SMILE

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE SULLA SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 1
N. 1/2 - 2017

Bisogni insoddisfatti e bisogni nascosti nella *real life:* un approccio olistico/multidimensionale per un ottimale *engagement/empowerment* del paziente con sclerosi multipla *F. Marchioretto* 3

L'*intervista a...* *prof.* Francesco Patti 20

Il momento del cambio terapeutico nel paziente con sclerosi multipla: confronto tra *lateral* ed *escalation switch* *E. D'Amico* 23

REBIF È L'ESPERIENZA CHE NON SI FERMA MAI.[1-8]

Oltre vent'anni di sperimentazione clinica ed esperienza reale con i pazienti spiegano perché i Neurologi di tutto il mondo continuano ad affidarsi a Rebif.

Depositato presso l'AIFA in data 05/10/2016 - Codice materiale: IT/REB/0816/0001

ESPERIENZA CHE CONTA

Rebif® (interferone beta-1a) Iniezione sc

MERCK

1. PRISMS Study Group. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504. **2.** PRISMS Study Group. *Neurology*. 2001;56(12):1628-1636. **3.** Kappos L, et al. *Neurology*. 2006;67(6):944-953. **4.** Kappos L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;0:1–6. **5.** Schwid S, et al. *Clin Ther*. 2007;29(9):2031-2048. **6.** Rebif®. EU summary of product characteristics. July 2016. **7.** SPECTRIMS Study Group. *Neurology*. 2001;56:1496–1504. **8.** Veugelers P, et al. *Mult Scler*. 2009;15(11);1286-1294.

SMILE
Sclerosi Multipla Informazione Letteratura Evidenze
www.smilejournal.it

TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE
SULLA SCLEROSI MULTIPLA
ANNO 1 - **N. 1/2 - 2017**

Direzione, Redazione, Amministrazione
MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.
Via Giovanni Antonelli 47 - 00197 Roma
Tel. +39 06 21129605 - P.IVA 14476051009
info@medimay.it - www.medimay.it

Direttore Responsabile
Ferdinando MAGGIO

Board Editoriale
Salvatore COTTONE
Pietro IAFFALDANO
Enrico MILLEFIORINI

Revisione Scientifica
Alessandro MATURO

Stampa
LITOGRAFTODI s.r.l.
Finito di stampare nel mese di dicembre 2017

Registrazione Tribunale di Roma
N. in corso
R.O.C. 30782/2017
ISSN 2533-2546

Gli articoli rispecchiano esclusivamente l'esperienza degli Autori. Tutti i diritti riservati. È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza l'autorizzazione scritta dell'Editore. È obbligatoria la citazione della fonte. La massima cura possibile è stata prestata per la corretta indicazione dei dosaggi dei farmaci eventualmente citati nel testo, ma i lettori sono ugualmente pregati di consultare gli schemi posologici contenuti nelle schede tecniche approvate dall'Autorità competente.

© Copyright 2017
Tutti i diritti riservati
MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

In collaborazione con
MAGHIA EVENTS & MANAGEMENT

Editoriale

Una nuova opportunità di aggiornamento al passo con i tempi

Caro Lettore,

*desidero presentartTi una nuova iniziativa editoriale in ambito neurologico, SMile (**Sclerosi Multipla – informazione - letteratura - evidenze**), nuova rivista di aggiornamento sulla diagnosi e sulla terapia della Sclerosi Multipla.*
SMile, che sarà pubblicata in versione cartacea e digitale, conterrà articoli originali, interviste ai Centri SM sul territorio nazionale, brevi rassegne bibliografiche sulle più recenti evidenze della letteratura in tema di diagnosi e terapia della SM.
Già dal secondo numero, SMile presenterà una selezione di alcuni dei temi di maggior impatto clinico sviluppati nei due appuntamenti più prestigiosi del 2017 in tema di SM, come il XLVIII Congresso Nazionale SIN di Napoli, ma soprattutto il 7° Congresso Congiunto ECTRIMS (European Committee for treatment and Research in Multiple Sclerosis) e ACTRIMS (Americas Committee for treatment and Research in Multiple Sclerosis), tenutosi a Parigi dal 25 al 28 ottobre 2017, l'evento più atteso per chi si occupa di SM.
Per quanto concerne la versione digitale, a partire dal 2018 sarà predisposta la realizzazione di un'App per dispositivi mobili - in modo da consentire la visione dei numeri usciti sui diversi devices (tablet, smartphone, ecc.). Potrai scaricare l'App e sfogliare la rivista sul Tuo dispositivo; all'uscita di un nuovo numero, riceverai una notifica che Ti consentirà di rimanere sempre aggiornato.
La versione digitale della rivista sarà arricchita dalla presenza di videointerviste realizzate presso i numerosi Centri SM sul territorio nazionale e ai più importanti Opinion Leader della Neurologia, in merito alle più recenti evidenze derivanti dallo scenario terapeutico della patologia, in continua evoluzione.
L'obiettivo è quello di fornirTi un nuovo strumento che possa permetterti di aiutarti nella comprensione delle problematiche estremamente complesse della SM, da affrontare con strategie mirate che debbono necessariamente muovere dalla "realtà" dei numeri di quella che l'AISM (Associazione Italiana Sclerosi Multipla), nel presentare l'edizione 2017 del Barometro della Malattia, ha ribadito essere un'emergenza sanitaria e sociale.

buona lettura
il Direttore Responsabile

Bisogni insoddisfatti e bisogni nascosti nella *real life*: un approccio olistico/multidimensionale per un ottimale *engagement/empowerment* del paziente con sclerosi multipla

Fabio Marchioretto
Centro Sclerosi Multipla Ospedale Sacro Cuore Negrar, Verona

Introduzione

Le opzioni di trattamento per la sclerosi multipla (SM) si sono ampliate e continueranno a espandersi nel prossimo futuro.

In uno scenario terapeutico in rapida evoluzione emerge sempre più netta la necessità di un approccio olistico che, nella valutazione dei costi sanitari e nelle decisioni politiche, tenga conto dei risparmi indotti dai nuovi farmaci anche e soprattutto in termini di soddisfazione dei bisogni del paziente e del miglioramento della sua qualità di vita.

È opinione ormai comune che nella ricerca terapeutica sulla SM sia necessario individuare, oltre quelle "classiche" (disabilità e recidive), altre misure di efficacia che siano più significative per il paziente-persona nella *real life*. In altri termini, occorre focalizzarsi sui bisogni insoddisfatti dei pazienti (compresi quelli cosiddetti nascosti: ad esempio, psicologici, spirituali e sociali) e, più in generale, sui *Patient-Reported Outcomes* (PRO), con l'obiettivo di verificare e validare non soltanto l'efficacia clinica dei farmaci *(efficacy)* ma anche la loro efficacia reale *(effectiveness)*, che per essere piena deve appunto necessariamente tradursi in significativi benefici anche in termini di qualità di vita correlata alla salute e al benessere psicofisico. D'altra parte, le scelte terapeutiche vanno personalizzate e condivise con il paziente e l'aderenza al trattamento attentamente monitorata e periodicamente valutata e sostenuta.

Un approccio impossibile senza:

- un coinvolgimento attivo *(engagement/empowerment)* del paziente e, se necessario, dei familiari;
- un organico programma di supporto del paziente, ovvero di un programma di gestione delle cure specialistiche che miri fondamentalmente a una continuità assistenziale e sia in grado di intercettare al meglio le esigenze del paziente, sostenendone *l'engagement/empowerment* oltre il contatto periodico e fugace delle visite di controllo programmate.

Si tratta evidentemente di problematiche estremamente complesse, da affrontare con strategie mirate che debbono necessariamente muovere dalla "realtà" dei numeri di quella che l'AISM (Associazione Italiana Sclerosi Multipla), nel presentare l'edizione 2017 del Barometro della malattia, ha ribadito essere un'emergenza sanitaria e sociale.

Il Barometro della sclerosi multipla: uno strumento per valutare la situazione, prevederne l'evoluzione e orientare le scelte

Come efficacemente sintetizzato nella presentazione online, la pubblicazione annuale dell'AISM è la "fotografia attuale della SM in Italia" e costituisce "la base dati necessaria per poter indirizzare al meglio gli impegni e gli investimenti, in grado di alimentare una visione e una strategia collettiva". Quindi, un barometro ma anche una bussola preziosa per tutti gli *stakeholders* impegnati nella complessa gestione del percorso terapeutico (e di vita!) del paziente con SM.

Da notare, tra l'altro, che il Barometro "misura concretamente", anno dopo anno, le priorità dell'Agenda della SM, nella quale l'AISM ha sintetizzato "le sfide che ci aspettano e le conquiste che vogliamo entro il 2020" (vedi box 1) e, di conseguenza, verifica anche – per così dire – il livello di "garanzia" dei diritti sanciti nella relativa Carta dell'AISM (vedi box 2).

I dati e le criticità più significativi che emergono dal "Barometro" sono, in estrema sintesi, i seguenti:

- sono circa 114.000 gli italiani ad oggi affetti dalla malattia, con 3.400 nuovi casi ogni anno (1 nuovo caso ogni 3 ore!);
- il costo sociale medio per persona con SM è di 45.000,00 Euro, ovvero 5 miliardi di euro in totale all'anno per la sclerosi multipla;
- 1 persona su 3 ha lasciato il lavoro a causa della malattia;
- il 37% dei costi sono a carico della persona malata e dei familiari;
- si calcolano in media 1.100 ore in un anno di assistenza per persona con SM da parte di familiari e/o amici;
- 1 persona con SM su 4 si sente discriminata;
- si registra una carenza di specialisti neurologi: nel 36% dei Centri per la SM, il tempo di attesa per una prima visita è di un mese o più;
- vi è una sostanziale inadeguatezza della "continuità" Centri clinici e Servizi del territorio che non consente una presa in carico unitaria e integrata dei pazienti.

Come ribadito dall'AISM, appaiono urgenti scelte politiche "strategiche" mirate in particolare all'attivazione di un Osservatorio Nazionale per la SM, al riconoscimento del Registro di malattia a livello nazionale, all'inserimento della SM nel piano di cronicità e all'adozione dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) in ogni Regione; va notato peraltro che, laddove presenti, i PDTA appaiono centrati essenzialmente sulla dimensione ospedaliera e non appaiono quindi in grado di intercettare appieno i bisogni complessi e mutevoli nel tempo delle persone con SM. A tal proposito, appare opportuno approfondire due aspetti specifici della difficile "presa in carico" della persona con SM, ovvero:

a) l'individuazione dei bisogni insoddisfatti, e non soltanto di quelli più prettamente clinico-sanitari, con la conseguente necessità di definire più adeguate "misure di efficacia" dei vari interventi mirati;

b) le problematiche correlate ai *caregivers* informali.

La centralità della persona con sclerosi multipla: bisogni insoddisfatti e *patient-reported outcomes*

"La centralità del paziente nelle patologie croniche: il caso della sclerosi multipla". È da questo significativo titolo di un recente convegno promosso dall'AISM e dalla sua Fondazione (FISM, Fondazione Italiana Sclerosi Multipla) che appare opportuno muovere per discutere di bisogni insoddisfatti. In particolare, emerge la necessità di un "cambio di prospettiva": la sclerosi multipla è una malattia cronica invalidante, ma è "anche" una condizione di vita che non deve impedire a chi ne è affetto di vedere riconosciuti e garantiti i propri diritti costituzionali. In altri termini, è necessario un profondo cambiamento delle politiche sanitarie

BOX 1 - I PUNTI DELL'AGENDA SM 2020

Si rimanda al sito dell'AISM per gli approfondimenti

1. Garantire percorsi personalizzati e integrati di presa in carico in tutte le fasi di vita e di evoluzione della sclerosi multipla.
2. Avere la rete dei Centri clinici di riferimento per la SM riconosciuta dalle Istituzioni e strutturata per assicurare adeguati standard assistenziali
3. Garantire l'accesso tempestivo e uniforme ai farmaci, sia innovativi sia sintomatici, per il trattamento della sclerosi multipla
4. Assicurare percorsi di riabilitazione e abilitazione personalizzati e l'accesso agli ausili
5. Garantire valutazioni e accertamenti dell'invalidità, handicap e disabilità adeguati e tempestivi
6. Rendere effettivo il diritto al lavoro per le persone con sclerosi multipla
7. Sviluppare l'eccellenza della ricerca sulla SM e trasformarla in salute e qualità di vita per la persona con SM
8. Costruire un sistema di monitoraggio in grado di misurare l'impatto dei programmi e degli interventi per la sclerosi multipla
9. Garantire un'informazione completa e di qualità alle persone coinvolte nella SM e promuovere la conoscenza della realtà della sclerosi multipla
10. Potenziare l'inclusione sociale, *l'empowerment*, la centralità della persona con SM e contrastare la discriminazione a ogni livello

BOX 2 - CARTA DEI DIRITTI DELLE PERSONE CON SM

Diritto alla Salute

Tutte le persone con SM hanno diritto a cure adeguate in ogni fase della malattia e ad essere sempre al centro delle scelte di salute che le riguardano: a una diagnosi tempestiva, alla terapia personalizzata con i farmaci innovativi specifici, al sostegno psicologico, alla riabilitazione, alle terapie sintomatiche, al supporto sociale, con un approccio interdisciplinare e risposte integrate socio-sanitarie

Diritto alla Ricerca

Tutte le persone con SM hanno diritto a una ricerca scientifica rigorosa, innovativa e di eccellenza, orientata a scoprire le cause, comprendere i meccanismi di progressione e le potenzialità di riparazione del danno, individuare e valutare i possibili trattamenti specifici, con ricadute concrete per una vita di qualità in ogni fase della malattia

Diritto all'Autodeterminazione

Tutte le persone con SM hanno diritto di scegliere liberamente e autonomamente per realizzare il proprio progetto di vita, con garanzia di pari opportunità e eguaglianza sostanziale, sostenute nel diritto alla vita indipendente anche in caso di più gravi limitazioni determinate dalla malattia

Diritto all'Inclusione

Tutte le persone con SM hanno diritto alla piena inclusione in ogni momento e luogo e in condizioni di effettiva equità, superando ogni forma di discriminazione e rimuovendo ogni ostacolo che sia di impedimento, con particolare attenzione alle condizioni di donna con SM, di gravita`della malattia, di famiglia coinvolta nella SM

Diritto al Lavoro

Tutte le persone con SM hanno il diritto e il dovere di essere parte attiva della società, con pieno accesso al mondo del lavoro sin da giovani e con il mantenimento dell'occupazione anche al variare delle condizioni determinate dall'evoluzione discontinua della malattia

Diritto all'Informazione

Tutte le persone coinvolte dalla SM hanno diritto in ogni fase di vita e di malattia ad una informazione corretta, chiara, completa e tempestiva sulla sclerosi multipla nel suo complesso, sulle scelte di cura, sulla qualità delle risposte, sui propri diritti e opportunità, per esercitare con consapevolezza il diritto all'autodeterminazione

Diritto alla Partecipazione Attiva

Tutte le persone con SM hanno il diritto ed il dovere di partecipare ai processi decisionali inerenti le politiche e i programmi che le riguardano, sia come singoli che nelle formazioni sociali dove trovano voce ed espressione i bisogni individuali e le aspirazioni collettive

e socio-assistenziali che ponga al centro di ogni strategia di intervento non "il paziente", ma "la persona" con SM. Ne consegue tra l'altro – come sostenuto da AISM/FISM e ben espresso nella citata Carta dei Diritti – che la persona con SM ha il diritto/dovere:

- di indicare, prima di tutti gli *stakeholders*, le priorità della ricerca scientifica: attualmente, come emerge anche dal "Barometro 2017", appare urgente per chi ogni giorno convive con la malattia non tanto la messa a punto di più efficaci terapie sintomatiche, quanto piuttosto la scoperta di cure adeguate per le forme progressive – su questo obiettivo è focalizzata l'azione della International Progressive MS Alliance;
- di partecipare ai tavoli decisionali che decidono su sicurezza, efficacia e reale innovatività di un farmaco;
- di valutare direttamente l'efficacia reale *(effectiveness)* e non solo clinica *(efficacy)* di un farmaco, valorizzando adeguatamente i *patient-reported outcomes* (PRO) rispetto alle misure di esito "tradizionali" degli studi clinici controllati;
- di reclamare una più efficace sinergia di intenti e di operatività "a tutto campo" tra pubblico e privato, tra Istituzioni, Aziende farmaceutiche e Associazioni di pazienti, così da centrare in tempi ragionevoli i punti elencati nella citata Agenda 2020 – in quest'ottica l'AISM/FISM: auspica e monitorizza l'implementazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA)*; ha ufficialmente richiesto che anche la sclerosi multipla venga compresa tra le patologie indicate nel Piano Nazionale della Cronicità,

** Nel 2104 l'AISM ha redatto un documento specifico – "Verso un percorso di presa in carico integrata della SM. Linee guida per la redazione di PDTA per le persone con sclerosi multipla" (disponibile online) – che è uno strumento indispensabile per una revisione critica e il "ridisegno" di PDTA regionali e aziendali, che siano omogenei e coerenti in tutto il territorio nazionale e soprattutto "centrati" sulla persona nelle varie fasi della malattia. Se ne consiglia la lettura, ricordando che al momento soltanto sette Regioni hanno formalmente adottato un PDTA (vedi anche il capitolo del "Barometro 2017" su "La presa in carico della sclerosi multipla. Dal frazionamento degli interventi ai Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali").*

"concordato" nel settembre 2016 tra Ministero della Salute e Regioni; ha promosso e sostiene, con l'Università di Bari, il Progetto Registro Italiano Sclerosi Multipla (vedi la pagina dedicata nel sito AISM), che vede coinvolti la Società Italiana di Neurologia (SIN), i Centri di riferimento e l'Istituto Farmacologico "Mario Negri".

