

# IHPB

## ITALIAN HEALTH POLICY BRIEF

OPINIONI E CONFRONTI PER UNA SANITÀ SOSTENIBILE

### SCLEROSI MULTIPLA

## LA RWE COME CONTRIBUTO ALLA RICERCA, ALLA PRESA IN CARICO ED ALLA QUALITÀ DELLA VITA

#### INTRODUZIONE

Walter Gatti, *Direttore Responsabile Italian Health Policy Brief*

La sclerosi multipla è indubbiamente una patologia che lascia un peso debilitante costante e progressivo nella vita quotidiana dei pazienti. La proposta di un evento (e della conseguente pubblicazione) che si concentra sul contributo che la Real World Evidence può offrire alla ricerca, alla presa in carico ed alla qualità di vita nell'ambito della sclerosi multipla - a cui hanno partecipato anche importanti rappresentanti istituzionali, in primis il ministro per la Disabilità Alessandra Locatelli - è quindi una scelta di campo: cercare di essere concretamente al fianco di circa 137mila italiani che convivono con la malattia e che sono in attesa di risposte cliniche e sociali alle problematiche del loro vissuto quotidiano. Grazie al Barometro annuale realizzato da FISM ed AISM abbiamo da anni una fotografia puntuale di questo vissuto e, grazie alle eccellenze nella ricerca e nella clinica italiana, oltre che nello sviluppo di sempre nuovi armamentari terapeutici, abbiamo oggi una serie di risposte appropriate ai bisogni. Ma oggi anche la Real World Evidence può offrire dati di riferimento per affrontare una patologia cronica che ha un potenziale invalidante significativo.

Ecco dunque illustrati in breve i motivi che hanno portato la nostra testata a coinvolgere alcuni tra i massimi riferimenti clinici, associativi e della ricerca per realizzare un dialogo sullo stato attuale che ha lo scopo di contribuire a raccogliere le forze necessarie per imprimere un'accelerazione all'introduzione della RWE nelle Linee guida della patologia perché evidenze solide possono contribuire ad un'ottimizzazione nell'erogazione delle cure e nella valutazione dell'impatto clinico ed economico dei trattamenti oggi disponibili.

#### UN CONFRONTO NECESSARIO

On. **Alessandra Locatelli**; *Ministro per le disabilità*

Ringrazio tutti gli organizzatori e gli autori di questo importante momento di confronto e approfondimento sulla sclerosi multipla. Grazie ad AISM e FISM, che quotidianamente sono impegnate nel contrasto alla patologia e soprattutto nel sostenere i pazienti e le loro famiglie. Il contributo che la RWE può dare in termini di ricerca, presa in carico e cura alla Sclerosi Multipla è un tema molto interessante, nonché all'avanguardia, cui sono molto interessata.

Infatti, sono disponibile per un futuro confronto così da approfondire gli esiti di questa iniziativa e collaborare a quelle che ne scaturiranno, nell'ottica che istituzioni, terzo settore e privati debbano lavorare virtuosamente insieme, per il bene del Paese.

#### UN IMPEGNO COMUNE PER GARANTIRE UNA MIGLIORE QUALITÀ DELLA VITA

Sen. **Claudio Durigon**; *Sottosegretario per il Lavoro e le politiche sociali*

L'approccio basato sui dati, rappresentato dalla RWE, è cruciale per la nostra comprensione della sclerosi multipla e per lo sviluppo di strategie terapeutiche più efficaci. Attraverso la raccolta e l'analisi accurata dei dati provenienti dalla vita reale dei pazienti siamo in grado di ottenere una visione più completa e dettagliata della malattia, delle

sue variazioni e delle risposte ai trattamenti. Questa pubblicazione rappresenta un'opportunità preziosa per condividere esperienze, risultati e best practice nella raccolta e nell'uso della RWE, che possono contribuire in modo significativo a migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da sclerosi multipla.

L'accesso a dati di alta qualità e l'applicazione di analisi avanzate sono due fattori fondamentali per individuare soluzioni personalizzate e ottimizzare la gestione della malattia. Insieme, possiamo lavorare per promuovere un approccio integrato basato sull'evidenza nella gestione della SM, garantendo una migliore qualità di vita ai pazienti e offrendo loro nuove prospettive di cura.

#### DATI E SCLEROSI MULTIPLA: PLAUSO E IMPEGNO DELLA POLITICA

On. **Simona Loizzo**; *Membro XII Commissione Affari Sociali della Camera*

Prima di tutto devo portare il mio plauso per un'iniziativa che pone la sclerosi multipla al centro dell'attenzione e un grande ringraziamento va anche all'Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Quando ho iniziato il percorso da medico ho lavorato moltissimo con l'associazione perché avevamo bisogno di un collegamento con le associazioni e abbiamo creato, tra i primi in Italia, all'interno di un Hub di Cosenza, un approccio di accesso privilegiato ai disabili in ospedale e l'AISM è stata di grande supporto. Negli ultimi vent'anni i progressi della ricerca scientifica

hanno permesso di riconoscere che la sclerosi multipla è una malattia multifattoriale, quindi la genetica oggi è proprio uno dei fattori scatenanti, così come le infezioni virali. Pertanto, oggi più che mai, il goal terapeutico della sclerosi multipla non può prescindere da un'analisi eziologica di questo contesto multifattoriale. A causa delle peculiarità che la caratterizzano, anche la sua conosciuta cronicità, nonché il suo aspetto di malattia degenerativa, comporta un elevatissimo grado di disabilità, compresa in giovane età.

