza attraverso l'attivazione di percorsi multidisciplinari integrati con approccio multicanale e sviluppo di soluzioni digitali per l'implementazione del monitoraggio domiciliare e del *data sharing*

PDTA SM PTV_Allegato Formule di servizio 4_Centro SM Digitale

Telemedicina per la persona con SM

Background

La quota crescente di soggetti affetti da patologie croniche a livello nazionale, e il conseguente cambiamento dei bisogni di salute della popolazione, rendono necessario una evoluzione strutturale ed organizzativa della rete assistenziale, soprattutto in ottica di rafforzamento dell'assistenza territoriale e della sua interazione con i Centri Ospedalieri. In questo contesto, l'innovazione tecnologica, e in particolare la Telemedicina, potrebbe contribuire alla riorganizzazione del sistema sanitario, favorendo il continuum tra servizi ospedalieri e territoriali, mediante modelli di assistenza innovativi ed integrati, incentrati sul cittadino. Infatti, lo sviluppo di strumenti di Telemedicina potrebbe consentire di trovare risposte a problemi tradizionali, ma anche di creare nuove opportunità di miglioramento del servizio sanitario nazionale.

Per Telemedicina si intende proprio l'erogazione dei servizi di assistenza sanitaria tramite il ricorso a tecnologie innovative, ovvero alle Information and Communication Technologies (ICT). La Telemedicina comporta sempre una trasmissione sicura di informazioni/dati di carattere medico nella forma di testi, suoni, immagini o altre forme necessarie per la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e il successivo controllo dei pazienti. La prestazione in Telemedicina ha quindi lo scopo di integrare le prestazioni sanitarie tradizionali per potenziarne efficacia, efficienza e appropriatezza. La Regione Lazio prevede l'applicazione della Telemedicina nelle reti di emergenza tempo dipendente e nelle patologie croniche per garantirne la continuità assistenziale.

La SM rappresenta ad oggi una patologia paradigmatica per l'innovazione dei servizi destinati alle patologie croniche ad alta complessità. La gestione della SM all'interno di Unità di cura dedicate ed ultra specializzate sul territorio Nazionale ha consentito ad oggi un avanzamento significativo nella effettiva presa in carico globale della persona con SM. Tuttavia il beneficio per la persona con SMdi questa elevata specializzazione raggiunta è sostanzialmente vincolato all'accesso in presenza del paziente presso il Centro.

Obiettivi del Centro SM digitale del PTV

Al fine di garantire un adeguato *follow up* di malattia e presa in carico globale della persona con SM, già in era pre pandemica il Centro SM del PTV ha riscontrato la necessità di facilitare l'accesso del paziente al proprio centro di cura al di fuori dei controlli ambulatoriali programmati o degli accessi per effettuare le terapie iniettive. L'UOSD mette da tempo a disposizione del paziente una fascia oraria telefonica, una casella mail gestita dal personale medico e infermieristico del centro per problematiche di carattere medico e amministrativo.

Questi sistemi sono abitualmente utilizzati da pazienti e *caregivers* con alto grado di soddisfazione e si sono rivelati utili al miglioramento della performance assistenziale (monitorata con questionari di valutazione e all'interno di obiettivi della politica della qualità). Tra gli obiettivi monitorati raggiunti citiamo: maggior coinvolgimento del paziente nel proprio percorso di cura e miglioramento dell'aderenza alle terapie prescritte; migliore gestione delle complicanze; riduzione degli accessi in pronto soccorso e dei ricoveri incongrui.