Queste considerazioni "politiche" vanno necessariamente integrate da dati e valutazioni "tecniche". In particolare, è opportuno definire e in qualche modo "quantificare" i bisogni insoddisfatti della persona con SM – partendo ovviamente dalla "fotografia" scattata dal "Barometro 2017" – e discutere sinteticamente del ruolo dei PRO e, più in generale, del coinvolgimento del paziente-persona nella difficile gestione della malattia.

Bisogni insoddisfatti: l'importanza di quelli nascosti o invisibili

Tra la messe di dati presenti nel "Barometro 2017" – frutto di una rinnovata collaborazione tra AISM e CENSIS (Centro Studi Investimenti Sociali)** – si segnalano le risposte a tre domande chiave del questionario telefonico proposto a un campione di oltre 750 persone con SM, distribuito sul territorio nazionale, ovvero quelle:

- sui servizi da potenziare o migliorare (Fig. 1);
- sulle maggiori difficoltà derivanti dalla malattia (Fig. 2);
- sui bisogni per migliorare la vita delle persone con SM (Fig. 3).

In estrema sintesi, emerge significativamente che:

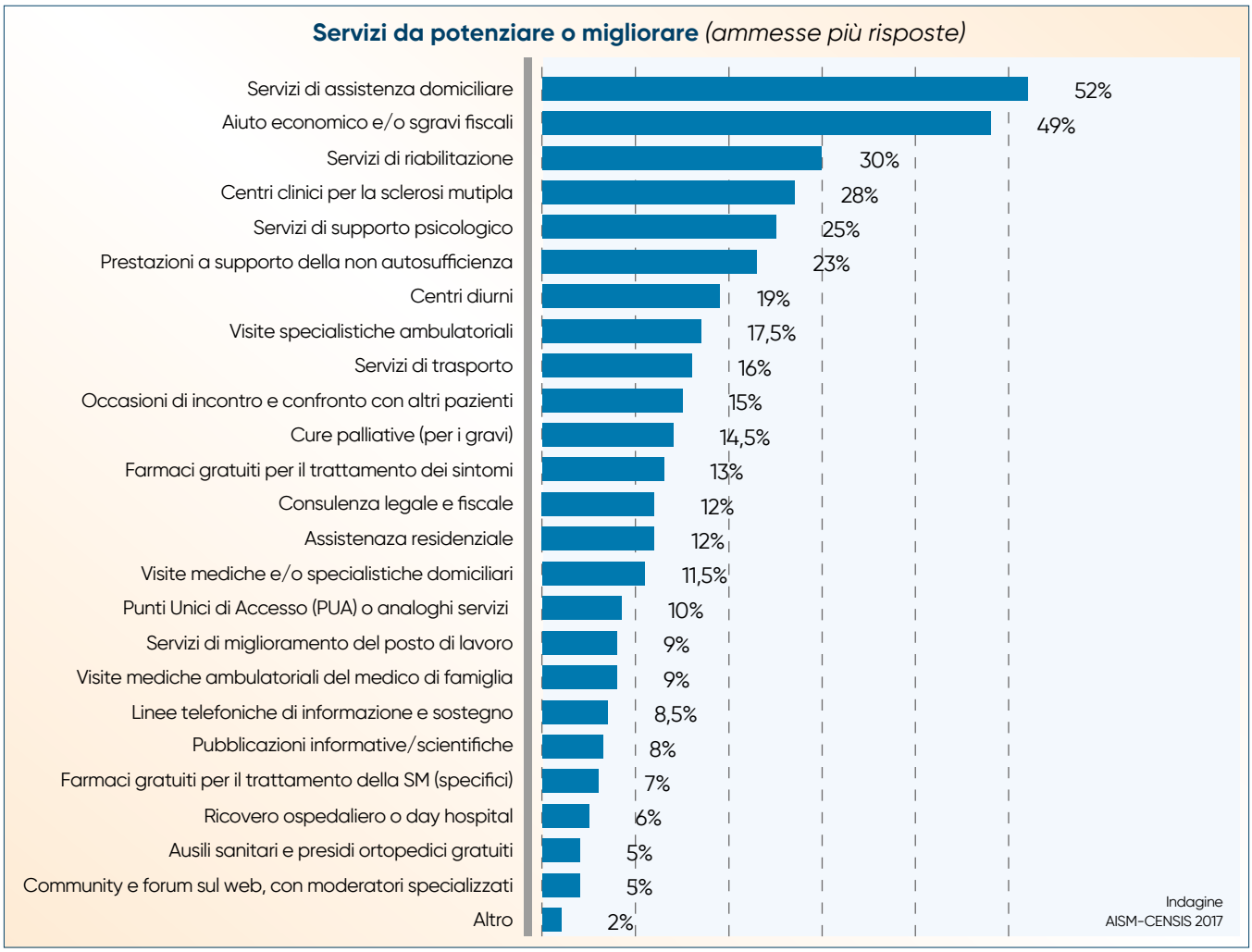

Figura 1. *Indagine AISM-CENSIS (questionario telefonico) sui servizi da potenziare o migliorare secondo le persone affette da sclerosi multipla (percentuali di risposte - da "Barometro della Sclerosi Multipla 2017" dell'AISM, pag. 38).*

*** A dieci anni da un'analoga ricerca, il CENSIS ha indagato anche una sottopopolazione di circa 300 giovani (età > 35 anni) "considerandone le prospettive di vita, i livelli di inclusione e partecipazione sociale, l'accesso all'educazione e al mondo del lavoro, i bisogni e risposte di salute". Nel "Barometro 2017" sono riportate anche le risposte del questionario indirizzato ai Centri clinici e per la prima volta, grazie alla collaborazione dell'INPS, quelli relativi alle prestazioni assistenziali assicurate alle persone con SM.*

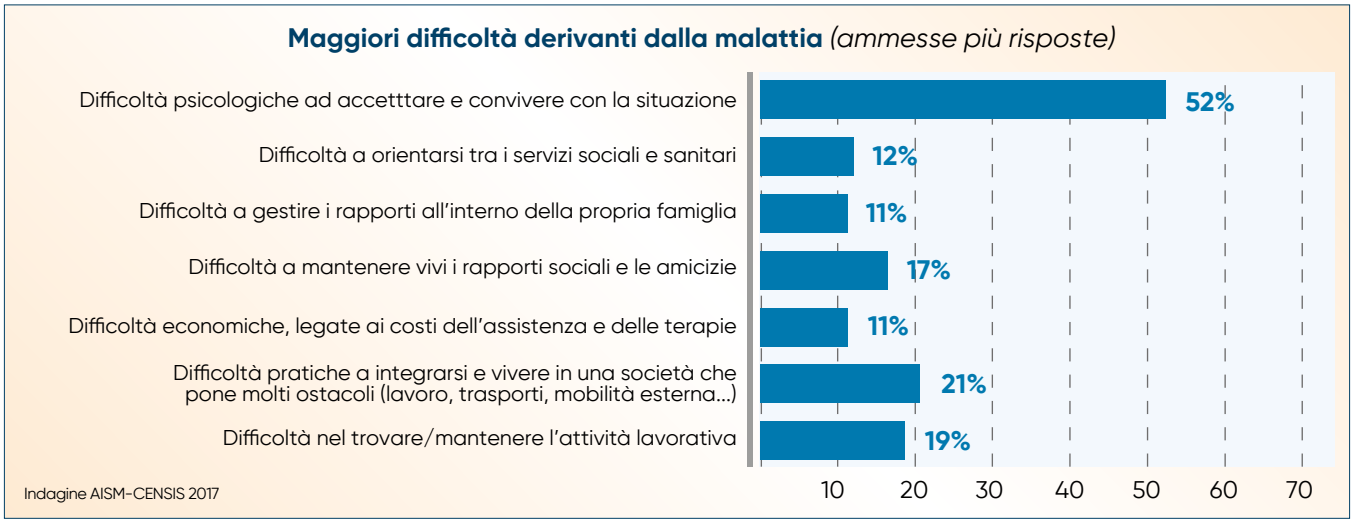

Figura 2. *Indagine AISM-CENSIS (questionario telefonico) sulle maggiori difficoltà derivanti dalla malattia secondo le persone affette da sclerosi multipla (percentuali di risposte - da "Barometro della Sclerosi Multipla 2017" dell'AISM, pag. 97).*

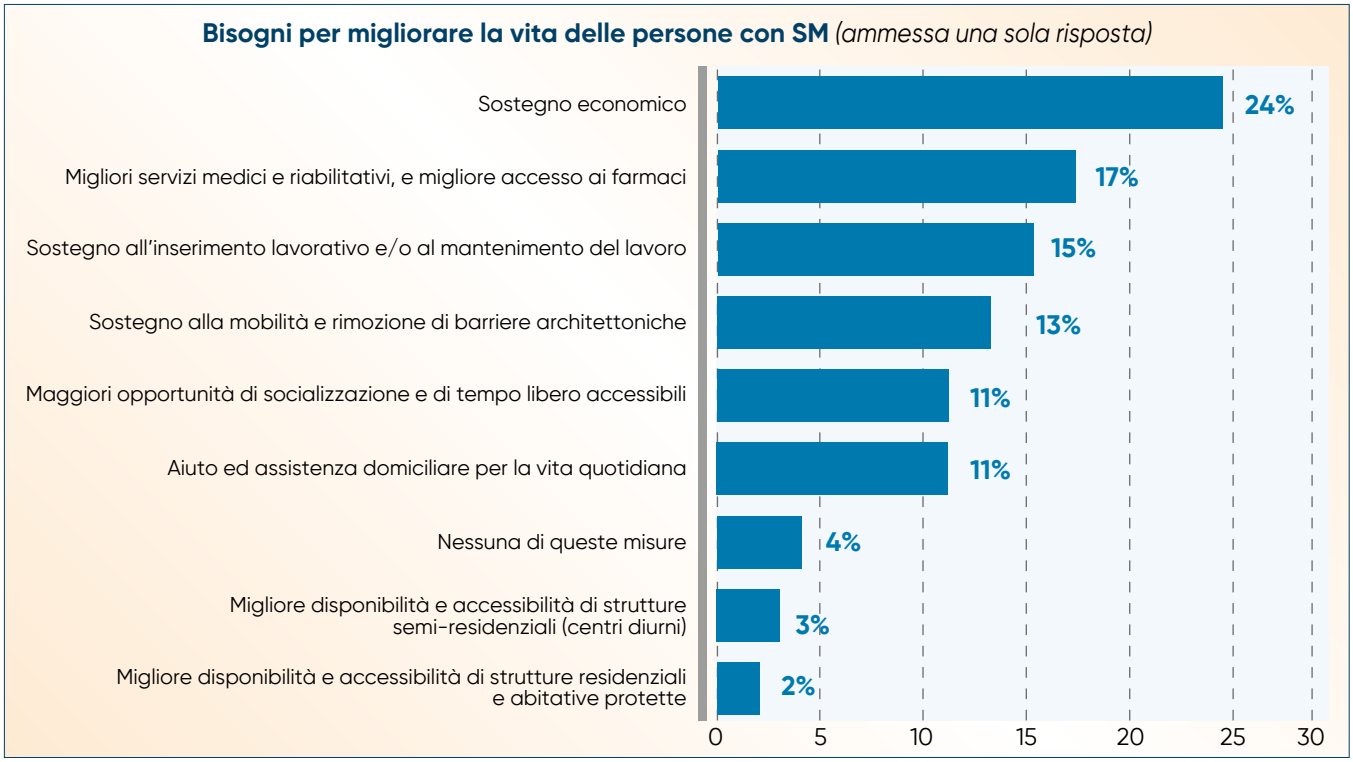

Figura 3. *Indagine AISM-CENSIS (questionario telefonico) sui bisogni per migliorare la loro vita secondo le persone affette da sclerosi multipla (percentuali di risposte - da "Barometro della Sclerosi Multipla 2017" dell'AISM, pag. 98).*

– il 50% delle persone indica come da potenziare o migliorare i servizi di assistenza domiciliare e il supporto economico e il 30% si ritiene insoddisfatta dei servizi di riabilitazione, con un forte divario a sfavore del Centro e del Sud del Paese – in altri termini, si conferma la "consapevolezza collettiva" che la prevenzione/cura della disabilità è la "priorità" per chi è affetto da SM, a prescindere dall'effettiva sussistenza del bisogno personale, e che il costo economico (e sociale) della riabilitazione, e più in generale della gestione della malattia, tende comunque a gravare su malati, familiari e altri *caregivers* informali, in carenza di un'adeguata rete territoriale;
– oltre il 50% degli intervistati indica tra le maggiori difficoltà derivanti dalla malattia quelle "psicologiche ad accettare e convivere con la situazione" e una significativa percentuale (intorno al 20%) lamenta difficoltà "a mantenere vivi i rapporti sociali e le amicizie", "a integrarsi e vivere in una società che pone molti ostacoli", "a trovare/mantenere l'attività lavorativa") – è evidente

la natura non propriamente "clinico-sanitaria" di questi bisogni che spesso restano "nascosti" o comunque non sono adeguatamente valutati negli studi clinici;
– il sostegno economico appare in realtà il bisogno più importante per migliorare la vita delle persone con SM, indicato come tale dal 25% circa degli intervistati.

