

Il concetto di appropriatezza terapeutica nel nuovo scenario farmacologico per la sclerosi multipla

Cristina Zuliani

Centro Sclerosi Multipla UOC Neurologia Milano (VE)

Il concetto appropriatezza terapeutica

Le prime definizioni di appropriatezza terapeutica risalgono agli anni Settanta, ed esprimono: “il grado in cui le conoscenze e le tecniche disponibili sono usate bene o male, nel trattamento delle malattie e nel raggiungimento della salute”, in una visione focalizzata unicamente all'atto medico ed all'obiettivo ultimo della cura.

Tale concetto si è poi arricchito nel tempo inserendo la valutazione del rapporto rischio/benefico di un intervento sanitario, che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) considera appropriato se: “il beneficio atteso in termini di salute è superiore ai possibili effetti negativi previsti, con un margine sufficiente a giustificarne la scelta”.

Queste definizioni non tengono però in considerazione il problema dei costi, il cui contenimento è diventato sempre più cogente nell'attuale contesto economico; per tale motivo la variabile “costi” va attualmente considerata parte integrante del concetto di

appropriatezza, congiuntamente agli aspetti organizzativi, tutti elementi cruciali per garantire equità e sostenibilità delle cure.

In una visione moderna, si può affermare che in Sanità il termine appropriatezza definisce la misura in cui una scelta, un intervento diagnostico o terapeutico siano adeguati rispetto alle esigenze del paziente e al contesto sanitario nell'ambito delle risorse disponibili. Entrando più nel dettaglio, si può parlare di appropriatezza clinica, per cui un trattamento può definirsi appropriato se è di provata efficacia, seppure con livelli di evidenza variabili; viene prescritto al “paziente giusto, nel momento giusto e per la giusta durata”; i suoi potenziali effetti sfavorevoli sono accettabili rispetto ai benefici che può determinare. L'appropriatezza professionale deve poi coniugarsi con quella di tipo organizzativo, intesa come utilizzazione della giusta quantità di risorse professionali e logistiche.

Appropriatezza clinica, professionale ed organizzativa si influenzano

reciprocamente, e definiscono la cosiddetta personalizzazione del trattamento, cioè: “applicare l'intervento giusto per il paziente giusto, al momento giusto e per la giusta durata, nel posto giusto, dal professionista giusto ed a costi sostenibili”.

Come applicare il concetto di appropriatezza terapeutica nella sclerosi multipla

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica demielinizzante e neurodegenerativa del Sistema Nervoso Centrale (SNC), a patogenesi autoimmune.

Ad oggi la sua eziologia non è del tutto chiarita, ma l'ipotesi più accreditata è che si tratti di una patologia multifattoriale, risultato dell'interazione fra fattori genetici ed ambientali. Rappresenta la più frequente causa di disabilità neurologica non traumatica nel giovane adulto e viene definita dall'OMS come una delle malattie socialmente più costose.

A livello individuale il decorso del-

le forme *relapsing* di SM (SM-RR) è variabile ed altamente imprevedibile, anche se nel tempo una buona parte dei pazienti entra nella forma secondaria progressiva (SM-SP), caratterizzata da un progressivo accumulo di disabilità.

Per le sue caratteristiche fisiopatologiche e cliniche, la SM rappresenta il paradigma della patologia cronica ad alta complessità, dove il concetto di appropriatezza terapeutica deve comprendere un'appropriatezza clinico-professionale e organizzativo-gestionale. La scelta terapeutica sarà tanto più appropriata quanto più, valutati tutti i suddetti elementi, risponderà a criteri di efficacia (misura della corrispondenza tra risultati ottenuti e obiettivi fissati) ed efficienza (abilità di farlo impiegando le risorse minime indispensabili).

Appropriatezza clinica

L'intervento "giusto per il paziente giusto"

La natura imprevedibile della SM nel singolo soggetto e fra persone con caratteristiche cliniche apparentemente simili è determinata da un'ampia e complessa gamma di fattori patofisiologici (genetici, immunopatologici ed ambientali/epigenetici), che coinvolgono meccanismi di demielinizzazione e perdita assonale.