La crisi pandemica legata all'infezione da SARS-COV-2 e la connessa difficoltà all'incontro in presenza presso i centri ospedalieri ha reso urgente l'implementazione di percorsi telematici di cura da integrare alle valutazioni in presenza. La pandemia ha inoltre funzionato nella SM, come in molti ambiti, da *stress test* del rapporto medico paziente ed è stata di fatto un efficace catalizzatore della comunicazione telematica tra il paziente ed il proprio centro di cura. Per garantire una tempestiva presa in carico delle urgenze e per mantenere elevato lo standard di cura e di vicinanza ai nostri assistiti in un periodo tanto complesso, il sistema di comunicazione a distanza già in essere è stato ed è ad oggi in fase di continua implementazione, con l'utilizzo di *newsletter* e *survey* destinate ai nostri pazienti, inerenti la gestione della criticità legate alla patologia.

Il *team* si è interrogato su quali attività poter gestire in formato digitale nel processo di rimodulazione della presa in carico della persona con SM e quali priorità attribuire al digitale nel processo di definizione della formula di servizio. Dalla analisi di *survey*, che ha coinvolto la popolazione di pazienti in cura presso il nostro Centro, la visita da remoto è riconosciuta dall'81% dei pazienti intervistati come una valida alternativa alla visita in presenza specialmente da chi necessita di un monitoraggio degli esami del sangue e degli esami neuroradiologici. Resta di preferenza il contatto diretto con lo specialista per la valutazione delle urgenze o di nuovi sintomi (57%) e per la discussione di eventuali switch terapeutici (69%). L'analisi di contesto condotta dall'equipe medica del centro è stata presentata come testimonianza pilota all'interno del

"Workshop per neurologi 2.0: l'erogazione da remoto per la sclerosi multipla al tempo del COVID 19" (SDA Bocconi School of management).

I nuovi mezzi digitali attualmente proposti per il paziente in cura presso il SSN (come il FSE ed il sistema di comunicazione a distanza con le visite in telemedicina) costituiscono a tutti gli effetti un'opportunità nel percorso di cura della persona con SM. Tuttavia per garantire una efficace presa in carico globale sono auspicabili: un'adeguata progettazione della relazione telematica tra medico e paziente attraverso una strutturazione delle sue applicazioni e l'individuazione di specifici obiettivi delle diverse forme di comunicazione multicanale che si intende utilizzare all'interno del percorso di cura del paziente. Va inoltre prevista una definizione dei suoi contenuti e dei suoi snodi che preveda l'utilizzo di sistemi applicativi che rispondano agli standard di cura declinati per la persona con SM. In assenza di questa strutturazione l'uso del digitale rischia di esitare in una improduttiva dispersione di risorse economiche, di personale sanitario e nell'insoddisfazione della persona con SM.

Al fine di perseguire tale scopo il percorso della telemedicina proposto dal Centro SM del PTV si inserisce all'interno di un progetto più ampio di *digital health* dedicato alla persona con SM che afferisce al nostro Centro ed ha la finalità di ampliare il servizio sanitario offerto per una effettiva attualizzazione della relazione tra paziente e centro di cura. L'ampliamento dei servizi digitali destinato ai nostri pazienti è stato concepito nell'ottica di una effettiva medicina di prossimità, declinata per le specifiche esigenze della persona con SM.

L'obiettivo di questo approccio è la creazione di un centro SM digitale che si avvale di modelli multicanale di comunicazione, con un'offerta dei servizi diversificata in risposta alle esigenze delle diverse tipologie di pazienti e all'evoluzione dei bisogni del singolo nel corso del tempo: survey, newsletter, email, televevisite, teleconsulti, acquisizione in formato digitale di misure di *outcome* clinico (PROs e scale clinimetriche), fino all'applicazione del *mobile health* ecc. Le interazioni del paziente con il centro di cura, così come i documenti sanitari condivisi attraverso modalità multicanale, vengono tracciate con l'aggiornamento di una cartella clinica digitale dedicata alla persona con SM.

Uno scetticismo diffuso circa l'utilizzo dell'introduzione del digitale nella pratica clinica, senza eccezione per la SM, riguarda il timore di una burocratizzazione del percorso di cura con temuti

effetti negativi sul rapporto umano e di fiducia tra medico e persona con SM e conseguente scarsa soddisfazione.