Prevenzione/gestione della disabilità e assistenza domiciliare, supporto psicologico e inclusione sociale, sostegno economico. Appaiono queste le "richieste" più importanti di chi ogni giorno convive con la malattia. Si tratta di "bisogni" che, se soddisfatti, possono avere un impatto straordinario sulla qualità di vita e che sono in effetti richiamati sia nei "Diritti" e "nell'Agenda" dell'AISM che nei "Seven principles to improve quality of life", recentemente aggiornati dalla MS International Federation e anch'essi basati sull'esperienza, le riflessioni e il vissuto *(insights)* delle persone con SM (Box 3).

I princípi sono una *call to action* per tutti e nello stesso tempo ribadiscono la necessità di un approccio olistico alle persone con SM, con particolare attenzione alla loro qualità di vita, su cui impattano diversi fattori (Fig. 4). La gestione della malattia si conferma estremamente complessa, considerando che le esigenze di salute fisica e mentale variano nel tempo, da individuo a individuo e, persino, da luogo a luogo. Fondamentale, oltre all'*engagement/empowerment* della persona con SM[1], è la prospettiva di approccio multidisciplinare come sottolineato, tra gli altri, dal Barts and The London Neuroimmunology Group, coordinato da Gavin Giovannoni. Questi ha proposto, e periodicamente aggiorna nel *blog* del gruppo (BartsMS Blog), un'originale mappa, ispirata a quel-

BOX 3 - SETTE PRINCIPI PER MIGLIORARE LA QUALITÁ DI VITA DELLE PERSONE AFFETTE DA SCLEROSI MULTIPLA
(elencati senza priorità, ovvero di pari importanza)

1. Centralità del ruolo delle persone che convivono con la SM in ogni decisione riguardante la loro vita, in modo autonomo e consapevole
2. Accesso alle cure, ai trattamenti e alle terapie efficaci rispetto alle esigenze di salute fisica e mentale che possono variare nel tempo
3. Supporto per la rete di familiari, amici e *caregivers* informali della persona con SM
4. Opportunità di lavoro, volontariato, istruzione e tempo libero accessibili e flessibili
5. Accessibilità agli spazi pubblici e privati, alle tecnologie e ai trasporti
6. Risorse economiche per affrontare le esigenze e i costi sostenuti da coloro che vivono con la SM
7. Azioni, politiche e prassi volte alla promozione dell'uguaglianza e contro lo stigma e la discriminazione

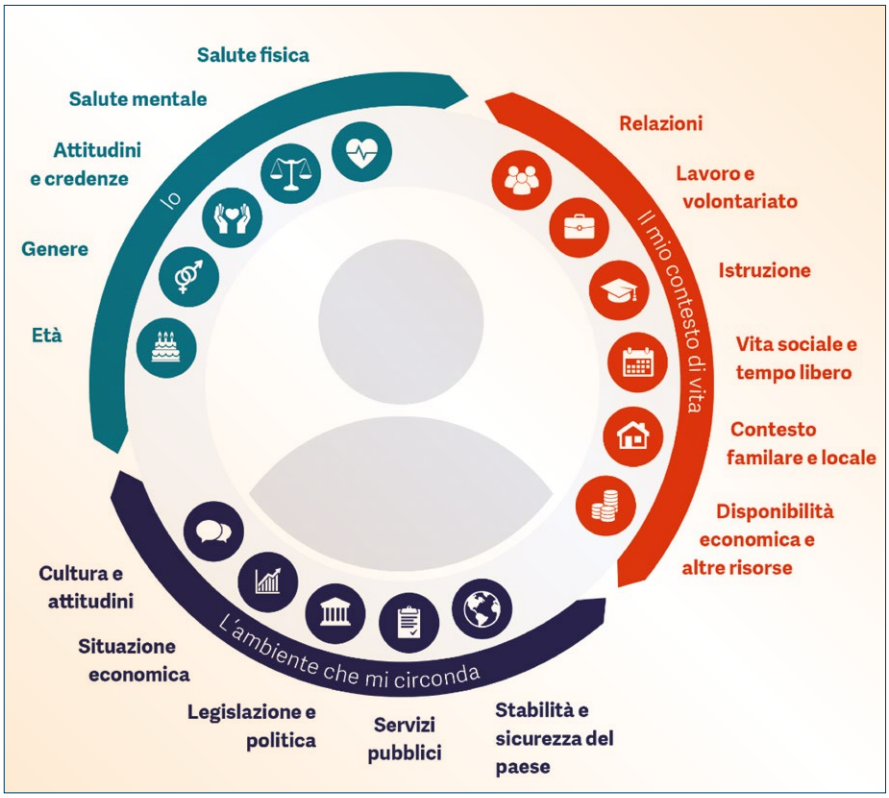

Figura 4. *Complessità dei fattori che impattano sulla qualità di vita della persona (da "Sette principi per migliorare la qualità della vita con SM" della MS International Federation; disponibile online).*

la della metropolitana di Londra, che ben esprime graficamente la complessa e "dinamica" rete gestionale della malattia (Fig. 5); l'idea dell'Autore è di rendere in futuro la mappa interattiva e navigabile dalla persona malata con semplici *click* che aprono *popup* di informazioni e consigli.

Ai fini pratici, vale la pena tornare brevemente su alcuni dei bisogni insoddisfatti della persona con SM e sulle strategie proposte per soddisfarli, con riferimento alla letteratura disponibile. In una *review* recente[2], pur con l'ovvia premessa che la priorità assoluta resta quella di trovare la cura della malattia, si sottolinea come gli *unmet needs* – definiti considerando, anche e soprattutto, le "richieste" della persona malata e dei *caregivers* - siano variati negli ultimi anni, con la conseguente necessità di modificare le strategie gestionali. In sintesi:

– la comunità scientifica sta di fatto modificando l'approccio alla malattia: dalla focalizzazione specifica su prevenzione/riduzione delle recidive e sul controllo più efficace dei sintomi della forma recidivante-remittente alla "minimizzazione" della disabilità correlata e, soprattutto, alla prevenzione e alla gestione ottimale delle forme progressive;
– tra i bisogni insoddisfatti appaiono particolarmente importanti per la persona-paziente quelli psicologici e, più in generale, quelli a maggior impatto sulla qualità di vita (vedi il paragrafo ***Caregiver* informale: il "paziente nascosto, invisibile"**);
– in uno scenario terapeutico in continua evoluzione, clinici e autorità regolatorie e politiche debbono necessariamente interrogarsi sulla reale efficacia dei farmaci disponibili e sull'effettivo carattere innovativo dei nuovi, coinvolgendo nella valutazione le persone affette dalla malattia;
– occorre intensificare la ricerca su biomarcatori, genetica/epigenetica della SM e su tutti i potenziali fattori che possano concorrere ad un'ottimale personalizzazione della presa in carico della persona-paziente e alla individuazione di predittori affidabili di progressione della malattia.

Relativamente agli aspetti psicologici, si è già evidenziato, riportando i dati del "Barometro 2017", come essi assumano un significato di rilievo assoluto per la persona con SM.

In particolare, tre appaiono le fasi di maggiore vulnerabilità:

a) ***il primo anno dopo la diagnosi*** – uno studio del "San Raffaele" di Milano[3] ha evidenziato:
- la comparsa di una sintomatologia depressiva nel 40% circa della coorte esaminata, depressione solo parzialmente correlata alla disabilità, peraltro di regola non marcata all'esordio della malattia;
- una strategia di evitamento *(avoidance)* in quasi il 70% dei soggetti, con associata la percezione di una qualità di vita peggiorata "oltre" l'effettivo impatto clinico della malattia;
- una potenziale correlazione dell'atteggiamento psicologico "negativo" con una ridotta aderenza alla terapia e, più in generale, all'*engagement* nel processo decisionale;

b) ***le scelte terapeutiche con la valutazione del rapporto rischio/beneficio*** – una *review* sistematica di psicologi del Regno Unito[4] conferma che:
- l'informazione sui farmaci modificanti il decorso della malattia (DMDs, *disease-modifying drugs*) non è di regola adeguatamente compresa;
- in generale, la persona malata tende a sottostimare i rischi del

1. PRISMS Study Group. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504. **2.** PRISMS Study Group. *Neurology*. 2001;56(12):1628-1636. **3.** Kappos L, et al. *Neurology*. 2006;67(6):944-953. **4.** Kappos L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;0:1–6. **5.** Schwid S, et al. *Clin Ther*. 2007;29(9):2031-2048. **6.** Rebif®. EU summary of product characteristics. July 2016. **7.** SPECTRIMS Study Group. *Neurology*. 2001;56:1496–1504. **8.** Veugelers P, et al. *Mult Scler*. 2009;15(11);1286-1294.

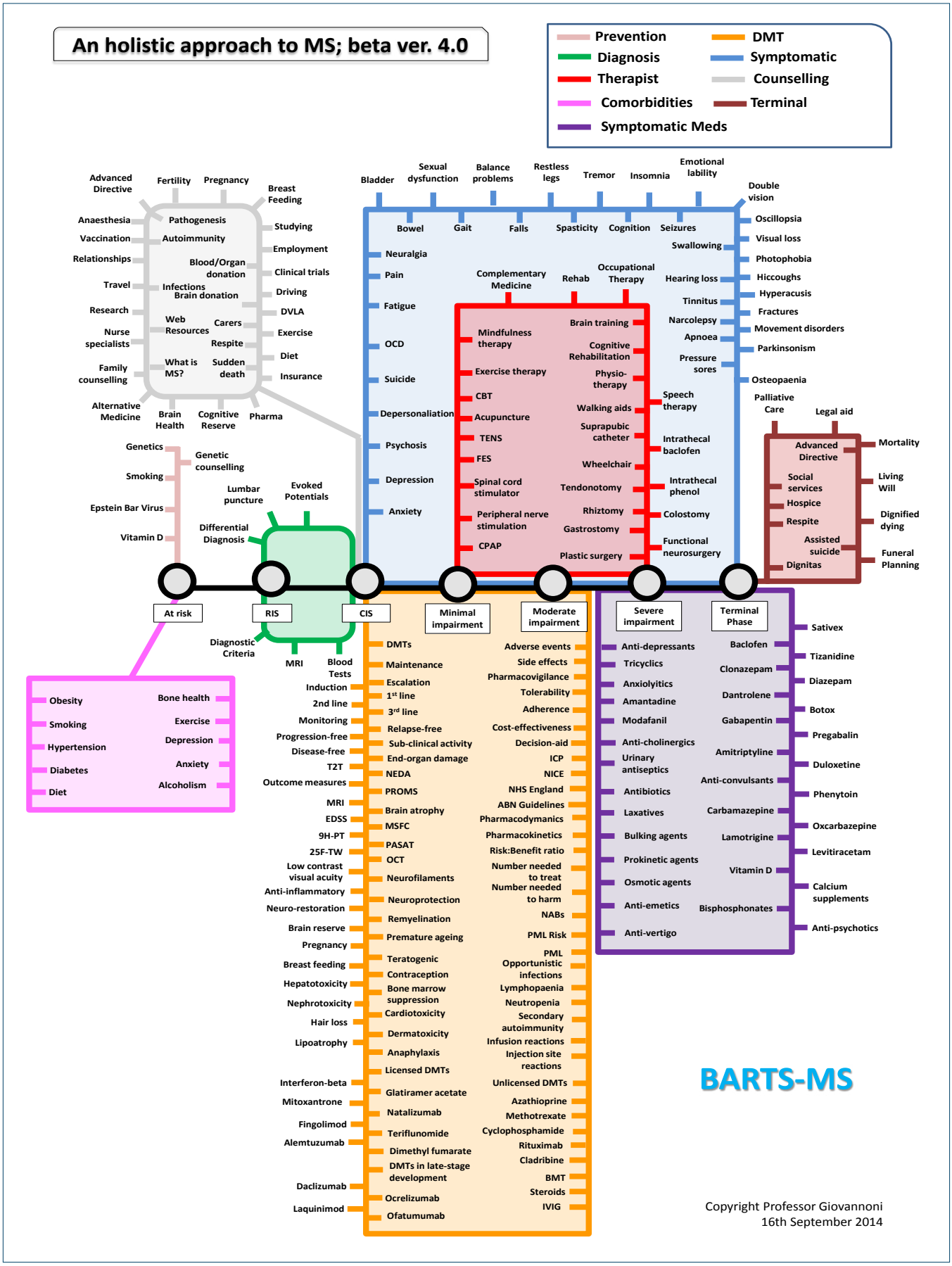

Figura 5. *Mappa dell'approccio olistico alla sclerosi multipla di Gavin Giovannoni del Barts and The London Neuroimmunology Group (disponibile online nel blog del Gruppo).*

trattamento e a sovrastimarne i benefici;
- la preferenza tendenziale è infatti per i farmaci che, ancorché gravati da rischi maggiori, appaiono potenzialmente in grado di garantire un significativo miglioramento dei sintomi, un rallentamento della progressione della malattia o la riduzione delle recidive;

c) ***la transizione alla forma secondariamente progressiva di SM*** (SM-SP) – sono interessanti, anche se ottenuti su un campione limitato, i risultati di un altro studio inglese[5] che, sulla base di un questionario *ad hoc* somministrato a pazienti e curanti, confermano:
- un ritardo nella "riclassificazione" della malattia (in media 3 anni) dovuto a vari fattori: l'incertezza della persona malata sui cambiamenti clinici, spesso minimi e "fluttuanti", indicativi della progressione, con associate strategie di evitamento, fino al punto di negare di essere mai stato consapevole della possibilità di un'evoluzione sfavorevole; l'incertezza anche del curante che, di fatto sprovvisto allo stato attuale di criteri obiettivi (*imaging*, biomarcatori) di accertamento della transizione, può porre una diagnosi soltanto retrospettiva, nella consapevolezza dell'intrinseca imprevedibilità della SM e, non di rado, con la preoccupazione di proteggere il suo assistito dallo *shock* di una diagnosi peggiorativa, soprattutto se non sicura;
- dopo la "riclassificazione" la maggioranza dei pazienti riferisce una sensazione di abbandono da parte del curante - significativa a riguardo la risposta di una persona con neodiagnosi di SM-SP raccolta in un altro studio del 2015 pubblicato su *Lancet Neurology*[6]: "Aver saputo di avere una forma di SM cronicamente progressiva per cui non esistono terapie efficaci, mi ha fatto sentire come se i medici mi stessero dicendo: vai a casa e fai del tuo meglio, perché qui non abbiamo niente da offrirti";
- un'informazione e un supporto "empatico" non sempre adeguati in una fase critica di profondo stress per la persona malata; si consideri, inoltre, il giustificato senso di "impotenza terapeutica" del curante di fronte alla progressione della malattia.