La scelta di una terapia appropriata ed ottimale fin dall'inizio della malattia è fondamentale per cercare di limitare i disturbi neurologici arrecati dai meccanismi infiammatori e neurodegenerativi. Nell'ultimo decennio il numero delle opzioni terapeutiche per le forme SM-RR è notevolmente aumentato ed anche se non esiste ancora una cura per la malattia, le terapie modificanti il decorso di malattia (DMTs, *Disease Modifying Therapies*) attualmente approvate sono in grado



di ridurre in modo variabile l'attività infiammatoria e la neurodegenerazione, prevenendo l'accumulo del danno neurologico irreversibile e riducendo il rischio di progressione della disabilità, con differenze riguardanti i meccanismi d'azione, le modalità di somministrazione, il profilo di efficacia in termini di impatto sull'attività di malattia, la differente necessità di monitoraggio, i possibili effetti collaterali ed il profilo di *safety* nel breve e nel lungo termine.

La scelta del trattamento iniziale più appropriato, quindi, è diventata più complicata e non sempre è evidente quale sia la terapia migliore per ogni singolo paziente. Gli algoritmi terapeutici disponibili, variati nel tempo in relazione all'evolversi dei trattamenti disponibili, non sono validati in modo definitivo, ed anche le linee guida congiunte dell'*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) e dell'*European Academy of Neurology* (EAN) recentemente pubblicate forniscono solo dei principi generali per guidare gli operatori sanitari nel processo decisionale ⁽¹⁾.

In generale, si raccomanda di iniziare precocemente con il farmaco che ab-

bia il profilo rischio-beneficio più favorevole, tranne in quei casi in cui la malattia si presenti particolarmente aggressiva fin dall'esordio. Nell'ottica di un trattamento personalizzato (*tailored therapy*), prima dell'avvio della terapia l'algoritmo decisionale per il singolo paziente deve comprendere una sua completa ed accurata fenotipizzazione, che valuti attentamente ⁽²⁾:

- livello di attività della malattia;
- indicatori prognostici;
- preferenze e caratteristiche socio-demografiche;
- presenza di comorbidità;
- percezione dei rischi correlati ai diversi trattamenti ed attitudine ad accettarli per ottenere i benefici maggiori;
- stile e progetti di vita.

Da ultimo, proprio per il numero sempre maggiore di opzioni terapeutiche disponibili, che hanno come *target* vie differenti del sistema immunitario, inizia a rendersi necessario non solo scegliere il trattamento più appropriato per affrontare il problema clinico attuale, ma operare anche scelte che non precludano, sotto il profilo della *safety*, la possibilità di op-

zioni terapeutiche di linea successiva. La scelta finale dovrà quindi essere il risultato del bilancio tra l'efficacia del trattamento nel prevenire le ricadute, l'attività infiammatoria neuroradiologica, la disabilità e l'atrofia cerebrale, con possibilità di sequenziamento nel breve e lungo termine, e il peso della terapia stessa in termini di sicurezza, necessità di monitoraggio, tollerabilità ed impatto sulla QoL.

Analizzeremo ora, in modo più approfondito, i principali *drivers* di una scelta terapeutica appropriata.

L'obiettivo terapeutico

L'avvento di DMTs sempre più efficaci ha modificato il vecchio paradigma che vedeva come obiettivo della terapia la riduzione dell'attività infiammatoria e della progressione di disabilità, spostando il *focus* sul raggiungimento di una completa assenza di evidenza di malattia clinica e radiologica (*No Evidence of Disease Activity* – NEDA-3) e sul raggiungimento di uno stato di benessere del paziente. Tale *endpoint* composito, definito dalla triade: assenza di ricadute cliniche, di progressione di disabilità sostenuta all'EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) e di segni di attività infiammatoria alla RMN, fornisce in pratica una valutazione complessiva dell'attività infiammatoria nel singolo individuo ⁽³⁾.