Disporre a priori di un approccio potenzialmente multicanale deve esitare in una comunicazione tra medico e paziente più mirata ed efficace; in nessun modo è infatti prevista la sostituzione sistematica dei contatti in presenza con soli contatti digitali per lunghe fasi del percorso di cura. L'utilizzo della comunicazione da remoto tra paziente e centro di cura viene piuttosto declinato e diversificato secondo le diverse tipologie di pazienti target e secondo l'evoluzione dei bisogni del singolo paziente nel corso della storia di malattia. Questa diversificazione e specializzazione dei servizi passa attraverso l'estensione del numero delle professionalità chiamate a intervenire sulla presa in carico e l'esigenza di un *reskilling* del personale sanitario coinvolto (personale medico con adeguate competenze digitali, creazione di figure sanitarie dedicate come il *case manager*).

Così concepito il processo di digitalizzazione costituisce un'opportunità per una gestione più partecipata del benessere e della salute da parte della persona SM.

Modalità operative della televisite presso Centro SM PTV

Definizione della popolazione target

Le evidenze emerse dall'analisi di contesto risultano il punto di partenza per la caratterizzazione del persona che può maggiormente beneficiare della telemedicina e di contatti multicanale con il centro di cura e quindi deve rispondere a criteri, non solo clinici, ma anche sociali e logistici, di selezione del paziente.

Il target destinatario ideale della telemedicina diventa potenzialmente sia la persona ad elevata disabilità che ha difficoltà logistiche di accesso alle cure in presenza, sia agli antipodi la persona attiva, digitalizzata, con bassa o nulla disabilità che costituisce una larga parte dei pazienti ad oggi in cura presso il nostro centro. Per quest'ultima tipologia di pazienti è pensabile sostituire alcuni dei controlli periodici in presenza al centro con contatti in telemedicina, con un risparmio di tempo per l'utente e una decongestione del centro, con il risultato di liberare spazi e tempo del professionista sanitario a favore ad esempio di visite da programmare in urgenza. Per una efficace comunicazione

da remoto è necessaria una preliminare profilazione digitale del paziente. Vengono raccolte informazioni riguardo: la sua disponibilità di strumenti di comunicazione che sostengono piattaforme web (Smartphone, tablets, computer con webcam); disabilità fisica e cognitiva che potrebbe limitare la possibilità di usare tali strumenti; se possa essere aiutato da un familiare o un caregiver nell'uso di tali strumenti; la dichiarazione di disponibilità a periodici controlli mediante televisite; la qualità della rete internet a domicilio.

Questo profilo digitale del paziente viene archiviato insieme ai dati sanitari all'interno della cartella clinica informatizzata così da indirizzare correttamente il servizio.

Fase pre-visita

Una volta ritenuto il paziente eleggibile alla televisita la data e ora dell'appuntamento verrà concordato tra medico e paziente a conclusione di un contatto in presenza o da remoto, nel rispetto delle esigenze e possibilità reciproche. La segreteria del centro SM provvede alla prenotazione della visita sul sistema di prenotazione Regionale in agenda dedicata alla telemedicina per la SM.

Nei giorni precedenti alla televisita il case manager si occuperà di inviare al destinatario della televisita una comunicazione via email che contenga al suo interno:

- gli estremi della prenotazione
- le modalità di accesso alla televisita
- istruzioni utili ad un corretto funzionamento della televisita. Queste istruzioni vengono inviate per ottimizzare la visita e ridurre sprechi di tempo legati a problemi tecnici.
- indicazione della documentazione sanitaria da rendere disponibile nel corso della televisita.