La transizione alla forma progressiva di SM impone un breve approfondimento. Come sottolineato anche dai ricercatori inglesi, il primo obiettivo deve essere quello di mantenere l'*engagement* della persona, ovvero promuoverne la resilienza, sostenendola emotivamente ed informandola sulle strategie di *coping* e gli accorgimenti pratici per affrontare la progressiva disabilità. Obiettivo oltremodo impegnativo, una vera e propria sfida per il neurologo e gli altri professionisti della salute, per i quali appare di fondamentale importanza acquisire competenze comunicative mirate a elicitare le opinioni, le preoccupazioni, le preferenze o, se si vuole, i "nuovi bisogni" delle persone che hanno appena ricevuto una diagnosi di sclerosi multipla secondariamente progressiva (SM-SP). Per queste persone, la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" di Milano coordina, con il supporto finanziario della FISM e la partecipazione di altri due Centri universitari italiani (Chieti-Pescara e Bari), il progetto *Managing the transition* (ManTra) mirato a migliorare le conoscenze sui bisogni delle persone che affrontano la transizione a SM-SP e a definire un intervento/risorsa *(user-led resource)* che li aiuti ad (auto)gestire questa delicata fase del loro percorso di vita. In sintesi, il protocollo del *ManTra*[7] prevede, in varie fasi concomitanti o successive: una revisione della letteratura; un questionario semistrutturato somministrato ad almeno 15 soggetti con diagnosi recente di SM-SP per identificarne i bisogni; tre meeting/gruppi di discussione rivolti, rispettivamente, ai familiari, ai neurologi e agli altri operatori sanitari impegnati nella gestione della SM-SP; un'indagine online, con coinvolgimento di tutti i Centri nazionali, che confermi su una platea più ampia e indipendente (almeno 200 soggetti) i bisogni emersi dal questionario e dai meeting; un comitato di esperti che identifichi un set di possibili interventi/risorse che soddisfino i bisogni emersi; un meeting finale di consenso con la partecipazione di tutti gli *stakeholders* per scegliere la *user-led* resource ritenuta più adeguata; un ulteriore *panel* di esperti per la caratterizzazione finale della risorsa, l'identificazione delle misure di efficacia e l'individuazione del "comparatore" più appropriato. Un cenno meritano i modelli teorici che hanno ispirato e guideranno le varie fasi del progetto:

a) l'approccio biopsicosociale alla disabilità, definita come il risultato dell'interazione tra l'individuo, con la sua specifica condizione di salute, e il suo ambiente: in altri termini, se non si può ridurre il *deficit*, si deve agire sui fattori ambientali che possono ridurne l'impatto sulla qualità di vita;

b) la teoria dell'*empowerment* personale, con l'obiettivo di migliorare la capacità di utilizzare le proprie risorse interne e quelle ambientali, sempre nell'ottica di una migliore qualità di vita.

Oltre a quelli psicologici, molti altri aspetti possono avere un impatto notevole sulla qualità di vita dei pazienti con SM. Si tratta, in pratica, dei vari segni/sintomi associati alla malattia, quali la disfunzione cognitiva e il *deficit* mnesico, la *fatigue*, i disturbi del sonno, i disturbi vescicali, intestinali e sessuali, il dolore, l'osteopenia/osteoporosi (Tab. 1), ma anche l'isolamento sociale, le problematiche familiari, le difficoltà lavorative, ecc., tutti di regola non adeguatamente valutati negli studi clinici controllati. Da notare, inoltre, che anche nella pratica clinica quotidiana questi disturbi/"disfunzioni" possono essere sottostimati, spesso perché la persona malata tende a non riferirli per vergogna, per non "infastidire" i familiari o perché non li ritiene correlati alla SM. Per questo sono stati nell'insieme definiti come "fattori nascosti" o anche "disabilità nascoste".

È opinione sempre più diffusa che essi non possano assolutamente essere ignorati nell'approccio multidimensionale individualizzato alla persona con SM e neanche nel disegno delle varie tipologie di *trials* interventistici. Si segnalano a riguardo:

- un'interessante analisi del *ParadigMS group*[8], un'associazione indipendente e no-profit di esperti internazionali, la cui *mission* dichiarata è di migliorare la gestione della malattia "traslando" lo stato dell'arte della ricerca scientifica in interventi pratici di informazione/educazione a livello territoriale;
- la *review* di autorevoli esperti internazionali[9] – tra cui il già citato Giovannoni – che sottolinea l'impatto delle "disabilità nascoste" anche sui *caregivers*.

In sintesi, i due studi concludono che:

- i tradizionali *outcomes* di efficacia utilizzati nei *trials* (recidive, disabilità fisica e *imaging* di risonanza magnetica) riflettono soltanto in parte il reale impatto della SM sulla vita quotidiana della persona;
- la qualità di vita è un *outcome* di importanza assoluta per la persona malata e dovrebbe essere inserito come primario negli studi controllati, nell'ambito più generale dei *Patient-Reported Outcomes* (PRO).

Del tutto recentemente sono stati segnalati altri importanti PRO, quali:

- i disturbi dell'andatura e il disequilibrio che, insieme con dolore e *fatigue*, sono stati da alcuni compresi nella cosiddetta disabilità invisibile, il cui impatto sul senso di benessere sarebbe più marcato della stessa disabilità fisica nella forma recidivante-remittente della malattia (SM-RR)[10];
- il *deficit* di cognizione sociale (o intelligenza sociale), sinteticamente definito come l'insieme di quei processi mentali/psico-emozionali che consentono agli individui di una stessa specie di interagire tra loro, di relazionarsi attraverso gesti, espressioni facciali, vocalizzazioni, inferenze mentali, empatia, di formulare giudizi morali[11] – il *deficit* può essere presente anche in stadi precoci della malattia ed è da alcuni

DISABILITÀ	STADIO DELLA MALATTIA IN CUI LA DISABILITÀ È OSSERVATA	PREVALENZA STIMATA (%)
Disfunzione cognitiva	Tutti gli stadi	40 - 65
Depressione	Tutti gli stadi	50
Ansia	Frequente all'esordio di una recidiva	36
Sindrome pseudobulbare	Di regola in stadi avanzati (SM-PP, SM-SP)	10
Fatigue	Tutti gli stadi, sintomo precoce	80
Disturbi del sonno	Tutti gli stadi, senza incidenza preferenziale	30
Disturbi vescicali	Gravità spesso con il grado di coinvolgimento del midollo spinale e quindi con il livello generale di disabilità	75
Disturbi sessuali	Tutti gli stadi. Nessuna correlazione con disturbi intestinali, durata della malattia, decorso della malattia e numero di recidive nell'ultimo anno	40-90
Disturbi intestinali	Incidenza non correlata alla durata della malattia	54
Dolore	Correlata ad età, EDSS, durata della malattia e suo decorso	55-86
Osteopenia/osteoporosi	Correlata a livello generale di disabilità	27

Legenda: SM-PP, sclerosi multipla primariamente progressiva; SM-SP, sclerosi multipla secondariamente progressiva; EDSS, *Expanded Disability Status Scale*

Tabella 1. *Disabilità "nascoste" più frequenti nella sclerosi multipla (modificata da Giovannoni G, et al., European Neurological Review, 2013).*

considerato una "firma svelata" della SM, possibile espressione di una disconnessione neuronale multipla, che potrebbe essere la causa anche di altri sintomi, in particolare della *fatigue*[12].

Infine, vale la pena citare la testimonianza di una donna, Judy Lynn, che convive con la SM da 13 anni e che, nella sua rubrica sul sito Multiple Sclerosis News Today, ha recentemente elencato una serie di "costi nascosti", non soltanto economici, correlati soprattutto a *fatigue* e "nebbia cognitiva", sintomi che paragona a Bonny e Clyde perché "spesso lavorano insieme".

Tra gli altri si segnalano: i costi per datore di lavoro, colleghi e clienti quando si assenta per la malattia; i costi "emotivi" di familiari e amici quando è costretta a rinunciare a un evento programmato; i costi per la consegna a domicilio quando è troppo stanca per cucinare o fare la spesa; i costi di un parcheggio molto caro ma più vicino alla destinazione; i costi extra per multe dimenticate o ritardati pagamenti. Sono situazioni comuni per le persone con SM e che fanno riflettere. Nel suo breve profilo *online* cita anche Eraclito ("L'unica costante della vita è il cambiamento"), riferendosi alla varietà dei sintomi della SM, ma soprattutto "all'arcobaleno di adattamenti creativi, meccanismi di *coping* e rimedi disponibili per i pazienti con SM e che vanno provati".

Patient-Reported Outcomes (PRO): un'implementazione non differibile

La testimonianza di Judy Lynn – e le altre innumerevoli in Rete – è di fatto una richiesta pressante a dare ascolto alle persone affette dalla malattia e, in definitiva, a considerare i PRO come un *outcome* primario in tutti gli studi clinici. La loro importanza è fondamentale per un moderno approccio *patient-centered* alla gestione della malattia nella *real life*. D'altra parte su di essi hanno richiamato l'attenzione di ricercatori e industria farmaceutica sia la *Food and Drug Administration statunitense* (FDA) che l'*European Medicines Agency* (EMA). Già nel 2009 la FDA ha pubblicato una specifica *Guidance for Industry* sull'utilizzo dei PRO nello sviluppo di prodotti medicali a supporto delle affermazioni riportate nell'etichettatura e nel foglietto illustrativo[13]. Secondo l'Autorità Regolatoria statunitense i PRO - sinteticamente definiti come "qualunque giudizio *(report)* sullo stato di salute del paziente da lui direttamente riferito, senza alcuna interpretazione della risposta da parte del medico o di chiunque altro" – sono dati utilizzabili per misurare il beneficio e i rischi di un trattamento nei *trials* clinici.

Recentemente l'EMA si è spinta - per così dire - oltre, pubblicando i risultati positivi di un progetto pilota che prevedeva la partecipazione diretta di pazienti (almeno due) alle riunioni del suo Comitato per i Medicinali per Uso umano (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) per discutere e valutare sei farmaci per varie patologie: nell'ottobre 2015 si è discusso su un DMD per la sclerosi multipla (dimetilfumarato).

Estremamente positivo il *feedback* dei pazienti, che si sono sentiti ascoltati e coinvolti, potendo anche porre domande al rappresentante del produttore, pur non partecipando alla votazione finale. Gli esperti dell'EMA sottolineano che l'innovativa procedura di valutazione incrementa la trasparenza e la fiducia nel lavoro dell'Agenzia e, soprattutto, che hanno potuto verificare l'importanza e la concreta utilità delle opinioni dei pazienti durante la presentazione e nella discussione sui benefici e i rischi del farmaco in esame[14]. La proposta è di continuare su questa strada, consultando con regolarità i pazienti anche in teleconferenza. Per l'EMA la nuova procedura è una "pietra miliare" per un concreto *engagement* del paziente nel *lifecycle* del farmaco. Per molti si tratta in effetti dell'inizio di un importante cambiamento paradigmatico: il paziente non deve essere più un "passeggero" ma può e deve avere un ruolo di copilota[15].

In sintesi, i PRO sono una necessaria integrazione degli outcomes tradizionali, perché, come riportato nella citata *Guidance for Industry* della FDA:

- alcuni effetti di un trattamento - ad esempio, la risposta agli antidolorifici - possono essere percepiti soltanto dal paziente, in assenza di valutazioni "metriche" oggettive pienamente attendibili;
- quella del paziente è una prospettiva unica per determinare la reale efficacia *(effectiveness)* di un intervento terapeutico; in altri termini, il miglioramento delle misure cliniche di una condizione patologica non necessariamente correla con un miglioramento dell'efficienza funzionale del paziente o, semplicemente, di come si sente;
- un questionario auto-somministrato, ovvero completato dal paziente senza l'intervento del ricercatore, è spesso preferibile a un'intervista del medico che interpreta le risposte e annota i punteggi secondo la sua valutazione soggettiva (con variabilità intra- e inter-osservatore); da notare comunque che anche i PRO possono essere inficiati da una variabilità inter-paziente se il questionario non è ben compreso dal paziente e/o non è da lui direttamente completato.

Infine, al fine di "misurare l'impatto reale della ricerca sulla vita e il benessere delle persone, nonché il ritorno delle risorse investite" appare di estremo interesse l'iniziativa, avviata nel 2016, da AISM e dalla sua Fondazione. Il progetto – dettagliato nel "Barometro 2017" - è di costruire un modello multidimensionale di Impatto Collettivo della Ricerca (Fig. 6) basato su nuove metriche, ovvero su "indicatori che misurano la qualità della ricerca finanziata (eccellenza), la sua dimensione economica e finanziaria (efficienza) e quella legata a tutti gli attori del sistema (dimensione sociale) alla luce delle priorità della ricerca stabilite dalla comunità SM (dimensione di missione - Agenda della Sclerosi Multipla 2020)".

L'implementazione dei PRO negli studi clinici e, soprattutto, nella pratica clinica non è facile. Occorre definire cosa valutare, come farlo e con che frequenza, oltre che verificare la disponibilità (di costi, di spazi e di tempo) di pazienti e operatori sanitari. Si tenga comunque conto che:

- il significato concreto di *effectiveness* di un intervento terapeutico nella SM va progressivamente modificandosi: da prevenzione delle recidive e rallentamento della progressione (approccio reattivo) a remissione della malattia con riparazione delle lesioni e neuroprotezione (approccio proattivo);
- la disabilità nella SM deve essere intesa in senso più ampio: "fisica", "psicologica" e "sociale";
- i PRO, inoltre, variano con l'evoluzione della malattia e l'aggravarsi della disabilità fisica, prevalendo nel tempo i bisogni socio-assistenziali ("non sanitari" - SM progressiva, con prevalente necessità di supporto psico-sociale per la gestione della quotidianità, oltre che di farmaci sintomatici) su quelli più propriamente clinico-sanitari ("sanitari diretti" - SM all'esordio, remittente-intermittente, con necessità di farmaci modificanti il decorso della malattia e di eventuali ospedalizzazioni per recidiva).

Caregiver informale: il "paziente nascosto, invisibile"

Nelle periodiche indagini osservazionali FISM/CENSIS[16,17], molti dei *caregivers* partecipanti hanno riferito di sentirsi dei "pazienti nascosti/invisibili". Il loro *burden*, ossia il peso percepito della presa in carico *(caregiving)*, è in effetti non adeguatamente considerato e tende ad aumentare con la progressione della disabilità.