L'acronimo di NEDA-4, evoluzione del precedente, include come quarto obiettivo la riduzione della perdita di volume cerebrale annualizzata, *marker* surrogato di neurodegenerazione ⁽⁴⁾. Il raggiungimento dell'obiettivo del trattamento non può infine prescindere dalla condivisione del progetto terapeutico fra clinico e paziente.

I fattori prognostici

Non esiste ad oggi un marcatore in

grado di predire con certezza nel singolo paziente il rischio di progressione della malattia nel lungo termine. Sono stati però identificati dei fattori prognostici sfavorevoli, sia di evoluzione a SM clinicamente definita (CDMS, *Clinically Definite Multiple Sclerosis*) al manifestarsi del primo evento clinico, sia di accumulo di disabilità nel tempo a diagnosi confermata, che possono fungere da *drivers* per scelte clinico-terapeutiche appropriate ⁽⁵⁾:

- sesso maschile;
- esordio ad un'età maggiore di 40 anni;
- etnia afro-americana;
- gravità del primo attacco, in particolare un esordio multifocale, motorio-troncoencefalico-sfinterico;
- scarso recupero dopo il primo attacco clinico;
- alto carico lesionale alla RMN, in particolare con lesioni spinali-sottotentoriali;
- breve intervallo temporale fra il primo ed il secondo attacco;
- presenza di Bande Oligoclonali (BO) nel liquor;
- sviluppo precoce di disturbi cognitivi.

La scelta della strategia terapeutica

Dal punto di vista prescrittivo resta ancora valida la stratificazione delle opzioni farmacologiche attualmente disponibili per il trattamento delle forme SM-RR, in base al loro profilo di efficacia in termini di impatto sull'attività di malattia e di sicurezza in termini di effetti collaterali e possibili eventi avversi, in farmaci di prima, seconda e terza linea.

Nella pratica clinica, però, in base all'aggressività di esordio della malattia ed ai predittori prognostici sopraccitati, vengono applicati sostanzialmente

due approcci terapeutici: una strategia di *escalation therapy* (approccio *step-up*) ed una strategia di *induction therapy* (approccio *step-down*).

La strategia di *escalation*, che rappresenta il tipo di approccio tradizionale per la maggior parte dei pazienti, consiste in un iniziale utilizzo delle DMTs di cosiddetta prima linea e, nel caso di risposta al trattamento insoddisfacente, lo spostamento a trattamenti di maggior efficacia (DMTs di seconda e terza linea). Per quei pazienti che fin dall'inizio mostrano un profilo di aggressività della malattia più evidente, con indicatori prognostici molto sfavorevoli, risulta più appropriato un approccio di induzione, che consiste nell'utilizzo precoce di farmaci più attivi ma con profilo di sicurezza minore, seguito da una terapia di mantenimento ⁽⁶⁾.

Alcuni farmaci di seconda linea, come fingolimod e natalizumab, pur avendo un alto profilo di efficacia, non dovrebbero in realtà essere considerate terapie di induzione, dal momento che il loro meccanismo d'azione rapidamente reversibile espone al rischio di un rapido ritorno all'attività di malattia precedente dopo la loro sospensione. Alcuni dei nuovi trattamenti recentemente approvati, come alemtuzumab, cladribina, ed utilizzati in passato come mitoxantrone, invece, possono essere considerati come vere *induction therapies*. Per questa categoria di farmaci viene ora utilizzato il termine di terapie di immuno-ricostituzione (*Immune Reconstitution Therapy* - IRT); si tratta di trattamenti somministrati per un breve corso, in modo intermittente e non continuo, con la capacità di indurre una remissione della malattia per lungo tempo attraverso la deplezione dei cloni patogenetici autoreattivi ed il successivo ripristino di uno stato di immunore-

golazione; in una buona percentuale di pazienti possono risultare in una “cura” della malattia⁽⁷⁾.

Entrambi gli approcci presentano svantaggi e vantaggi, per cui la scelta più appropriata non può prescindere in ogni caso dalla sua contestualizzazione nelle specifiche caratteristiche del singolo paziente.