Svolgimento della televisita

Le televisite vengono effettuate attraverso connessione alla piattaforma digitale prevista dalla Regione Lazio e si svolgono negli ambienti dedicati del Centro SM attraverso dispositivi digitali connessi alla rete aziendale del Policlinico. Le televisite vengono condotte dal personale medico, affiancato dal case manager. Per eventuali spostamenti, ritardi o problemi tecnici legati al

funzionamento del sistema telematico il paziente può fare riferimento alla segreteria del Centro SM ed al case manager.

Fase post - visita

In questa fase è previsto:

- l'invio di un questionario di gradimento sull' esperienza della televisita utile ai fini del monitoraggio del servizio ed al fine di programmare le future azioni di miglioramento
- l'invio referto della visita con condivisione del piano di monitoraggio futuro (es. prossimi appuntamenti, prescrizione di esami o visite da programmare)
- la condivisione con il destinatario della ricetta dematerializzata/ codice appuntamento e delle eventuali prenotazioni all'interno della agende multidisciplinari all'interno del PDTA
- il monitoraggio degli obiettivi tramite raccolta di indicatori di processo e di esito (es. rendicontazione dei motivi delle televisite, tipologia di paziente, gradimento…).

Sono in corso di implementazione le attività di Teleconsulto e Telecooperazione come suggerito dalle linee guide nazionali di riferimento, con lo scopo di facilitare i contatti all'interno della rete *hub* e *spoke* territoriale (discussione di casi clinici complessi, discussione di reperti strumentali di non univoca interpretazione; avvio e/o verifica/modifiche di percorsi terapeutici (…).

Bibliografia:

Baldassin L, Montarisi S, Marfia GA, Landi G, Nicoletti CG, Mataluni G, Ponzano M. Il futuro digitale nel percorso di cura del paziente con Telemedicina: il Policlinico Tor Vergata di Roma rileva il gradimento del paziente con Sclerosi Multipla. Progettare per la Sanità, 2021

Contreras CM, Metzger GA, Beane JD, Dedhia PH, Ejaz A, Pawlik TM. Telemedicine: patient-Provider Clinical Engagement during the COVID-19 Pandemic and Beyond, J Gastrointest Surg., 2020

Landi D, Ponzano M, Nicoletti CG, Cola G, Cecchi G, Grimaldi A, Mataluni G, Mercuri NB, Sormani MP, Pacileo G, Marfia GA. Patient's point of view on the use of telemedicine in multiple sclerosis: a web-based survey. Neurol Sci. 2022 Feb;43

Ohannessian R, Duong TA, Odone A. Global Telemedicine Implementation and Integration Within Health Systems to Fight the COVID-19 Pandemic: A Call to Action. JMIR Public Health Surveill. 2020 Apr 2;6(2)

Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratin P, Comi G. The Multiple Sclerosis Care Unit. Mult Scler., 2019

PDTA SM PTV_Allegato Formule di servizio 5_Case manager del Centro SM

Il ruolo del case manager nel PDTA SM del PTV

L'infermiere case manager dedicato alla SM rappresenta un ruolo di fondamentale importanza nella presa in carico dei pazienti presso il Centro SM e nel garantire la continuità assistenziale territoriale sanitaria e sociosanitaria.

Le competenze del case manager della SM prevedono pianificazione, gestione e supporto della persona, per quanto di competenza, durante tutto l'iter diagnostico e il follow-up.
Con riferimento al presente PDTA includono:

- Collaborazione con il neurologo nella conduzione di una valutazione globale dei bisogni di salute e/o assistenziali prioritari, che indaghi i principali sintomi che si presentano nelle varie fasi di malattia (es. spiegazione e ausilio nella compilazione dei PROs digitali);
- Educazione e informazione ai pazienti, alle famiglie e ai Servizi Sociali, formazione dei pazienti e dei *caregiver*, informazione sul ruolo delle Associazioni pazienti, ruolo di "*advocacy*" nel mantenere i contatti con l'equipe multiprofessionale coinvolta;
- Educazione terapeutica alla gestione dei device per la corretta somministrazione di farmaci iniettivi sottocutanei;
- Addestramento all'utilizzo dei presidi appropriati per i disturbi sfinterici urinari e fecali e ruolo di valutazione dell'igiene di vita.
- Svolgimento di attività di counseling unendo capacità comunicative e conoscenze tecniche specifiche, allo scopo di fornire un'assistenza finalizzata ed efficace volta a stimolare l'empowerment della persona.