I dati specifici riportati nel "Barometro 2017" sono in tal senso eloquenti:

- l'impatto economico della SM aumenta all'aumentare della gravità della patologia: da circa 18.000,00 euro/anno per gravità "lieve" a 84.000,00 euro per gravità "severa" di malattia, con un progressivo proporzionale incremento dei costi non sanitari – si consideri che entro 15 anni dall'esordio della malattia, nel 50% dei soggetti con SM-RR si verifica la transizione a SM-SP;
- l'assistenza informale incide per oltre il 70% sui costi non sanitari della SM (Fig. 7) – il calcolo include il tempo libero dedicato dal *caregiver* alla cura della persona con SM, la riduzione *(part-time)* o sospensione del lavoro per occuparsi della persona con SM e il numero di giorni di lavoro persi per assistere la persona con SM;
- si stima che ogni persona con SM mediamente necessiti in un anno di

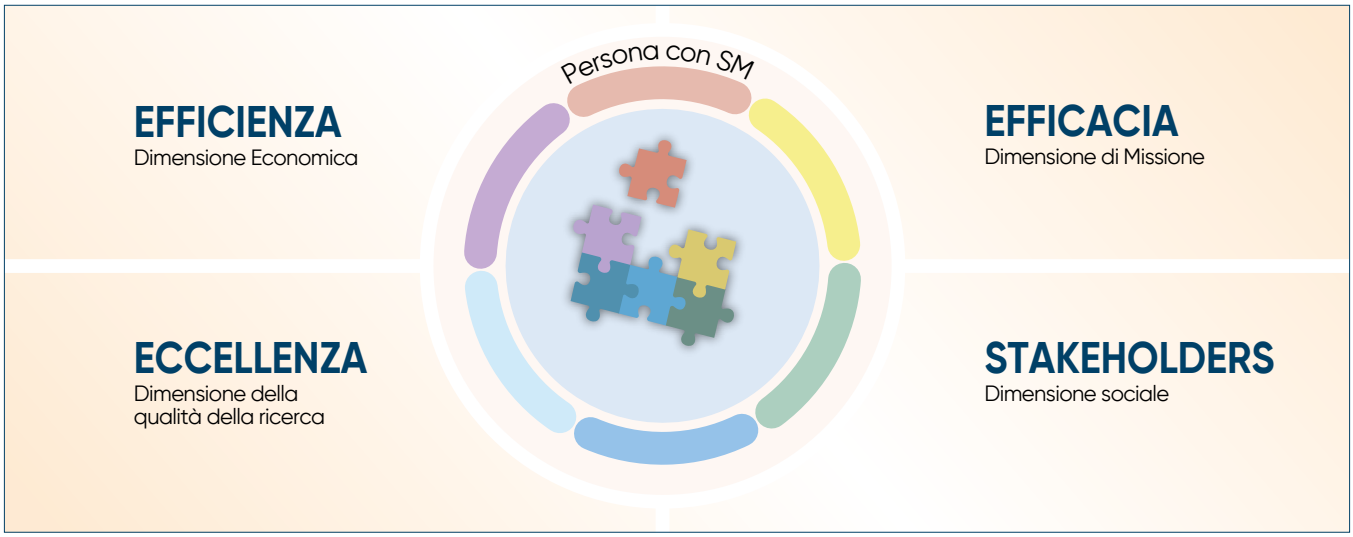

Figura 6. *Impatto collettivo della ricerca sulla persona con SM: modello multidimensionale proposto da AISM-FISM (da "Barometro della Sclerosi Multipla 2017" dell'AISM, pag. 104).*

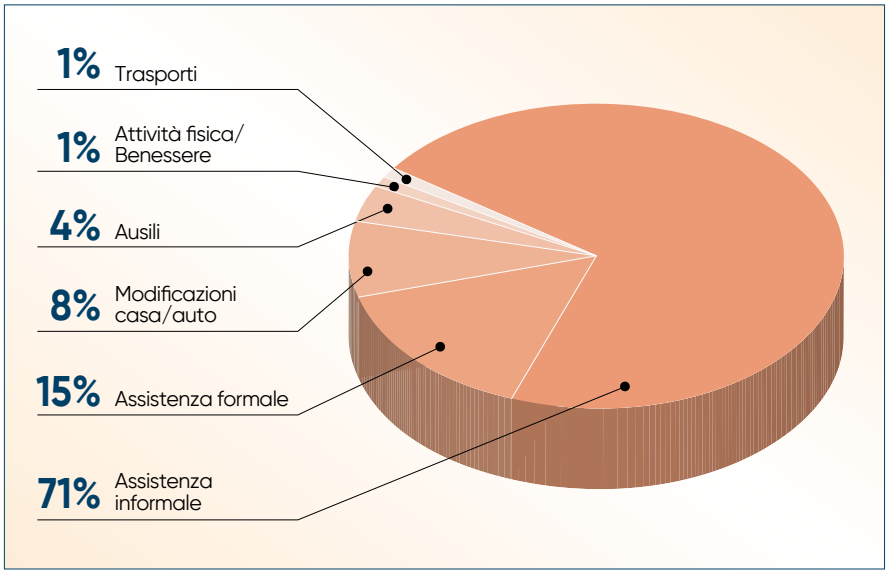

Figura 7. *Costi non sanitari della sclerosi multipla (da "Barometro della Sclerosi Multipla 2017" dell'AISM, pag. 29).*

oltre 1.100 ore di assistenza informale da parte di familiari o amici e che circa il 5% dei familiari sia stato costretto all'abbandono o alla riduzione della sua attività lavorativa;

– la quasi totalità dei *caregivers* (oltre il 95%) dedica mediamente almeno 8 ore al giorno per assistere la persona con SM, soprattutto per attività di assistenza personale, di compagnia o sorveglianza e per uscire di casa e utilizzare i mezzi di trasporto – a tal proposito si ricorda che il 50% e oltre dei partecipanti all'indagine AISM-CENSIS del 2017 chiede di potenziare o migliorare i servizi di assistenza domiciliare e il supporto psicologico.

Nell'insieme si conferma che nel nostro Paese la presa in carico delle persone con SM *(to care)* è ancora fortemente a carico della famiglia, anche perché i servizi offerti di assistenza domiciliare dal sistema socio-sanitario sono ancora limitati o del tutto insufficienti. La disabilità non solo fisica è di fatto – come più volte ribadito in precedenza – il *focus* di un approccio appropriato, multidimensionale e personalizzato, alla SM che tenga conto anche e soprattutto dei "costi intangibili" della malattia, ovvero di quelli attribuibili al peggioramento della qualità della vita dei pazienti, delle famiglie e, più in generale, dei *caregivers* per deterioramento dei rapporti sociali, dolore e sofferenza psicofisica, angoscia e isolamento.

Dati interessanti a riguardo si sono ottenuti dallo studio italiano PeNSAMI *(PalliativE Network for Severely Affected Adults with MS in Italy)* [18,19], un progetto mirato a mettere a punto e verificare l'efficacia di un nuovo modello di cure palliative domiciliari dedicate alle persone con una forma grave di sclerosi multipla.

Allo studio, randomizzato e controllato (*versus* il trattamento domiciliare "tradizionale" normalmente garantito a livello territoriale), hanno partecipato 76 diadi, coppie formate da paziente e *caregiver*, in tre città diverse: Milano, Roma e Catania.

In una prima fase si sono identificati, anche con una revisione della letteratura, 11 significativi bisogni insoddisfatti: cura dei sintomi, igiene personale, attività della vita quotidiana, mobilità; relazionalità, benessere, attività del tempo libero; informazioni, accesso ai servizi, coordinamento tra i servizi chiamati in causa, professionalità qualificate. Si è quindi elaborato il modello di intervento domiciliare, che prevede la presenza di un *team* formato da un infermiere specializzato in cure palliative, un neurologo o fisiatra con esperienza in SM, uno psicologo e un assistente sociale; il team elaborava un piano di trattamento personalizzato, modulato sui bisogni individuali e rivalutato periodicamente. Per minimizzare soprattutto possibili "*bias* di aspettativa", è stata prevista una valutazione "in cieco" delle misure di esito da parte di un esaminatore esterno, associata a una telefonata di un ricercatore dello studio per raccogliere informazioni che non potevano essere riferite all'esaminatore, pena lo svelamento del braccio della diade valutata.

Una metodologia complessa ma scientificamente rigorosa, mai utilizzata prima in studi analoghi. La verifica finale ha evidenziato l'efficacia del modello multidisciplinare nel migliorare, dopo circa 6 mesi, i sintomi di chi è gravemente malato (dolore neuropatico, problemi di deglutizione, di controllo sfinterico, urinari e intestinali, rigidità, tremore, spasticità, tono neuromuscolare degli arti inferiori e problemi di funzionalità degli arti superiori, *fatigue*, difficoltà di comunicazione vocale, mancanza di appetito, disturbi del sonno).

Non si è invece evidenziato un significativo impatto sulla qualità di vita, misurata sul grado di soddisfazione sui 5 bisogni individuati dalla persona malata come più importanti (scala SEI-QoL-DW, *Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life – Direct Weighting*); un risultato "negativo" e per certi aspetti inatteso, forse condizionato anche dai limiti della scala di valutazione, di fatto legata alla spontaneità di chi la uti-

lizza. Aldilà dei risultati, il Progetto PeNSAMI (significativo l'acronimo) ha l'importante merito di aver, per così dire, acceso un faro su un mondo di sofferenza e solitudine, creando i fondamenti scientifici per un approccio "realmente" multidisciplinare, l'unico appropriato per chi affronta, persona malata e *caregiver*, una fase della vita di lunga durata in cui, allo stato attuale, vengono molto spesso a mancare riferimenti e supporti.

Lo studio PeNSAMI ha coinvolto soggetti con malattia in stadio avanzato (EDSS, *Expanded Disability Status Scale* ≥8; confinati a letto per gran parte della giornata). Per questa popolazione, ma anche per le persone con gradi minori di disabilità, la ricerca attuale è mirata a definire strumenti innovativi per migliorare la qualità di vita anche dei *caregivers*.

L'approccio multidisciplinare, imprescindibile per centrare l'obiettivo, può essere efficacemente integrato dalle nuove tecnologie digitali, nell'ambito dell'emergente *eHealth*. Per la Commissione Europea[20] la *eHealth* "comprende tutte le applicazioni dell'ICT (*Information and Communications Technology*, tecnologie dell'informazione e della comunicazione) nella vasta gamma di funzioni proprie di un sistema sanitario": in altri termini, la "sanità digitale", ovvero la pratica medica attraverso il supporto di Internet e tecnologie correlate, di strumenti e dispositivi informatici, di personale specializzato e di tecniche di comunicazione digitale medico-paziente.

Vale la pena segnalare alcuni innovativi progetti italiani di *eHealth* finalizzati a migliorare la qualità di vita della persona con SM, in particolare quelli vincitori nelle due edizioni del Premio Merck in Neurologia, patrocinato dalla Società Italiana di Neurologia (SIN):

- utilizzo di un guanto con sensori per quantificare il danno funzionale della mano e dell'arto superiore come elemento predittivo della disabilità (Sormani MP. iGLOVE-study. Enriching disability assessment in MS: validation of new measures of upper limb disability obtained by a sensor-engineered glove) – un *wearable device* che potrebbe rivelarsi estremamente utile per la riabilitazione funzionale e misurare la disabilità anche nella incerta fase diagnostica di transizione alla SM-SP;
- utilizzo di una piattaforma informatica con videogiochi realizzati ad hoc *(exergames)* per un percorso riabilitativo personalizzato, effettuabile a domicilio e con supervisione remota, in soggetti con disequilibrio SM-correlato (Confalonieri P. Riabilitazione domiciliare per il disequilibrio in persone con Sclerosi Multipla: studio pilota con piattaforma informatica, exergames personalizzati, monitoraggio in tempo reale e supervisione remota) - i disturbi dell'equilibrio nella SM sono invalidanti, con effetto consistente sull'autonomia, e causa frequente di cadute;
- un modello informatico di gestione della patologia cronica *(Chronic Care Model)* esportabile in altri ambiti (Gasperini C. Digital PDTA: Modello di dialogo digitale tra centro clinico e territorio); è prevista anche la realizzazione di un'*app* mobile, con la quale la persona con SM e/o il *caregiver* si interfaccerà con la rete clinica;
- un modello avanzato ed articolato di *case manager* con la creazione di una piattaforma informatica in cui convergano le competenze del neurologo del Centro SM e quelle di altri operatori sanitari (medico di base, specialisti coinvolti nel processo di cura, terapisti della riabilitazione, infermieri assistenti sociali), con accesso "protetto" anche della persona malata e del *caregiver*, come soggetti attivi del processo di cura (Moccia M. Informatizzazione delle funzioni di case manager per una gestione integrata e altamente personalizzata della sclerosi multipla)

Attualmente, quindi, in molti dei modelli gestionali proposti l'attenzione è posta anche sui bisogni del caregiver informale. Anche in letteratura sono sempre più numerose le analisi dedicate. Ad esempio, un recente studio osservazionale francese[21] ha indagato sulla percezione del ruolo dell'*aidant naturel* nelle persone con SM e nei neurologi, ma anche negli stessi *caregivers*. Nella coorte indagata la malattia era ancora recidivante-remittente, con bassi livelli di disabilità, in trattamento da almeno due anni con interferone ß-1a. Per la raccolta dei dati sui vari *items* e la loro misurazione sono stati utilizzati questionari differenziati e scale analogico-visuali (l'acronimo EVASEP dello studio sta per *Échelles Visuelles Analogiques Sclérose En Plaques*).

In sintesi i risultati dimostrano che:

- per tutti gli "attori" dello studio il ruolo più importante del *caregiver* è di supporto morale e di concorso nel fronteggiare "combattivamente" la malattia;
- il *caregiver* chiede per se stesso un più concreto supporto psicologico, ma anche aiuti economici e considera comunque il suo ruolo di sostegno nel combattere la malattia più importante di quello del neurologo;
- le conoscenze sulla malattia e i trattamenti disponibili, soprattutto quelli sintomatici per *fatigue* e dolore, sono particolarmente importanti per la persona malata, mentre il *caregiver* ritiene insufficienti le sue

informazioni sulla malattia e spesso non è in grado di identificare i sintomi invalidanti per la persona malata.

Sono conclusioni per certi aspetti "scontate" ma che possono comunque essere utili per definire i bisogni della diade malato/assistente. Nel contempo confermano la necessità per la persona malata di un aiuto - prevalentemente di supporto psicologico ma anche fisico per la frequentissima comparsa di *fatigue*, dolore e altri "sintomi invisibili" – anche nelle fasi iniziali della malattia. Con l'accumulo di disabilità i bisogni ovviamente variano. Relativamente al *caregiver* di una persona con disabilità in progressione, oltre ai dati del PeNSAMI, particolarmente interessanti sono quelli del gruppo di specialisti in cure palliative e in riabilitazione dell'Università di Colonia. Dai loro studi qualitativi[22,23], mirati ad "aprire porte finora chiuse", emerge che:

– i *caregivers* tendono a sovrapporre/accomunare i bisogni insoddisfatti dei loro assistiti con i propri e raramente focalizzano i loro reali desideri e condizionamenti - in altri termini, lo stretto rapporto che si crea tra la persona malata e chi la assiste rende difficile differenziare gli specifici bisogni di ciascuno;
– poter distinguere i bisogni è fondamentale per interrompere in qualche modo l'influenza negativa di una cattiva qualità di vita dell'uno sull'altro e viceversa;
– un approccio multidimensionale di presa in carico/"palliazione" può aiutare i *caregivers* a confrontarsi con i loro assistiti sulla progressione della malattia e le difficili problematiche di fine vita, offrendo pause di sollievo, aiutandoli nella cura personale e nel preservare la propria identità ed anche discutendo anticipatamente su come essi stessi potranno reagire alla morte del loro caro di cui per lungo tempo si sono presi cura;
– l'approccio palliativo, già realizzato da molti anni per i pazienti oncologici in stadio avanzato, trova resistenze anche tra i neurologi, spesso scarsamente informati sulla sua utilità.

In Italia l'attenzione per il *caregiver* informale e i suoi bisogni è ora finalmente anche a livello politico. In Senato è in fase avanzata di discussione un Disegno di Legge di iniziativa parlamentare (Atto Senato n. 2048) sulle "Misure in favore di persone che forniscono assistenza a parenti o affini anziani" favorenti l'inserimento organico della figura del *caregiver* all'interno del sistema dei servizi per la presa in carico.

Si tratta, in altri termini, di normare la figura dell'assistente volontario familiare, ai fini di politiche di sostegno che intercettino i suoi bisogni. Sono tra l'altro previsti strumenti di supporto che consentano al *caregiver*, ove possibile, di mantenere un'attività lavorativa, tramite telelavoro, lavoro agile, lavoro a orario modulato. Ove la cura del familiare si prenda tutto il tempo disponibile della giornata, la norma in discussione prevede il riconoscimento delle contribuzioni figurative per l'attività prestata dal *caregiver*, stante la sua oggettiva rilevanza sociale.