Il bilancio rischio-beneficio

Il numero sempre maggiore di opzioni terapeutiche rende sicuramente la scelta più complessa e richiede prima di tutto un accurato bilancio fra efficacia e sicurezza. La valutazione del rischio terapeutico nella SM è un processo complesso, che include sicuramente elementi oggettivi (dati della letteratura e di *real life* che emergono nel *post-marketing*), ma anche elementi soggettivi che riflettono la percezione individuale del rischio stesso (di neurologo, paziente e familiari, Enti regolatori) e l'interazione fra evidenza scientifica, pratica clinica ed epidemiologia.

In generale, si può dire che l'accettazione di un possibile rischio è tanto maggiore quanto maggiore è l'impatto in termini di efficacia del trattamento. Nella valutazione bisogna tenere in considerazione anche che il rischio di eventi avversi associato ad alcune DMTs si può modificare nel corso del tempo (es. natalizumab), nei pazienti più anziani, per l'immunosenscenza legata all'età, e per effetto del sequenziamento di farmaci.

È pertanto di fondamentale importanza mettere in atto le strategie più appropriate per mitigare/controllare i rischi specifici di ogni singolo farmaco in modo dinamico e coinvolgere in modo attivo il paziente, al quale vanno illustrati in modo dettagliato i possibili rischi e la motivazione clinica all'utilizzo dello specifico farmaco⁽⁸⁾.

Le comorbidità

Tutti i *trials* clinici di valutazione delle terapie per la SM escludono i pazienti con comorbidità, limitando in tal modo la conoscenza sui dati di sicurezza ed efficacia dei diversi trattamenti in questa tipologia di soggetti. Analisi sistematiche documentano come la presenza di comorbidità sia relativamente frequente nei pazienti con SM, possa esporre a rischi di eventi avversi cumulativi, influenzare la scelta e la risposta terapeutica, e tenda a ritardare l'inizio del trattamento, con possibili effetti negativi sul decorso della malattia⁽⁹⁾.

Aderenza e persistenza

La stretta aderenza e persistenza al trattamento sono elementi cruciali per il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico ed è dimostrato come la sua mancanza abbia un impatto estremamente negativo non solo in termini di efficacia, ma anche di impiego di risorse per la gestione della malattia. L'aderenza al trattamento, inteso come coinvolgimento attivo, volontario e collaborativo volto a raggiungere un risultato terapeutico, dipende ampiamente dalle informazioni che il paziente ha ricevuto sulla patologia e sulle cure, cioè dalla conoscenza e comprensione di quanto gli sta accadendo. L'aderenza può essere influenzata da molteplici fattori legati:

- al farmaco (effetti collaterali e modalità di somministrazione, intolleranza a precedenti terapie);
- al medico (inadeguata comunicazione, incompleta informazione);
- al paziente (aspettative, vissuti sulla malattia, motivazioni alla cura, aspetti emozionali quali ansia o depressione);
- alla malattia (cronicità del trattamento);
- a fattori socio-economici (supporto sociale percepito).

Gli studi che hanno valutato la modalità di utilizzo delle DMTs nel mondo reale indicano come vi sia un'aderenza subottimale, con un alto tasso di abbandono nei primi anni di trattamento sia per farmaci iniettabili sia orali; nella scelta della terapia più adatta per il singolo paziente è quindi di fondamentale importanza tenere in considerazione il fattore aderenza, riportandolo al centro del progetto terapeutico e coinvolgendolo nel processo decisionale⁽¹⁰⁾.

La centralità della persona con SM

La “presa in carico” più appropriata di persone affette da patologie croniche e complesse come la SM deve partire dal concetto di centralità del paziente, dove il tradizionale approccio centrato sulla malattia viene superato, integrando gli aspetti biologici con la valutazione dei fattori psichici e sociali che possono influire, anche in modo significativo, sulle manifestazioni e sul decorso della malattia somatica. Come abbiamo già accennato è quindi fondamentale favorire il coinvolgimento attivo della persona nei percorsi e nelle scelte che riguardano la propria vita, nel pieno rispetto della propria autodeterminazione, promuovendo momenti di confronto e scambio di informazioni e stabilendo un rapporto di alleanza terapeutica.