Per fare ciò, il case manager SM individua i bisogni, pianifica, gestisce e valuta l'intervento assistenziale personalizzato più appropriato, in accordo con le indicazioni dei professionisti del team nelle aree di loro competenza. Infatti, sia nella fase iniziale che durante tutto il percorso di malattia, è fondamentale la condivisione di informazioni e la collaborazione con tutta l'equipe del Centro SM. In tutti i casi in cui l'intervento può prevedere risposte di tipo socio-sanitario, la valutazione e la pianificazione sono condivise anche con l'Assistente Sociale responsabile del caso.

In questa ottica collaborativa, il case manager svolge un ruolo nel:

- Supportare la persona durante tutto l'iter diagnostico e di follow-up, pianificando ogni step, per quanto di competenza (es. condivisione del piano di monitoraggio rilasciato dal neurologo del centro, con uno spazio per chiarimenti ed approfondimenti complementari ai contenuti del colloquio con il medico);
- Svolgere il ruolo di facilitatore all'interno dell'equipe multidisciplinare;
- Educare la persona con SM a riconoscere l'eventuale comparsa di effetti collaterali durante la somministrazione della terapia;
- Pianificare e attuare una educazione terapeutica al paziente e al suo *caregiver*, incoraggiando la persona alla propria autonomia;
- Collaborare ed affiancare il neurologo durante lo svolgimento delle visite in telemedicina;
- Aggiornare periodicamente le proprie competenze specifiche, mediante partecipazione a congressi, seminari, conferenze, tavole rotonde, corsi di aggiornamento.

Il case manager del Centro SM del PTV (Case Manager di Setting), essendo un infermiere specializzato con competenze specifiche sulla malattia e sulla gestione terapeutica e delle sue complicanze, riveste un ruolo rilevante nel tracciamento e la segnalazione di criticità emerse durante il c*ounselling* infermieristico, attraverso accessi periodici alla cartella digitale aziendale per aggiornamenti riguardo la *compliance* e l'aderenza alla terapia prescritta e l'eventuale occorrenza di eventi avversi.
Funzione molto importante nell'assistenza infermieristica, è appunto il *counselling,* che consente la definizione di uno spazio d'ascolto e riflessione, nel quale esplorare le difficoltà legate all'evoluzione della malattia e alle conseguenti ripercussioni sulla vita personale e sociale del paziente. Il *counselling* favorisce l'aderenza al raggiungimento degli obiettivi della persona.

Il medico specialista in collaborazione con il Case Manager di setting del Centro SM possono valutare di avvalersi del supporto dell'ambulatorio delle cronicità per interventi di tipo terapeutico, assistenziale ed educativo.

Interventi Terapeutici

- Iniezioni o infusioni di farmaci ad uso ospedaliero per tutte le patologie di natura infettivologica e non (previa consulenza con l'infettivologo di riferimento dell'ambulatorio delle cronicità e/o specialista del Policlinico Tor Vergata).