Si segnala, in conclusione, che nel corso della Giornata Mondiale della Sclerosi Multipla (30 maggio 2017), Merck ha annunciato l'avvio, in collaborazione con la IACO *(International Alliance of Carer Organizations)*, di un'indagine globale finalizzata sia ad identificare le necessità e i bisogni ancora insoddisfatti dei *caregivers* sia, soprattutto, a sviluppare soluzioni che possano soddisfarli. ■

Bibliografia

1. Feys P, Giovannoni G, Dijsselbloem N, et al. The importance of a multi-disciplinary perspective and patient activation programmes in MS management. Mult Scler. 2016 Aug;22(2 Suppl):34-46.
2. Mehr SR, Zimmermann MP. Reviewing the Unmet Needs of Patients with Multiple Sclerosis. Am Health Drug Benefits. 2015;8(8):426-31.
3. Possa MF, Minacapelli E, Canale S, et al. The first year after diagnosis: psychological impact on people with multiple sclerosis. Psychol Health Med. 2017;22(9):1063-71.
4. Reen GK, Silber E, Langdon DW. Multiple sclerosis patients' understanding and preferences for risks and benefits of disease-modifying drugs: a systematic review. J Neurol Sci. 2017;375:107-122.
5. O'Loughlin E, Hourihan S, Chataway J, et al. The experience of transitioning from relapsing remitting to secondary progressive multiple sclerosis: views of patients and health professionals. Disabil Rehabil. 2017; 39(18):1821-1828.
6. Coetzee T, Zaratin P, Gleason TL. Overcoming barriers in progressive multiple sclerosis research. Lancet Neurol. 2015;14(2):132-3.
7. Giovannetti AM, Giordano A, Pietrolongo E, et al; ManTra project. Managing the transition (ManTra): a resource for persons with secondary progressive multiple sclerosis and their health professionals: protocol for a mixed-methods study in Italy. BMJ Open. 2017;7(8):e017254.
8. Lysandropoulos AP, Havrdova E; ParadigMS Group. "Hidden" factors influencing quality of life in patients with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2015;22 Suppl 2:28-33.
9. Giovannoni G, et al. Hidden disabilities in multiple sclerosis – The impact of multiple sclerosis on patients and their caregivers. European Neurological Review, 2013:2-9.
10. Green R, Cutter G, Friendly M, Kister I. Which symptoms contribute the most to patients' perception of health in multiple sclerosis? Mult Scler J Exp Transl Clin. 2017; 3(3):2055217317728301.
11. Chalah MA, Ayache SS. Deficits in social cognition: an unveiled signature of multiple sclerosis. J Int Neuropsychol Soc. 2017 Mar; 23(3):266-286.
12. Buyukturkoglu K, Porcaro C, Cottone C, et al. Simple index of functional connectivity at rest in Multiple Sclerosis fatigue. Clin Neurophysiol. 2017;128(5):807-813.
13. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. Decembre 2009. Disponibile online.
14. European Medicines Agency. Outcome report on pilot to involve patients in benefit/risk discussions at CHMP meetings. EMA/191955/2017, Stakeholders & Communication Division, 3 March 2017.
15. Anderson M, McCleary KK. From passengers to co-pilots: Patient roles expand. Sci Transl Med. 2015;7(291):291fs25.
16. Ponzio M, Tacchino A, Zaratin P. Unmet care needs of people with a neurological chronic disease: a cross-sectional study in Italy on Multiple Sclerosis. Eur J Public Health. 2015;25(5):775-80.
17. Ponzio M, Gerzeli S, Brichetto G, et al. Economic impact of multiple sclerosis in Italy: focus on rehabilitation costs. Neurol Sci. 2015;36(2):227-34
18. Borreani C, Bianchi E, Pietrolongo E, et al.; PeNSAMI project. Unmet needs of people with severe multiple sclerosis and their carers: qualitative findings for a home-based intervention. PLoS One. 2014;9(10):e109679.
19. Solari A, Giordano A, Patti F, et al.; PeNSAMI Project. Randomized controlled trial of a home-based palliative approach for people with severe multiple sclerosis. Mult Scler. 2017 Apr 1:1352458517704078.
20. European Commission. e-Health. Making healthcare better for European citizens: an action plan for a European e-health area. SEC(2004)539.
21. Donzé C, Lenne B, Jean Deleglise AS, et al. EVASEP: a noninterventional study describing the perception of neurologists, patients, and caregivers on caregivers' role in the support of patients suffering from multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta 1a. Mult Scler Int. 2016;2016:4986073.
22. Golla H, Mammeas S, Galushko M, et al. Unmet needs of caregivers of severely affected multiple sclerosis patients: a qualitative study. Palliat Support Care. 2015; 13(6):1685-93.
23. Strupp J, Voltz R, Golla H. Opening locked doors: integrating a palliative care approach into the management of patients with severe multiple sclerosis. Mult Scler. 2016;22(1):13-8.

REBIF
È L'ESPERIENZA
CHE FA LA DIFFERENZA.[1-8]

Oltre vent'anni di sperimentazione clinica ed esperienza reale con i pazienti spiegano perché i Neurologi di tutto il mondo continuano ad affidarsi a Rebif.

Depositato presso l'AIFA in data 05/10/2016 - Codice materiale: IT/REB/0816/0001

ESPERIENZA CHE CONTA

Rebif®
(interferone beta-1a)
Iniezione sc

MERCK

1. PRISMS Study Group. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504. **2.** PRISMS Study Group. *Neurology*. 2001;56(12):1628-1636. **3.** Kappos L, et al. *Neurology*. 2006;67(6):944-953. **4.** Kappos L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;0:1–6. **5.** Schwid S, et al. *Clin Ther*. 2007;29(9):2031-2048. **6.** Rebif®. EU summary of product characteristics. July 2016. **7.** SPECTRIMS Study Group. *Neurology*. 2001;56:1496–1504. **8.** Veugelers P, et al. *Mult Scler*. 2009;15(11);1286-1294.

L'intervista a...

prof. **Francesco Patti**
neurologo, responsabile del Centro SM del Policlinico di Catania

In SM *switch* laterale efficace e più sicuro di farmaci di seconda linea

Nel trattamento della sclerosi multipla il *lateral switching* si è rivelato efficace tanto quanto il passaggio a farmaci di seconda linea, e più sicuro.

A dimostrarlo uno studio condotto dagli specialisti del Policlinico di Catania e presentato da Francesco Patti, neurologo responsabile del Centro SM del Policlinico, in occasione del Congresso nazionale della Società italiana di neurologia che si è tenuto a Napoli.

"L'interferone viene considerato da tutti ormai un farmaco obsoleto, quindi anche i pazienti stessi ci spingono spesso a cambiare per farmaci un po' più nuovi. Ma questo in realtà può creare qualche problema e per capire il perché è opportuno fare prima qualche considerazione – spiega Patti – La prima è che, pur essendo consapevoli del fatto che la sclerosi multipla diventa sempre più frequente di anno in anno, quello che è cambiato è il decorso della malattia: nel tempo noi osserviamo un crescente numero di casi di sclerosi multipla, però con un profilo di minore malignità. La gran parte dei pazienti, infatti, ha una forma che noi classifichiamo come lieve-moderata".

La domanda che sorge spontanea, dunque, è: "È necessario utilizzare dei farmaci percepiti come "più potenti" e quindi potenzialmente anche più aggressivi solo magari perché il paziente dice di avere una scarsa tollerabilità e quindi non sopporta più di fare iniezioni, oppure perché magari ha avuto una ricaduta oppure perché ha avuto una lesione captante gadolinio anche dopo 8-10 anni che il paziente era in terapia con interferone?

A questa domanda – afferma Patti – abbiamo provato a rispondere con uno studio a Catania che è pubblicato sul *Journal of Neurology* nel 2016 in cui poniamo l'attenzione sul *lateral switching*.

Cioè, contrariamente a quello che si pensa, che è un'opinione comune, secondo cui i pazienti quando hanno una nuova ricaduta o peggioramento alla risonanza magnetica, devono passare dalla prima linea direttamente alla seconda linea, quello che abbiamo fatto noi è stato dividere i pazienti in un gruppo che andava a fare uno *switch* laterale – quindi copolimero contro interferone o interferone contro copolimero, per esempio, oppure da un interferone a un altro interferone – contro altri pazienti che, invece, da farmaci di prima linea sono passati a fingolimod o a natalizumab. Dopo due anni di osservazione abbiamo visto che, in termini di efficacia, i pazienti che stavano nel cosiddetto gruppo di *switching* laterale mostravano la stessa efficacia dei pazienti che invece erano stati *switchati* verso terapie più "aggressive" di seconda linea.

Inoltre, qual è il reale motivo che noi abbiamo per dover cambiare una terapia che per parecchi anni ha mostrato una notevole efficacia e sicurezza, quindi mi riferisco a pazienti che da 10-15 anni fanno questa terapia?

Se io cambio solo perché la moda mi spinge a cambiare, ho realizzato uno *switch* probabilmente anche in efficacia perché sto utilizzando un farmaco che ha un effetto collaterale diverso da quello che finora ho utilizzato. Ma voglio soffermare l'attenzione sulla sicurezza: "esistono degli studi in letteratura, e qualche esperienza di questo ti-

po l'abbiamo fatta anche noi a Catania. A tale riguardo c'è anche uno studio francese del 2011 su registro, quindi uno studio dal punto di vista metodologico assai efficace per supportare questo concetto.
Dunque, se mettiamo insieme tutti i dati che noi abbiamo di efficacia del farmaco, di sicurezza a lungo termine e il fatto che il 50-60% di tutti i pazienti che noi vediamo oggi ha una forma lieve o moderata, non vedo perché dovremmo *switchare* su un altro farmaco. La conclusione per me – afferma Patti – è che, qualora il profilo reale di efficacia non sia drammaticamente cambiato, visto che l'interferone non è un farmaco vecchio, così come anche il copolimero, è dunque possibile uno *switch* laterale tra questi due farmaci oppure tra diversi sottogruppi di interferone, qualora noi volessimo cambiare, senza passare a terapie di seconda linea".

Leggi il QR Code dal tuo dispositivo per visualizzare l'intervista al *prof* Francesco Patti

Per gentile concessione di Popular Science Italia

REBIF
È L'ESPERIENZA
CHE PUOI VEDERE.[1-8]

Oltre vent'anni di sperimentazione clinica ed esperienza reale con i pazienti spiegano perché i Neurologi di tutto il mondo continuano ad affidarsi a Rebif.

Depositato presso l'AIFA in data 05/10/2016 - Codice materiale: IT/REB/0816/0001

ESPERIENZA CHE CONTA

Rebif®
(interferone beta-1a)
Iniezione sc

MERCK

1. PRISMS Study Group. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504. **2.** PRISMS Study Group. *Neurology*. 2001;56(12):1628-1636. **3.** Kappos L, et al. *Neurology*. 2006;67(6):944-953. **4.** Kappos L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;0:1–6. **5.** Schwid S, et al. *Clin Ther*. 2007;29(9):2031-2048. **6.** Rebif®. EU summary of product characteristics. July 2016. **7.** SPECTRIMS Study Group. *Neurology*. 2001;56:1496–1504. **8.** Veugelers P, et al. *Mult Scler*. 2009;15(11);1286-1294.

Il momento del cambio terapeutico nel paziente con sclerosi multipla: confronto tra *lateral* ed *escalation switch*

Emanuele D'Amico
Azienda ULSS 6 Euganea, Padova Sud

Introduzione

La sclerosi multipla, nella sua forma clinica più comune recidivante-remittente (SM-RR), rappresenta un disordine neurologico caratterizzato da un'estrema variabilità clinica di presentazione ed evoluzione. Con l'avvento, negli ultimi 10 anni, di una pletora di nuovi farmaci che si sono mostrati in grado di modificare il decorso naturale della malattia, la gestione del paziente SM-RR è drasticamente migliorata. Ma, restano aperte importanti questioni sull'*how and when*, in termini di efficacia e sicurezza, ed una terapia in corso dovrebbe essere cambiata[1].

Ad oggi, non esistono delle linee guida comuni che delineino con netti confini l'atteggiamento terapeutico da tenere nel momento in cui si avverte la necessità di un cambio di terapia.

In questo breve articolo analizzeremo le pratiche di *switch* in atto descritte nella pratica clinica, soffermandoci in modo particolare sullo *switch* laterale, vale a dire un cambio di terapia tra farmaci che sono approvati nell'ambito della stessa linea terapeutica.

Quando e come effettuare uno *switch* terapeutico nella SM-RR?

I farmaci disponibili per il trattamento delle forme SM-RR vengono distribuiti (in termini di efficacia crescente e maggiori potenziali effetti collaterali) tra 2 linee di trattamento.

Nella prima linea troviamo gli interferoni, il copolimero e i nuovi agenti orali teriflunomide e dimetilfumarato. In seconda linea sono presenti natalizumab, fingolimod, alemtuzumab e i vecchi immunossopressori: mitoxantrone, ciclofosfamide, azatioprina. Come terapia di salvataggio *(rescue therapy)* per le forme catastrofiche di malattia, in casi accuratamente selezionati può essere considerata una intensa immunosoppressione seguita da trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche[2].

Il nuovo algoritmo diagnostico ha posto in prima linea la risonanza magnetica (RM); e ciò ha consentito attualmente una notevole anticipazione diagnostica e di trattamento, i cui vantaggi sono ampiamente dimostrati in letteratura. Inoltre, la possibilità di monitorare alla RM l'attività subclinica (numero e/o ampliamento volumetrico di lesioni) di malattia ha consentito l'apertura di un importante dibattito sulla definzione di soggetti *non responders* o *responders* in modo subottimale alla terapia.

Come già sottolineato, i clinici hanno a disposizione diverse opzioni terapeutiche con farmaci che hanno, a loro volta, diversi meccanismi d'azione, diverse modalità di somministrazione (parenterale, orale), diversa efficacia in termini di impatto sull'attività di malattia e diverso profilo di effetti collaterali ed eventi avversi.

Quando si parla di risposta ottimale al trattamento si intende libertà dall'attività di malattia, definita come assenza di ricadute, di progressione della disabilità e assenza di nuove lesioni in RM; sempre più utilizzata è la definizione di NEDA, *No Evidence of Disease Activity*, che combina tutti questi parametri. Nella pratica clinica anche la ricerca di anticorpi neutralizzanti sierici diretti contro interferone e

natalizumab può essere un utile supporto nell'individuare i pazienti con ridotta risposta clinica a questi farmaci[3, 4]. Una volta documentata la scarsa risposta al trattamento, si rende necessario nel più breve tempo possibile un cambiamento terapeutico in modo da sfruttare la finestra terapeutica nella quale il trattamento risulta più efficace.

Nella pratica clinica odierna, il comportamento terapeutico più frequente prevede di effettuare un *escalation switch*, vale a dire un cambio terapeutico in salita (passaggio da prima a seconda linea).

Negli ultimi anni, però, con l'avvento di terapie più efficaci ma con un profilo di sicurezza più severo (basti pensare al fenomeno della leucoencefalopatia multifocale progressiva, PML *Progressive Multifocal Leukencephalopathy*), è stata ripresa in considerazione la possibilità di assumere un atteggiamento meno aggressivo[2]. Dai dati di letteratura è evidente che la maggior parte dei cosiddetti *switch* laterali (il muoversi nell'ambito della stessa linea terapeutica) si attua con un passaggio da un interferone a basse dosi/frequenze di somministrazione ad uno ad alte dosi/frequenze oppure da interferone a glatiramer o viceversa. Carrá *et al.*[5] hanno mostrato come in pazienti che eseguivano uno *switch* da interferone bassa dose verso alta dose (n = 31), da interferone verso glatiramer (n = 52) o viceversa (n = 16) venne registrato un incremento della percentale dei pazienti liberi da ricadute, lungo un periodo di osservazione di 3 anni dallo *switch*.

Un recente lavoro osservazionale ha invece posto attenzione sulla possibilità di muoversi nell'ambito delle prime scelte terapeutiche, utilizzando come misuratore di efficacia il parametro NEDA a 24 mesi di osservazione dallo *switch*[6]. Lo studio ha comparato due gruppi di pazienti:

1) i pazienti che avevano effettuato uno *switch* laterale;
2) i pazienti che avevano effettuato uno *switch* in *escalation*, passando ad un farmaco di II linea.