Tutte le informazioni devono essere fornite in modo chiaro, completo e tempestivo, riguardare le opzioni terapeutiche disponibili, le motivazioni delle scelte operate, gli obiettivi ed i possibili effetti collaterali, al fine di garantire la consapevolezza e l'aderenza al trattamento.

In tale ottica le misure validate di *outcome* riportate dai pazienti (*Patient-Reported Outcome* - PRO) possono integrare le misure tradizionali di valutazioni di dati clinici oggettivi,

consentire una migliore comprensione degli effetti della malattia e della terapia sulla QoL correlata alla salute e dare informazioni sulla soddisfazione globale; la percezione ed il soddisfacimento da parte dei pazienti nei confronti del loro trattamento può a sua volta influenzare poi l'aderenza, e quindi l'*outcome* ⁽¹¹⁾.

La terapia "ideale"

Le caratteristiche della terapia ideale possono essere così riassunte:

- rapida azione biologica, che si traduce in un effetto clinico immediato, con significativo impatto sui parametri di attività di malattia;
- effetti positivi persistenti nel tempo (se possibile anni), che permettano di mantenere le capacità lavorative e la QoL del paziente;
- promozione di un *reset* del sistema immunitario;
- assenza di effetto *rebound* dopo la sospensione;
- scarso rischio di indurre altre malattie autoimmuni o neoplasie;
- bassa frequenza di somministrazioni;
- bassi costi e semplicità gestionali;
- minimo rischio di eventi avversi gravi ed assenza di eventi avversi cumulativi nel sequenziamento;
- sostenibilità.

Al momento giusto e per la giusta durata

Starting. L'inizio del trattamento

È ormai un concetto consolidato che il danno assonale e la sua espressione morfologica, la perdita di tessuto cerebrale, sono presenti già nelle fasi precoci della SM e rappresentano un rilevante *marker* surrogato di progressione della malattia, correlando in modo significativo con i disturbi cognitivi, l'EDSS e la QoL.

Si ipotizza che l'infiammazione focale precoce rappresenti l'evento cruciale di partenza che innesca poi gli altri, e che la SM-RR possa essere considerata una malattia bifasica, con una prima fase precoce, con prevalenti aspetti di demielinizzazione secondaria all'infiammazione, ed una seconda fase (dal raggiungimento del punteggio di 3 all'EDSS), potenzialmente irreversibile e contrassegnata da aspetti di infiammazione diffusa e neurodegenerazione. Se durante la prima fase il tasso di progressione nel tempo è variabile, dipendente dal grado di infiammazione, nella seconda fase l'accumulo di disabilità è costante e prosegue in modo indipendente dalla fase iniziale ⁽¹²⁾; con il progredire della malattia vengono poi persi i compensi fra processi degenerativi e riparativi, ed è dimostrato come i soggetti che iniziano un trattamento DMT più tardivamente raggiungano un grado di disabilità maggiore più precocemente, rispetto a chi invece inizia il trattamento in modo anticipato.

Pertanto, tutti questi dati confermano l'attuale *consensus* sull'appropriatezza di un intervento con DMTs quanto più precocemente ed efficacemente possibile, al fine di interrompere la cascata di eventi (infiammazione, perdita assonale, atrofia), prevenire il danno cerebrale irreversibile che porta a disabilità e ritardare la progressione della malattia. A tale scopo, anche i nuovi criteri diagnostici recentemente pubblicati consentono una diagnosi ancora più precoce, pur preservando la specificità e sensibilità dei precedenti criteri ⁽¹³⁾.