Interventi Assistenziali

- Medicazioni semplici
- Prelievi ematici (monitoraggio durante e post terapia infusionale)
- Monitoraggio parametri vitali (durante e post terapia infusionale)
- Bendaggi ossido di zinco
- Sostituzione catetere vescicale a permanenza

Interventi Educativi

Rivolti al paziente e al caregiver su:

- Cateterismo ad intermittenza (CIC)
- Irrigazione transanale (TAI)
- Autosomministrazione di farmaci sottocutanei
- Autorilevazione della glicemia
- Autorilevazione della pressione arteriosa
- Stili di vita sani (alimentazione, alcool, fumo, sport)

Attività svolte dal Case Manager e dal personale Infermieristico nel PDTA

R=Responsabile, C=Coinvolto

	Case Manager		**Personale infermieristico SM**	
Accesso al PDTA e percorso diagnosi				
Esecuzione prima visita ambulatoriale	**C**	**Fornisce informazioni sull'attività del Centro SM**	**C**	**Fornisce informazioni sull'attività del Centro SM**
Valutazione prescrizione ulteriori approfondimenti diagnostici	**C**	**Collabora con il neurologo nel riconoscimento precoce dei sintomi**	**C**	**Collabora con il neurologo nel riconoscimento precoce dei sintomi**
Definizione regime ambulatoriale (PAC diagnostico 340) e prescrizione approfondimenti	**C**	**Facilita il percorso diagnostico, mediante l'ottimizzazione degli accessi**	**C**	**Facilita il percorso diagnostico, mediante l'ottimizzazione degli accessi**
Definizione regime di ricovero DH/Ricovero ordinario neurologia e prescrizione approfondimenti	**C**	**Facilita il percorso diagnostico, mediante l'ottimizzazione degli accessi**	**C**	**Facilita il percorso diagnostico, mediante l'ottimizzazione degli accessi**
Prenotazione approfondimenti diagnostici (PAC diagnostico o DH)	**R**	**Gestisce le prenotazioni del centro SM attraverso percorsi definiti**		
Percorso Terapia				
Valutazione approfondimenti diagnostici per inizio terapia/modifica	**C**	**Collabora con il neurologo nel riconoscimento precoce dei sintomi**		
Prenotazione vaccini	**R**	**Prenota cicli vaccinali come da linee guida**		

Prenotazione esami laboratorio analisi	**R**	**Prenota esami ematici come da linee guida**		
Prenotazione esami strumentali	**R**	**Prenota esami strumentali di controllo come da linee guida**		
Prenotazione visite specialistiche	**R**	**Prenota visite di controllo come da linee guida**		
Emissione Piano terapeutico regionale			**C**	**Facilita l'accesso all'ambulatorio per il ritiro del piano terapeutico**
Emissione richiesta farmaco a dispensazione ospedaliera	**C**	**Registrazione nuovi accessi, ritiro mediante compilazione del modulo FARMED dei farmaci a flusso F**	**C**	**Registrazione nuovi accessi, ritiro mediante compilazione del modulo FARMED dei farmaci a flusso F**
Erogazione terapia	**C**	**Ritiro e distribuzione di farmaci nominativi**	**C**	**Ritiro e distribuzione di farmaci nominativi**
Definizione PAC terapeutico	**C**	**Pianifica il percorso terapeutico in base al PAC prescritto dal NRL**	**C**	**Pianifica il percorso terapeutico in base al PAC prescritto dal NRL**
Somministrazione terapia			**R**	**Gestisce la somministrazione della tp nel rispetto delle prescrizioni mediche**
Definizione del piano di monitoraggio della terapia in corso	**C**	**Collabora con il neurologo nella valutazione dell'efficacia della tp**	**C**	**Collabora con il neurologo nella valutazione dell'efficacia della tp**