All'inizio dell'osservazione (al momento dello *switch*) i pazienti del secondo gruppo risultavano avere un maggior carico lesionale alla RM. Nonostante ciò, ai 24 mesi di osservazione i due gruppi non mostravano una differenza statisticamente significativa dei valori di NEDA (figura 1)[6].

Sicuramente l'ingresso dei nuovi farmaci orali di I linea ha allargato il ventaglio delle possibili scelte in caso di un fallimento terapeutico[7].

Visto l'ingresso di nuovi trattamenti negli ultimi 5 anni, la necessità di un trattamento personalizzato per il pa-

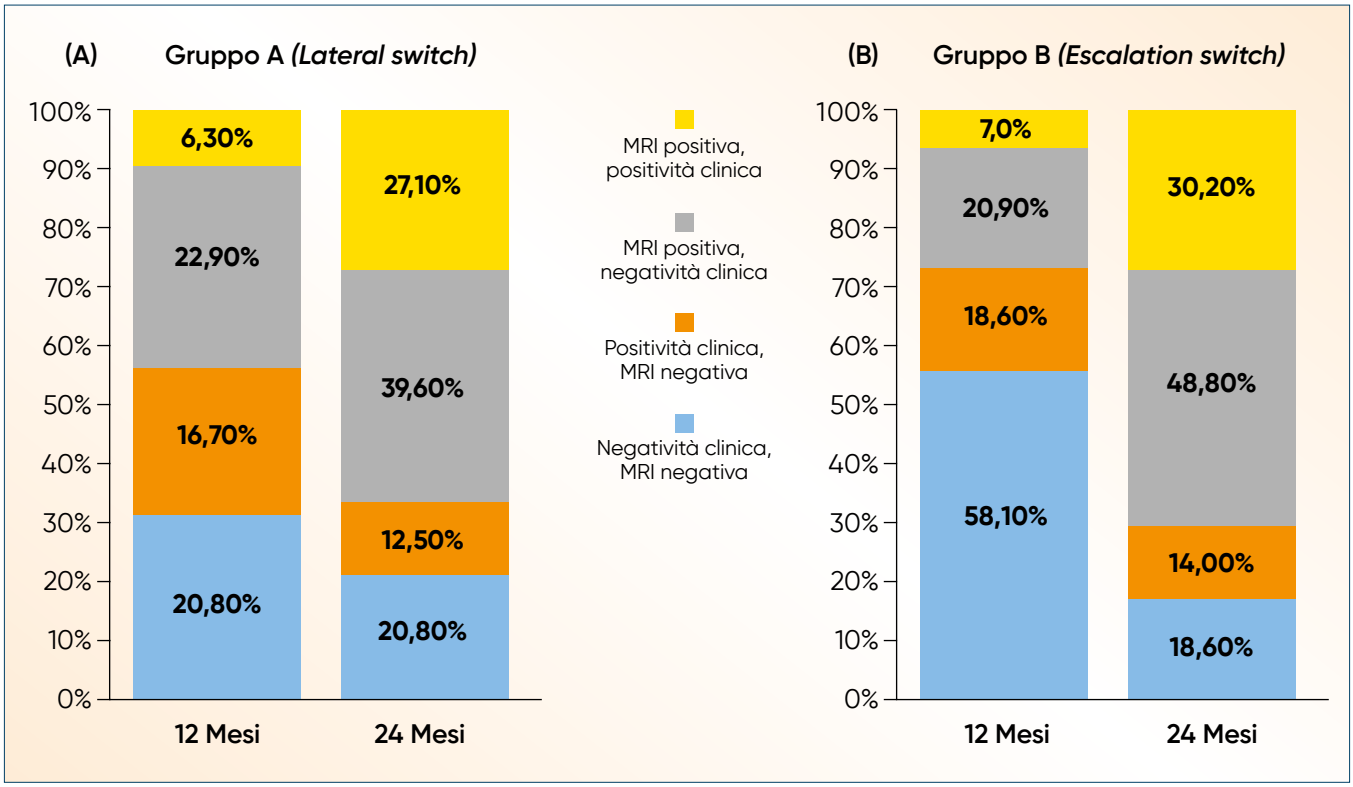

Figura 1. (A) *Percentuale dei pazienti in switch laterale, stratificati in base alla presenza di attività alla RM, a 12 e 24 mesi. Positive indica attività alla RM.* **(B)** *Percentuale dei pazienti in escalation switch, stratificati in base alla presenza di attività alla RM, a 12 e 24 mesi (modificata da Ref. 6).*

ziente SM si fa più pressante[8]. Infatti, ad oggi siamo ben lontani da poter descrivere una realtà di terapia personalizzata (molto più presente in altri campi specialistici come l'oncologia). La "personalizzazione" dovrebbe essere guidata dalle caratteristiche cliniche, dagli aspetti di RM, ma anche dalle caratteristiche demografiche, dallo stile di vita e dalle preferenze del singolo paziente[8].

In atto, non possiamo definire con certezza quando e quale trattamento sia più appropriato per il nostro paziente visto nella sua individualità; tenendo in considerazione il proprio e specifico profilo di rischio-beneficio; così come la *compliance* al trattamento stesso. Inoltre, parametri come le capacità cognitive o sintomi come la fatica non rientrano tra i nostri criteri di possibile *alert* per considerare l'inefficacia di un trattamento.

Tuttavia, non è ancora una pratica condivisa a tutte le latitudini, il considerare i fattori prognostici di malattia una guida per la scelta terapeutica; infatti, spesso il clinico si basa sul controllo acuto della patologia, non considerando la cronicità del fenomeno SM.

Il confine tra *suboptimal responder* e *non responder* alla terapia non è per nulla ben delineato.

Evitare uno *switch* terapeutico in *escalation* (che espone il paziente a maggiore rischio di effetti collaterali) è tanto inaccurato quanto ritardare uno *switch* in pazienti che ne potrebbero trarre beneficio[9].

Si impone, dunque, la necessità di individuare il più precocemente possibile, il momento ottimale in cui attuare lo *switch* terapeutico, attraverso l'analisi combinata di scale in grado di predire la mancata risposta alla terapia in atto[7].

In secondo luogo, è necessario implementare le misure di valutazione dei rischi potenziali dei trattamenti di seconda linea, in modo tale da rendere tali terapie ancora più sicure per il maggior numero possibile di pazienti[10]. Lo *switch* del trattamento in atto deve essere attentamente discusso con il paziente, valutando il rapporto costo-beneficio, la *compliance* al trattamento, la qualità e lo stile di vita del paziente, tenendo in debito conto anche aspetti di pianificazione della vita futuri; basti pensare al desiderio di gravidanza delle donne in età fertile[11].

Conclusione

Il momento dello *switch* terapeutico rappresenta un punto chiave nella gestione della SM.

Identificare il farmaco dal profilo di sicurezza e di efficacia che più si avvicina alla necessità del nostro paziente rappresenta una vera e propria sfida.

Necessitiamo di studi clinici randomizzati, in cui arruolare i pazienti in più linee di trattamento; tenendo in considerazione il profilo rischio-benefico per ciascuna terapia, così come la *compliance* al trattamento. ■

Bibliografia

1. Freedman MS. Induction vs. escalation of therapy for relapsing multiple sclerosis: the evidence. Neurol Sci. 2008; 29 Suppl 2:S250-2.
2. Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2014; 27(3):246-59.
3. Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, et al. Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis. Mult Scler. 2010 Dec; 16 (12):1414-21.
4. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, et al. Long-term assessment of no evidence of disease activity in relapsing-remitting MS. Neurology. 2015 Nov 10; 85(19):1722-3.
5. Carrá A, Onaha P, Sinay V, et al. A retrospective, observational study comparing the four available immunomodulatory treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2003 Nov; 10(6):671-6.
6. D'Amico E, Leone C, Zanghì A, et al. Lateral and escalation therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a comparative study. J Neurol. 2016 Sep; 263(9):1802-9.
7. D'Amico E, Leone C, Caserta C, Patti F. Oral drugs in multiple sclerosis therapy: an overview and a critical appraisal. Expert Rev Neurother. 2015;15(7):803-24.
8. Ingwersen J, Aktas O, Hartung HP. Advances in and algorithms for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurotherapeutics. 2016 Jan; 13(1):47-57.
9. Spelmann T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. Ann Clin Transl Neurol. 2015 Apr;2(4):373-87.
10. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2012 May 17; 366(20):1870-80.
11. Reynolds MW, Stephen R, Seaman C, Rajagopalan K. Healthcare resource utilization following switch or discontinuation in multiple sclerosis patients on disease modifying drugs. J Med Econ. 2010 Mar;13(1):90-8.

Rebif®
(interferone beta-1a)
Iniezione sc

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Rebif 44 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in cartuccia.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni cartuccia preriempita contiene 132 microgrammi (36 MUI*) di interferone beta-1a** in 1,5 mL di soluzione, corrispondenti a 88 microgrammi/mL.

* Milioni di Unità Internazionali, misurati con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di interferone beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB 23-902-531).

** prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti: 7,5 mg di alcool benzilico. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Soluzione iniettabile in cartuccia.
Soluzione da limpida ad opalescente, con pH da 3,7 a 4,1 e osmolalità da 250 a 450 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Rebif è indicato nel trattamento di:
- pazienti che hanno manifestato un singolo evento demielinizzante con processo infiammatorio attivo, se altre diagnosi sono state escluse e se sono considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1)
- pazienti affetti da sclerosi multipla con recidive. Negli studi clinici, ciò veniva caratterizzato da due o più esacerbazioni nei due anni precedenti (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata dimostrata l'efficacia nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva in assenza di esacerbazioni (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia. Per i pazienti che iniziano il trattamento con Rebif, è disponibile una confezione contenente Rebif 8,8 microgrammi e Rebif 22 microgrammi, che corrisponde alle necessità del paziente durante il primo mese di terapia.

Posologia
Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni avverse, si raccomanda di iniziare con la dose di 8,8 microgrammi per via sottocutanea e di aumentare il dosaggio nell'arco di 4 settimane fino a raggiungere la dose finale, secondo lo schema seguente:

	Titolazione raccomandata (% della dose finale)	Dose di titolazione per Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana (tiw)
Settimane 1-2	20%	8,8 microgrammi tiw
Settimane 3-4	50%	22 microgrammi tiw
Settimane 5+	100%	44 microgrammi tiw

Primo evento demielinizzante
La posologia per i pazienti che hanno manifestato un primo evento demielinizzante è di 44 microgrammi di Rebif somministrati tre volte a settimana tramite iniezione sottocutanea.

Sclerosi multipla recidivante
La posologia consigliata di Rebif è di 44 microgrammi tre volte a settimana per iniezione sottocutanea. Una dose inferiore, di 22 microgrammi, anch'essa tre volte a settimana per iniezione sottocutanea, è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato, secondo il parere del medico.

Popolazione pediatrica
Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, in uno studio di coorte retrospettivo in ambito pediatrico, sono stati raccolti, dalla documentazione clinica, dati di sicurezza relativi a Rebif in bambini (n=52) e adolescenti (n=255). I risultati di questo studio suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini (da 2 a 11 anni) e negli adolescenti (da 12 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi per via sottocutanea tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.
La sicurezza e l'efficacia di Rebif nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state ancora stabilite. Rebif non deve essere usato in questa fascia di età.

Modo di somministrazione
Rebif soluzione iniettabile per uso sottocutaneo in cartuccia è indicato per l'uso multidose con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart o con il dispositivo penna iniettore manuale RebiSlide, dopo aver fornito istruzioni adeguate al paziente e/o a chi lo assiste. Nel colloquio con il paziente il medico deve stabilire quale dispositivo sia più idoneo. I pazienti con disturbi della vista non devono usare RebiSlide, a meno che non vengano assistiti da una persona con buona capacità visiva. Per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni presenti nel foglio illustrativo e nei rispettivi manuali d'istruzioni (Istruzioni per l'uso) forniti con RebiSmart e RebiSlide.
Prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antipiretico per attenuare i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di Rebif. Al momento non è noto per quanto tempo i pazienti devono essere trattati. La sicurezza e l'efficacia di Rebif non sono state dimostrate oltre 4 anni di trattamento. Si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 2 anni nei primi 4 anni di trattamento con Rebif, e la decisione di proseguire con una terapia a lungo termine deve essere presa dal medico in base alla situazione di ogni singolo paziente.

4.3 Controindicazioni
- Inizio del trattamento in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Depressione grave e/o ideazioni suicide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
I pazienti devono essere informati sulle più frequenti reazioni avverse associate alla somministrazione di interferone beta, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi sono più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il proseguire del trattamento.

Microangiopatia trombotica (TMA)
Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitica uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto a emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Rebif.

Depressione e ideazioni suicide
Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi pregressi o in corso ed in particolare ai pazienti con precedenti ideazioni suicide (vedere paragrafo 4.3). È noto che depressione e ideazioni suicide sono presenti con maggior frequenza nella popolazione dei malati di sclerosi multipla ed in associazione con l'uso dell'interferone. I pazienti in trattamento con Rebif devono essere avvisati di riferire immediatamente al medico l'eventuale comparsa di sintomi depressivi o ideazioni suicide. I pazienti affetti da depressione devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante la terapia con Rebif e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con Rebif deve essere presa in considerazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Disturbi di tipo epilettico
Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con una storia di crisi epilettiche, a quelli in trattamento con farmaci anti-epilettici ed in particolare se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Malattia cardiaca
I pazienti con malattia cardiaca, quale angina, scompenso cardiaco congestizio o aritmie, devono essere tenuti sotto stretto controllo per osservare eventuali peggioramenti delle loro condizioni cliniche durante l'inizio della terapia con interferone beta-1a. I sintomi della sindrome simil-influenzale associati alla terapia con interferone beta-1a possono essere fonte di stress nei pazienti con problemi cardiaci.

Necrosi sul sito di iniezione
Sono stati descritti casi di necrosi al sito di iniezione (NSI) in pazienti in terapia con Rebif (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre al minimo il rischio di necrosi al sito di iniezione i pazienti devono essere informati:
- di usare tecniche di iniezione asettiche;
- di variare il sito di iniezione ad ogni dose.

Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni al sito di iniezione. Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione dal sito di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico prima di continuare le iniezioni di Rebif. Se i pazienti presentano lesioni multiple, Rebif deve essere interrotto fino alla completa cicatrizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni singole possono continuare la terapia se la necrosi non è troppo estesa.

Disfunzione epatica
In studi clinici con Rebif aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche [in particolare alanina-aminotransferasi (ALT)] sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche oltre 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riaumentata quando i livelli enzimatici si normalizzano. Rebif deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (>2,5 volte i limiti superiori della norma). Il trattamento con Rebif deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o altri sintomi clinici di disfunzione epatica.
Rebif, come altri interferoni beta, può causare danni epatici gravi, tra cui l'insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi di grave danno epatico si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

Patologie renali e urinarie
Sindrome nefrosica
Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (*collapsing focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), la malattia a lesioni minime (*minimal change disease*, MCD), la glomerulonefrite membrano proliferativa (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (*membranous glomerulopathy*, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggior rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con Rebif.

Alterazioni degli esami di laboratorio
All'impiego di interferoni sono associate alterazioni degli esami di laboratorio. L'incidenza globale di queste alterazioni è leggermente più alta con Rebif 44 microgrammi che con Rebif 22 microgrammi. Pertanto, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per monitorare i

pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire il monitoraggio degli enzimi epatici, e la conta leucocitaria con formula e la conta delle piastrine ad intervalli regolari (1, 3 e 6 mesi) dopo l'inizio della terapia con Rebif e in seguito periodicamente anche in assenza di sintomi clinici. Questi controlli devono essere più frequenti quando si inizia la terapia con Rebif 44 microgrammi.