Switching. La modificazione del trattamento

La risposta al trattamento è estremamente eterogenea nei pazienti con SM; un accurato monitoraggio clini-

co e neuroradiologico risulta di fondamentale importanza per consentire il precoce riconoscimento di una risposta terapeutica subottimale e permettere al clinico di ridisegnare le strategie decidendo, ove necessario, se privilegiare il passaggio ad un farmaco della stessa linea di trattamento (*switch* orizzontale), mantenendo quindi il medesimo profilo di sicurezza, o passare ad agenti di superiore efficacia, con l'obiettivo di fornire maggiori garanzie di controllo della malattia a fronte del rischio di un peggiore profilo di sicurezza (*switch* verticale).

È ancora argomento di dibattito il "come" e "quando" modificare la terapia, ma le evidenze a disposizione dimostrano come vi sia una finestra ristretta di opportunità per intervenire in modo efficace; a tale scopo, sono stati messi a punto dei modelli decisionali quantitativi, frutto dell'integrazione di criteri clinici e neuroradiologici, attraverso i quali il singolo paziente può essere definito parzialmente o *non-responder* ⁽¹⁴⁾.

I dati della letteratura documentano come un atteggiamento proattivo, che includa l'uso di DMTs ad alta efficacia ed uno stretto monitoraggio della risposta clinica e radiologica al trattamento, possa rallentare la progressione della malattia; va quindi evitata la cosiddetta "Inerzia Terapeutica", termine che definisce la scarsa propensione ad affrontare l'incertezza di un cambiamento terapeutico e la tendenza a mantenere lo *status quo*. Il concetto di appropriatezza va applicato anche nel sequenziamento dei trattamenti: è fondamentale considerare che il tipo e la durata degli effetti sul sistema immunitario del farmaco da sostituire possono influenzare la scelta della successiva DMT, in relazione ai possibili rischi di eventi avversi cumulativi

o correlati al tempo di *wash-out* necessario⁽⁵⁾. Non bisogna poi dimenticare che uno *switch* può rendersi necessario anche per problemi di tollerabilità, sicurezza o convenienza. In ogni caso, per operare una scelta appropriata, la modificazione di un trattamento deve essere attentamente discussa con il paziente, valutando il rapporto rischio-beneficio, la *compliance* al nuovo trattamento, lo stile di vita, tenendo in debito conto anche aspetti di pianificazione della vita futura.

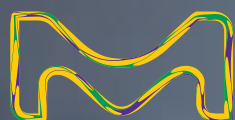
Appropriatezza organizzativa

L'appropriatezza organizzativa permette l'erogazione delle prestazioni impiegando risorse professionali ed economiche adeguate, a parità di sicurezza ed efficacia terapeutica.

Nel posto giusto/Dal professionista giusto

La SM costituisce il paradigma della patologia cronica ad alta complessità, che per le sue caratteristiche cliniche (giovane età di esordio, lunga durata di malattia, varietà dei sintomi, imprevedibilità dell'evoluzione), sociali (perdita di produttività) e l'elevato costo delle terapie farmacologiche, è gravata da costi socio-sanitari molto elevati. È una realtà che richiede programmi di cura diversificati e con alte competenze specialistiche, con un *continuum* gestionale che superi il sistema basato su singole prestazioni erogate da strutture scollegate, e integri le risposte farmacologiche a quelle riabilitative, al sostegno psicologico, alla promozione dell'autosufficienza ed autonomia personale, della partecipazione e inclu-

sione sociale. In questa ottica i PDTA (Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali) rappresentano la declinazione di un percorso ideale in un percorso reale, sulla base delle risorse locali disponibili. Nei PDTA vengono definiti modelli di presa in carico in risposta ai bisogni di salute, a partire dalla diagnosi e successivamente durante tutto il decorso della malattia. Si tratta di un nuovo modello gestionale, ove professionisti, manager e referenti istituzionali interpretano la malattia come *driver* che alimenta una specifica sequenza di attività erogate da strutture organizzative differenti (dalle Unità Operative ospedaliere fino ai Distretti socio-sanitari) in *setting* eterogenei (per esempio ospedalieri vs territoriali, ricovero vs regime ambulatoriale) e che richiedono competenze multi-



Numero Verde
800-44.44.22

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì
dalle 08:00 alle 18:00
Esclusivamente per assistenza tecnica



RebInfo.it: servizi, informazioni utili e consigli pratici per sostenerti ogni giorno nell'affrontare al meglio la Sclerosi Multipla.