Terapia educazionale alla persona con SM	**C**	**Educa, informa, ascolta, istruisce la persona con SM sviluppando l'empowerment e il self-management**	**C**	**Educa, informa, ascolta, istruisce la persona con SM sviluppando l'empowerment e il self-management**
Follow-up				
Prenotazione visite follow up	**R**	**Gestione del percorso di cura nel follow-up**		
Esecuzione visita neurologica di follow up (monitoraggio e identificazione dei bisogni)	**C**	**Esegue l'accertamento infermieristico**		
Prenotazione visite presso specifica formula di servizio (Amb.SMamma/Amb. del sintomo/Trial Unit)	**C**	**Facilita l'accesso alle diverse formule di servizio innovative del Centro SM; informa circa le finalità dei diversi percorsi**	**C**	**Facilita l'accesso alle diverse formule di servizio innovative del Centro SM; informa circa le finalità dei diversi percorsi**
Prenotazione visita di specifica formula di servizio	**R**	**Gestisce le prenotazioni del centro SM**		
Valutazione ricaduta/complicanza	**C**	**Collabora con il neurologo nel riconoscimento precoce dei sintomi**		
Definizione setting cura ricovero:				
Prenotazione ricovero (DH/ordinario/PS presso Aziende/Presidi Ospedalieri)	**C**	**Collabora con il neurologo nell'individuare il percorso di cura idoneo**		
Definizione setting cura ambulatoriale:				
Definizione PAC terapeutico	**C**	**Collabora con il neurologo nell'individuare il percorso di cura**	**C**	**Collabora con il neurologo nell'individuare il percorso di cura**

Prenotazione PAC terapeutico	**R**	**Gestisce le prenotazioni del centro SM garantendo il rispetto dell'efficacia e dell'efficienza dell'assistenza**		
Somministrazione terapia ev per ricaduta di malattia			**R**	**Gestisce la somministrazione della terapia nel rispetto delle prescrizioni mediche**
Prenotazione consulenze specialistiche interne PTV	**R**	**Gestisce le richieste di consulenza del centro SM**		
Esecuzione consulenze specialistiche interne PTV	**C**	**Assiste la persona con SM durante l'iter verificando che la documentazione sanitaria sia completa**		

10.3 Allegato : informazioni ex artt. 13 e 14 regolamento (ue) 2016/679 e manifestazione del consenso percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (pdta)

Gentile Signora/Egregio Signore,

in attuazione di quanto previsto dal DCA n. U00565 del 22.12.2017 "*Presa d'atto dell'Accordo sottoscritto tra la Regione Lazio e le OO.SS. dei Medici di Medicina generale avente per oggetto "La nuova Sanità nel Lazio: Obiettivi di salute e Medicina d'iniziativa*" e dalla Determinazione G15691 del 18.12.2020 "*Linee di indirizzo per la stesura dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali - PDTA nella cronicità*" della Regione Lazio, desideriamo fornirLe alcune informazioni sul trattamento dei Suoi dati personali, anche appartenenti a categorie particolari e specificamente attinenti alla Sua salute, che la Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata (di seguito anche solo "PTV) in qualità di titolare del trattamento effettuerà secondo le proprie competenze qualora Lei scelga di intraprendere (ovvero di far intraprendere al terzo di cui Lei ha la responsabilità/legale rappresentanza) il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale..... (di seguito anche solo "PDTA").

Specifica finalità di questi trattamenti è permettere la partecipazione del paziente ad un percorso interdisciplinare di cura cui possono accedere, secondo ragione, gli specialisti del PTV per rispondere ai bisogni complessi di salute del cittadino, promuovendo la continuità assistenziale e favorendo l'integrazione fra gli operatori. Il percorso si svilupperà attraverso una serie di interventi volti a:

- favorire una attività preventiva tesa ad individuare i soggetti con maggior rischio di sviluppare la malattia oggetto del PDTA;
- formulare, promuovere e attuare specifici programmi di educazione terapeutica per una maggiore conoscenza della malattia da cui si è affetti;
- migliorare la possibilità di accesso a percorsi clinico – assistenziali dedicati.

Base giuridica del trattamento dei dati – anche appartenenti a categorie particolari – relativi all'interessato è da rinvenirsi nel consenso esplicito di quest'ultimo ai sensi dell'art. 9, par. 2, lett. a) del Regolamento (UE) 2016/679.