Disturbi della tiroide

I pazienti in trattamento con Rebif possono occasionalmente sviluppare alterazioni della tiroide o peggioramento di alterazioni preesistenti. Un test di funzionalità tiroidea deve essere effettuato al basale e, se alterato, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento. Se i valori al basale sono normali, non è necessario un esame di controllo che deve invece essere effettuato qualora si manifesti una sintomatologia clinica di disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.8).

Grave insufficienza renale o epatica e grave mielosoppressione

Cautela e stretta sorveglianza devono essere adottate nella somministrazione dell'interferone beta-1a a pazienti con grave insufficienza renale ed epatica e a pazienti con grave mielosoppressione.

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 44 microgrammi, circa il 13-14% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neopterina). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif.

L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti.

Altre forme di sclerosi multipla

Solo scarsi dati di sicurezza ed efficacia sono disponibili nei pazienti, non in grado di deambulare, affetti da sclerosi multipla. Rebif non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva e non deve essere usato in questi pazienti.

Alcool benzilico

Questo medicinale contiene 2,5 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,5 mL.

Non deve essere somministrato a prematuri o neonati. Può causare reazioni tossiche e anafilattoidi nei lattanti e nei bambini di età inferiore a 3 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con interferone beta-1a nell'uomo.

È noto che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi dipendenti dal citocromo epatico P450 nell'uomo e negli animali. Occorre prestare attenzione quando si somministra Rebif in associazione ad altri farmaci con stretto indice terapeutico e in larga misura dipendenti per la loro eliminazione dal sistema epatico del citocromo P450, quali antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi. Non è stata studiata in maniera sistematica l'interazione di Rebif con corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropico (ACTH). Studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono essere trattati con Rebif e corticosteroidi o ACTH durante le riacutizzazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono adottare opportune misure contraccettive. Le pazienti in trattamento con Rebif che iniziano una gravidanza o che stanno pianificando una gravidanza devono essere informate sui rischi potenziali e la possibilità di interrompere il trattamento deve essere presa in considerazione (vedere paragrafo 5.3). Nelle pazienti che, prima dell'inizio del trattamento, presentano un elevato tasso di ricadute, deve essere valutata, in caso di gravidanza, la decisione di interrompere il trattamento con Rebif, rischiando una grave ricaduta o di proseguire il trattamento con Rebif, aumentando il rischio di aborto spontaneo.

Gravidanza

Sull'uso di Rebif in gravidanza, sono disponibili informazioni limitate. I dati disponibili indicano che si potrebbe verificare un aumento del rischio di aborto spontaneo. Pertanto l'inizio del trattamento in gravidanza è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se Rebif venga escreto nel latte materno. Tenuto conto del potenziale rischio di gravi effetti indesiderati nei lattanti, è necessario decidere se interrompere l'allattamento o la terapia con Rebif.

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso dell'interferone beta (per esempio capogiri), possono alterare la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La più alta incidenza di reazioni avverse associate al trattamento con Rebif è correlata alla sindrome simil-influenzale. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento e a diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento. Durante i primi 6 mesi di trattamento con Rebif il 70% circa dei pazienti potrebbe manifestare i sintomi della sindrome simil-influenzale caratteristica dell'interferone. Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni al sito di iniezione, quali lievi infiammazioni o eritema. Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzioni della conta leucocitaria. La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante il trattamento con l'interferone beta-1a sono lievi e reversibili, e rispondono bene a riduzioni del dosaggio. Nel caso di effetti indesiderati gravi o persistenti, a discrezione del medico, la dose di Rebif può essere temporaneamente ridotta o sospesa.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse qui riportate sono state riscontrate negli studi clinici e nei rapporti post-marketing (un asterisco [*] indica le reazioni avverse riscontrate durante la sorveglianza post-marketing). Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti:

- molto comune (≥1/10)
- comune (≥1/100, <1/10)
- non comune (≥1/1.000, <1/100)
- raro (≥1/10.000, <1/1.000)
- molto raro (<1/10.000)
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia			Microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), pancitopenia*	
Patologie endocrine			Disfunzione tiroidea che si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo o ipertiroidismo		
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche*	
Patologie epatobiliari	Aumento asintomatico delle transaminasi	Rialzo delle transaminasi di grado severo	Epatite con o senza ittero*	Insufficienza epatica* (vedere anche paragrafo 4.4), epatite autoimmune*	
Disturbi psichiatrici		Depressione, insonnia		Tentativo di suicidio*	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Crisi epilettiche*		Sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla*
Patologie dell'occhio			Disordini vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone, ostruzione dell'arteria o vena retinica)*		
Patologie vascolari			Eventi tromboembolici*		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea*		Ipertensione arteriosa polmonare* (definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare)
Patologie gastrointestinali		Diarrea, vomito, nausea			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, rash, rash eritematoso, rash maculo-papulare, alopecia*	Orticaria*	Edema di Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reazioni cutanee simil-eritema multiforme*, sindrome di Stevens Johnson*	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia, artralgia		Lupus eritematoso iatrogeno*	
Patologie renali e urinarie				Sindrome nefrosica*, glomerulosclerosi* (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione, sindrome simil-influenzale	Dolore al sito di iniezione, astenia, brividi, febbre	Necrosi al sito di iniezione, nodulo al sito di iniezione, ascesso al sito di iniezione, infezione al sito di iniezione*, aumento della sudorazione*	Cellulite al sito di iniezione*	

Popolazione pediatrica
Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Limitati dati di sicurezza suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.
Effetti correlati alla classe farmacologica
La somministrazione di interferoni è stata associata alla comparsa di anoressia, capogiri, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, menorragia e metrorragia. Un'aumentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta.
Ipertensione arteriosa polmonare
Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.
Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio
In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere ricoverati in ospedale in osservazione e deve essere adottata una opportuna terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07
Gli interferoni sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative. Rebif (interferone beta-1a) condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno. Viene prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) ed è quindi glicosilato come la proteina naturale.
Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif. Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2-5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta2-microglobulina e neopterina aumentano entro 24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolare e sottocutanea producono risposte del tutto sovrapponibili. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza.
I marcatori biologici di risposta (per es., attività 2'-5' OAS, neopterina e beta-2 microglobulina) sono indotti dall'interferone beta-1a dopo somministrazioni sottocutanee in volontari sani. Il tempo alle concentrazioni di picco dopo una singola iniezione sottocutanea è stato pari a 24-48 ore per neopterina, beta-2 microglobulina e 2'-5' OAS, 12 ore per MX1 e 24 ore per l'espressione dei geni OAS1 e OAS2. Picchi con altezza e tempi simili sono stati osservati per la maggior parte dei marcatori dopo la prima e la sesta somministrazione.
L'esatto meccanismo di azione del Rebif nella sclerosi multipla è ancora oggetto di studio.
Singolo evento clinico suggestivo di sclerosi multipla
È stato condotto uno studio clinico controllato con Rebif, della durata di 2 anni, in pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico suggestivo di demielinizzazione dovuta a sclerosi multipla. I pazienti arruolati nello studio clinico presentavano con almeno due lesioni clinicamente silenti nella RMI pesata in T2, di dimensioni pari ad almeno 3 mm, almeno una delle quali ovoidale o periventricolare o infratentoriale. Altre patologie diverse dalla sclerosi multipla, che potessero spiegare meglio i segni e i sintomi del paziente, dovevano essere escluse.
I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a Rebif 44 microgrammi somministrato tre volte a settimana, Rebif 44 microgrammi una volta a settimana o placebo. Nel caso di un secondo evento clinico demielinizzante a conferma di una sclerosi multipla definita, i pazienti sono passati alla posologia raccomandata di Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in aperto, mentre la randomizzazione iniziale è rimasta in cieco. I risultati di efficacia ottenuti in questo studio con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in confronto al placebo sono riportati di seguito.

Parametro Statistico	Trattamento		Trattamento di confronto Rebif 44 µg tiw versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw* (n=171)	Riduzione del rischio	Rapporto di rischio proporzionale secondo Cox (IC 95%)	Valore p log-rank
Conversione secondo McDonald (2005)					
Numero di eventi	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Stima di KM	85,8%	62,5%			
Conversione a SMCD					
Numero di eventi	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Stima di KM	37,5%	20,6			
Lesioni CUA medie per soggetto per scansione nel periodo in doppio cieco					
Media dei minimi quadrati (SE)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]	<0,001

* tiw – tre volte alla settimana

Attualmente non vi è una definizione generalmente accettata di paziente ad alto rischio, benché un approccio più conservativo preveda di accettare almeno nove lesioni iperintense in T2 alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione in T2 o una nuova lesione ipercaptante Gd in una scansione successiva effettuata almeno 1 mese dopo la scansione iniziale. In ogni caso, il trattamento va considerato solo per i pazienti classificati ad alto rischio.
Sclerosi multipla recidivante-remittente
La sicurezza e l'efficacia di Rebif sono state valutate in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente a dosaggi compresi fra 11 e 44 microgrammi (3-12 milioni UI), somministrati per via sottocutanea tre volte a settimana. Ai dosaggi autorizzati, è stato dimostrato che Rebif 44 microgrammi riduce l'incidenza (circa il 30% in 2 anni) e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti e con un punteggio EDSS tra 0-5,0 all'ingresso nello studio. La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità, definita come incremento di almeno un punto della scala EDSS confermato dopo tre mesi, è stata ridotta dal 39% (placebo) al 27% (Rebif 44 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è ridotto in media del 22% in pazienti trattati con Rebif 22 microgrammi e del 29% nei pazienti trattati con Rebif 44 microgrammi rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con placebo per 2 anni e successivamente con Rebif 22 o 44 microgrammi per 2 anni.
Sclerosi multipla secondariamente progressiva
In uno studio della durata di 3 anni in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS 3-6,5) con evidenza di progressione clinica nei due anni precedenti e che non hanno manifestato ricadute nelle 8 settimane precedenti, Rebif non ha mostrato effetti significativi sulla progressione della disabilità, ma ha ridotto la frequenza di esacerbazioni di circa il 30%. Se la popolazione dei pazienti viene divisa in 2 sottogruppi (quelli con e quelli senza esacerbazioni nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio) nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni non si osserva alcun effetto sulla disabilità mentre nel gruppo di pazienti con esacerbazioni, la percentuale di quelli che hanno mostrato una progressione della disabilità alla fine dello studio è risultata ridotta dal 70% (placebo) al 57% (Rebif 22 microgrammi e Rebif 44 microgrammi). Questi risultati, ottenuti in un sottogruppo di pazienti in un'analisi a posteriori, devono essere interpretati con cautela.
Sclerosi multipla primariamente progressiva
Rebif non è stato ancora studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva, quindi non deve essere utilizzato in questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Assorbimento
Nei volontari sani, dopo somministrazione endovena, l'interferone beta-1a presenta un declino multi-esponenziale rapido, con livelli sierici proporzionali alla dose somministrata. Ai fini dell'esposizione dell'organismo all'interferone beta, le vie di somministrazione sottocutanea e intramuscolare di Rebif sono equivalenti.
Distribuzione
Dopo iniezioni sottocutanee ripetute di Rebif a dosi di 22 e 44 microgrammi, le concentrazioni massime sono state osservate tipicamente dopo 8 ore, ma con un'elevata variabilità.
Eliminazione
Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute in volontari sani, i principali parametri farmacocinetici (AUC_{tau} e C_{max}) sono aumentati proporzionalmente all'aumento della dose da 22 microgrammi a 44 microgrammi. L'emivita apparente stimata è compresa tra 50 e 60 ore, in linea con l'accumulo osservato dopo somministrazione multipla.
Metabolismo
L'interferone beta-1a viene prevalentemente metabolizzato ed escreto dal fegato e dai reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif. È stato condotto uno studio di tossicità embrio-fetale nelle scimmie che ha mostrato l'assenza di effetti sulla riproduzione. Sulla base di osservazioni con altri interferoni alfa e beta non si può escludere un aumentato rischio di aborto. Non sono attualmente disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Mannitolo
L-metionina
Sodio acetato
Sodio idrossido per regolazione del pH
Polossamero 188
Alcool benzilico
Acido acetico per regolazione del pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
18 mesi. Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare in frigorifero (2°C-8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare la cartuccia nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Il dispositivo (RebiSmart o RebiSlide) contenente una cartuccia preriempita di Rebif va conservato nella propria custodia in frigorifero (2°C-8°C). Il paziente può conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Cartucce (di vetro tipo 1), con tappo stantuffo (di gomma) e una capsula di chiusura ghierata (in alluminio e gomma alobutilica), contenenti 1,5 mL di soluzione iniettabile.
Confezione da 4 o 12 cartucce. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
La soluzione iniettabile in cartuccia preriempita è pronta per l'uso con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart o con il dispositivo penna iniettore manuale RebiSlide. Per la conservazione del dispositivo con la cartuccia, vedere paragrafo 6.4. E' possibile che non tutti i dispositivi iniettore siano disponibili. Per uso multidose. Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
EU/1/98/063/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998
Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
07/2015

Classe A RR
Nota 65
Prezzo al pubblico 1.696,21 Euro (IVA inclusa)
Prezzo Ex-factory 1.027,75 Euro (IVA esclusa)
Il prezzo indicato non comprende le riduzioni temporanee
(determinazioni AIFA 2006-2007)

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

REBIF È L'ESPERIENZA IN CONTINUO MOVIMENTO.[1-8]

Oltre vent'anni di sperimentazione clinica ed esperienza reale con i pazienti spiegano perché i Neurologi di tutto il mondo continuano ad affidarsi a Rebif.

Depositato presso l'AIFA in data 05/10/2016 - Codice materiale: IT/REB/0816/0001

ESPERIENZA CHE CONTA

Rebif®
(interferone beta-1a)
Iniezione sc

MERCK

1. PRISMS Study Group. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504. **2.** PRISMS Study Group. *Neurology*. 2001;56(12):1628-1636. **3.** Kappos L, et al. *Neurology*. 2006;67(6):944-953. **4.** Kappos L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;0:1–6. **5.** Schwid S, et al. *Clin Ther*. 2007;29(9):2031-2048. **6.** Rebif®. EU summary of product characteristics. July 2016. **7.** SPECTRIMS Study Group. *Neurology*. 2001;56:1496–1504. **8.** Veugelers P, et al. *Mult Scler*. 2009;15(11);1286-1294.

REBIF
È L'ESPERIENZA
CHE SA DISTINGUERSI.[1-8]

Oltre vent'anni di sperimentazione clinica ed esperienza reale con i pazienti spiegano perché i Neurologi di tutto il mondo continuano ad affidarsi a Rebif.

Depositato presso l'AIFA in data 05/10/2016 - Codice materiale: IT/REB/0816/0001

ESPERIENZA CHE CONTA

Rebif®
(interferone beta-1a)
Iniezione sc

MERCK

1. PRISMS Study Group. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504. **2.** PRISMS Study Group. *Neurology*. 2001;56(12):1628-1636. **3.** Kappos L, et al. *Neurology*. 2006;67(6):944-953. **4.** Kappos L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;0:1–6. **5.** Schwid S, et al. *Clin Ther*. 2007;29(9):2031-2048. **6.** Rebif®. EU summary of product characteristics. July 2016. **7.** SPECTRIMS Study Group. *Neurology*. 2001;56:1496–1504. **8.** Veugelers P, et al. *Mult Scler*. 2009;15(11);1286-1294.