MERCK

disciplinari e multiprofessionali. La novità di tale approccio consiste nel garantire un processo erogativo unitario, che trova nella malattia il suo criterio di progettazione e valutazione. Per garantire un trattamento della SM appropriato dal punto di vista gestionale/organizzativo, quindi, è necessario progettare e assicurare una presa in carico delle persone ammalate nella interezza dei loro bisogni, riconnettendo tutti i servizi e le prestazioni necessarie, diversificati nelle diverse fasi della malattia, con una logica di rete. I principali elementi di qualità ed appropriatezza gestionale della risposta offerta dai Centri SM, possono essere riassunti in:

- esperienza specifica nella malattia;
- integrazione delle diverse competenze;
- organizzazione integrata dei servizi con gestione comune delle informazioni;
- collaborazione con le associazioni a fini informativi ed educativi.

I modelli organizzativo/gestionali sopra descritti rappresentano, infine, un elemento a supporto della sostenibilità complessiva del sistema, garantendo il miglior utilizzo delle risorse disponibili.

A costi sostenibili

Inserito nello scenario economico attuale, il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) si trova a dover bilanciare risorse complessive limitate con costi crescenti. La sostenibilità dei servizi socio-sanitari erogati impone, pertanto, importanti riflessioni sul governo della spesa, in particolare per quanto riguarda l'utilizzo di trattamenti farmacologici innovativi ad alto costo e complessità di gestione.

In linea generale, il ruolo della valutazione economica di un trattamento farmacologico rientra nella valutazione della sua appropriatezza e ha il fine di ottimizzare l'allocazione delle risorse a disposizione ed aumentare le conoscenze sulle conseguenze economiche delle scelte.

Le tipologie di analisi più utilizzate in Sanità sono gli studi di minimizzazione dei costi, l'analisi costo-beneficio, l'analisi costo-efficacia e l'analisi costo-utilità. Senza entrare nei dettagli, l'analisi costo-beneficio svolge una valutazione in termini di corrispondenza monetaria, mentre l'analisi costo-utilità è una tecnica di valutazione economica che si focalizza in modo particolare sulla qualità dei risultati conseguiti in termini di QALY (*Quality-Adjusted-Life-Years*). L'ana-

lisi costo-efficacia è una valutazione economica completa, che identifica, misura e compara i costi e i risultati di programmi sanitari per massimizzare i benefici dato un vincolo di *budget*.

Di recente utilizzo è anche la *Budget Impact Analysis* (BIA), tecnica di valutazione finanziaria che indica quanto un investimento è sostenibile nel breve termine e fornisce un supporto concreto al processo decisionale, a patto che i dati siano affidabili e rappresentino il contesto territoriale esaminato. La SM viene considerata la seconda patologia più onerosa come costo/paziente dopo le malattie oncologiche (si stima che consumi lo 0,2 del PIL), dove il peso economico è dato dalla somma dei costi diretti, indiretti ed intangibili, rappresentati questi ultimi dal valore dato alla qualità di vita del paziente e dei familiari. Per costi sanitari diretti si intendono: costi di tutte le terapie utilizzate, farmacologiche e non farmacologiche; costi degli ausili fisici; costi di gestione, sia ambulatoriale che ospedaliera, comprendente tutte le voci di costo sanitario (esclusi i farmaci) che il Centro SM deve sostenere, comprese le ricadute di malattia.

La perdita di produttività dei pazienti (assenza a breve e lungo termine



dal lavoro per malattia ed abbandono precoce) e costi correlati alle cure informali, cioè non retribuite e prestate solitamente dai familiari, rappresentano le voci di costo indiretto maggiori. I fattori che incidono maggiormente sui costi della malattia aumentano poi in base alla gravità della stessa ed alla ricorrenza delle ricadute⁽¹⁵⁾.