L'adesione al percorso è sempre facoltativa, ma nel caso in cui si decidesse di partecipare al PDTA, i dati personali necessari per l'accesso e la fruizione dello stesso che potranno essere trattati sono quelli anagrafici del paziente ed eventualmente di chi ne ha la responsabilità ovvero la legale rappresentanza e quelli relativi allo stato di salute del paziente stesso. I dati in questione saranno condivisi fra tutti i professionisti del PTV coinvolti nel percorso di diagnosi, trattamento e cura del paziente salva sempre la possibilità per Lei di escluderne qualcuno comunicando, nel caso, la Sua scelta all'atto dell'attivazione del PDTA ovvero successivamente ai recapiti di seguito indicati. Resta inteso che, laddove decidesse di escludere un professionista dal percorso, la sua prestazione professionale non potrà essere svolta in quell'ambito. **È comunque garantita la piena fruizione delle prestazioni di diagnosi e cura anche a chi scegliesse di non partecipare al PDTA.** È sempre esclusa qualsiasi diffusione dei dati trattati per questa finalità.

Il trattamento dei dati relativo al PDTA è effettuato dal PTV con procedure manuali e informatizzate e con l'ausilio di strumenti elettronici, adeguati a garantirne la sicurezza e la riservatezza, nel rispetto di quanto stabilito dal Regolamento (UE) 2016/679 e dal D.Lgs. 196/2003 come modificatodal D.Lgs. 101/2018, esclusivamente da personale previamente autorizzato al trattamento dal titolare e adeguatamente istruito ovvero allo scopo nominato Responsabile ex art. 28 del Regolamento (UE) 2016/679. Presso il PTV, nell'ambito del PDTA, i dati saranno conservati in apposita cartella ambulatoriale per la durata di cinque anni dall'ultima prestazione erogata e successivamente cancellati, ovvero, previa trasformazione in forma assolutamente anonima, potranno anche essere conservati oltre tale termine e utilizzati per finalità di studio e/o ricerca.

Titolare del trattamento è la Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata, con sede in Roma, Viale Oxford n. 81. La informiamo, infine, che sui dati personali trattati nell'ambito del PDTA, ogni interessato può esercitare i diritti previsti dagli artt. 15 e seguenti del Regolamento (UE) 2016/679. In particolare, l'interessato ha il diritto di chiedere, in qualunque momento, l'accesso ai dati personali e la rettifica o la cancellazione degli stessi o la limitazione del trattamento dei dati personali che lo riguardano o di opporsi al loro trattamento, oltre al diritto alla portabilità dei dati nei casi previsti dalla legge. L'interessato ha anche il diritto di revocare in qualsiasi momento il consenso eventualmente espresso senza pregiudicare la liceità del trattamento basata sul consenso prestato prima della revoca. L'apposita istanza potrà essere inviata alla Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata presso la sede di Viale Oxford n. 81 – 00133 Roma, anche in tal caso per il tramite del Responsabile della protezione dei dati personali contattabile all'indirizzo dpo@ptvonline.it

L'interessato che ritenga che il trattamento dei propri dati personali effettuato nell'esecuzione di quanto disciplinato nella presente informativa avvenga in violazione di quanto previsto dal

Regolamento, avrà il diritto di proporre reclamo all'Autorità Garante per la protezione dei dati personali (www.garanteprivacy.it), come previsto dall'art. 77 del Regolamento stesso, o di adire le opportune sedi giudiziarie (art. 79 del Regolamento).

Il/la sottoscritto/a _____ C.F. _____ nato/a a _____il _____, residente in_____via _____

- □ in proprio
- □ in qualità di _____ di/su _____ nato/a a _____il _____, residente in _____via _____

con la presente dichiara di aver letto e compreso le informazioni che precedono e, con la propria sottoscrizione, esprime il consenso all'inserimento – proprio o del soggetto rappresentato – nel PDTA …….

Luogo_____Data _____

Firma (*leggibile*) _____

Firma di chi riceve il consenso _____