Tutti questi dati rivestono una notevole importanza nella valutazione complessiva dell'appropriatezza terapeutica. Da una parte le DMTs innovative hanno aumentato i costi diretti della SM, avanzando i timori che il loro utilizzo rappresenti un onere insostenibile per il SSN, dall'altra esse si sono dimostrate in grado di ridurre/bloccare l'attività di malattia e ritardare la progressione della disabilità, migliorando la QoL di pazienti e familiari e riducendo a medio e lungo termine i costi complessivi associati alla gestione della malattia, in particolare i costi indiretti e sociali.

La valutazione farmacoeconomica di appropriatezza deve pertanto essere inserita in una prospettiva più ampia.

Conclusioni

L'attuale disponibilità di un gran numero di opzioni terapeutiche per la SM rappresenta sicuramente una grande opportunità per i clinici ed i pazienti, ma non è ancora chiaro come selezionare il trattamento giusto per ciascun paziente e quale sia la sequenza di terapie più sicura ed efficace. Nell'ottica di una terapia "personalizzata", è fondamentale una fenotipizzazione accurata del singolo paziente, individuando indicatori precoci di prognosi sfavorevole come *drivers* della scelta iniziale. Va sicuramente privilegiata l'efficacia, ma appropriatezza significa anche condividere con il paziente un progetto terapeutico che tenga in considerazione le sue preferenze, i fattori prognostici, le comorbidità con eventuali terapie concomitanti, elementi riguardanti lo

stile ed i progetti di vita ed i potenziali rischi/necessità di monitoraggio legati all'utilizzo di ogni singolo farmaco. Il trattamento precoce, la rapida identificazione di una risposta non ottimale (definendo quale sia la soglia di attività di malattia da considerare "non accettabile" per il singolo paziente) e la conseguente tempestiva modifica della strategia terapeutica sono alcuni dei nuovi paradigmi. È poi mandatorio un programma di gestione completo che affronti le eventuali comorbidità, prevenga i rischi a breve e lungo termine correlati ad ogni tipo di trattamento e veda nei PDTA l'applicazione delle Linee Guida nelle realtà organizzative locali. L'utilizzo di farmaci innovativi con impatto clinico documentato sulla progressione di malattia, ma con significativo onere economico, rende infine necessario condurre un'analisi farmacoeconomica accurata al fine di poter operare scelte razionali in un contesto di risorse limitate ■

Bibliografia

1. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018;25(2):215-237.
2. Giovannoni G. Personalized medicine in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag.* 2017;7(6s):13-17.
3. Lazibat I, Šamija RK, Rotim K. Innovative therapies redefine treatment goals in multiple sclerosis. *Acta Clin Croat.* 2016; 55(1):125-33.
4. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of "no evidence of disease activity" (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016; 22(10):1297-305.
5. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol.* 2017;264(12):2351-2374.
6. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(6):449-457.
7. Ziemssen T, Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(10):343-359.
8. Clanet MC, Wolinsky JS, Ashton RJ et al. Risk evaluation and monitoring in multiple sclerosis therapeutics. *Mult Scler.* 2014;20(10):1306-11.
9. Zhang T, Tremlett H, Leung S, et al; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Examining the effects of comorbidities on disease-modifying therapy use in multiple sclerosis. *Neurology.* 2016;86(14):1287-95.
10. Gerber B, Cowling T, Chen G. The impact of treatment adherence on clinical and economic outcomes in multiple sclerosis: Real world evidence from Alberta, Canada. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;18:218-224.
11. Coyle PK, Khatri BK, Edwards KR, et al; Teri-PRO Trial Group. Patient-reported outcomes in relapsing forms of MS: Real-world, global treatment experience with teriflunomide from the Teri-PRO study. *Mult Scler Relat Disord.* 2017; 17:107-115.
12. Leray E, Youanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.* 2010; 133(Pt 7):1900-13.
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revision of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173.
14. Sormani MP, Rio J, Tintorè M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(5):605-612.
15. Patti F, Amato MP, Trojano M, et al. Multiple sclerosis in Italy: cost-of-illness study. *Neurol Sci.* 2011;32(5):787-94.