Tutto questo fa sì che la politica oggi investa la sua attenzione su patologie come questa e in generale su tutte le patologie neurodegenerative. Di ricordo con il Ministro Schillaci il sistema sanitario nazionale non è più sostenibile così com'è e quindi dobbiamo lavorare insieme, dai clinici, alle associazioni, alle istituzioni. Io sono una faultrice del dialogo costante con le associazioni dei pazienti. Bisognerà trovare nel futuro prossimo delle strategie che ci consentano di andare verso una sostenibilità economica, che non significa una perdita di possibilità di accesso o una disomogeneità di trattamento tra Regioni. In questo contesto della giornata di oggi mi interessa parlare di *Real World Evidence*. Io sono stata sempre una grande sostenitrice della medicina di prossimità e della medicina basata su evidenze e per questo la sanità digitale, di cui mi onoro di presiedere l'Intergruppo, rappresenta il punto di arrivo, perché coniuga quelli che sono gli obiettivi della ricerca scientifica: ovvero acquisire i dati del paziente con il consenso dello stesso. A tal riguardo, io vengo da un incontro con il Garante della Privacy, perché spesso una normativa invasiva in termini di protezione dei dati limita la ricerca.

Alla fine basta la liberatoria del paziente per far sì che i dati possano essere utilizzati per la ricerca scientifica e fare dunque un grande passo in avanti. Nella presidenza dell'Intergruppo, noi abbiamo presentato una proposta di legge sulle terapie digitali, che rappresentano, secondo me, una grande opportunità, perché anche dal punto di vista legislativo siamo in ritardo rispetto a Francia e Germania. Ritengo che le terapie digitali debbano poter essere fruibili su tutto il territorio nazionale senza creare disomogeneità. Rispetto a queste direttive, noi ci muoveremo per rendere presto disponibili le linee guida del Ministero e soprattutto il criterio legislativo di scelta di aree di flessibilità del Sistema Sanitario Nazionale. Questo deriva anche dal confronto con i clinici e con i rappresentanti delle Agenzie. Nel nostro Paese ci sono dei muri anche culturali che vessano i processi di evoluzione che devono essere assolutamente superati, e quindi io sono favorevole all'utilizzo dei dati. Penso che il nostro unico obiettivo debba essere quello di creare sistemi più performanti che rendano più leggero il Sistema Sanitario Nazionale, togliendo quei ganci che spesso lo tengono a freno.

#### SCLEROSI MULTIPLA: UN IDENTIKIT

**Mariapia Amato**; *Professore Ordinario in Neurologia Università di Firenze – Past PresidentECTRIMS*

Il mio compito è quello di fornire un identikit della malattia e di delineare quelle che sono le caratteristiche fondamentali della sclerosi multipla, che poi saranno approfondite anche negli interventi successivi. La sclerosi multipla è la più frequente ed importante malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale, con carattere sia infiammatorio sia degenerativo. La causa è multifattoriale e la patogenesi è di natura autoimmune, dovuta a una reazione immunitaria diretta contro gli antigeni della guaina mielinica che riveste le fibre nervose all'interno del sistema nervoso centrale. Un aspetto molto importante è che si tratta di una patologia del giovane e del giovane-adulto, che inizia nella maggior parte dei casi tra i 20 e i 40 anni di età, colpisce maggiormente il sesso femminile ed esistono, anche se rare, delle forme

pediatriche. Il decorso è cronico nell'arco di diverse decadi con un potenziale invalidante importante, soprattutto quando si passa dalla prima fase infiammatoria alla fase progressiva.

Di fatto la sclerosi multipla è la principale causa di disabilità nel giovane-adulto, dopo i traumi. Per questo motivo l'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che il suo impatto sia superiore a patologie legate all'invecchiamento come la demenza o l'ictus.

L'Atlante della sclerosi multipla rivela come ci siano 3 milioni di persone in tutto il mondo che convivono con quest'importante patologia. Il numero di casi nelle diverse aree geografiche non è uniforme, si descrivono aree ad alto, medio e basso rischio e l'Italia rientra a pieno titolo tra le aree ad alto rischio.

Il Barometro della SM stima un'incidenza pari a 6 nuovi casi per 100.000 abitanti all'anno. In Italia ci sono 137.000 persone che convivono con questa patologia e una significativa porzione di queste sono incluse nel Registro Italiano della Sclerosi Multipla. Abbiamo detto che la causa è multifattoriale, quindi deriva da un'interazione complessa fra fattori di predisposizione genetica, fattori di natura extra-genetica e fattori legati allo stile di vita del soggetto, tra cui il fumo, attivo e passivo, la carenza di vitamina D o l'obesità, per citare quelli che sono documentati in maniera più robusta.

Mi soffermo brevemente su alcune nuove evidenze delle caratteristiche patologiche della malattia, perché queste ci hanno portato a rivedere in maniera sostanziale la malattia e l'atteggiamento terapeutico. Intanto non è una malattia che colpisce esclusivamente la guaina dei nervi, ma anche la fibra nervosa (l'assone) è colpita durante la fase infiammatoria.

Il danno dell'assone è irreversibile, poiché se esso supera un valore soglia di compensazione, si determina la disabilità irreversibile. Pertanto, se il danno assonale è precoce, anche la terapia deve essere assolutamente precoce. Non è una malattia esclusiva della sostanza bianca, ma interessa anche la sostanza grigia corticale e subcorticale e questo ha importanti riflessi sia diagnostici che prognostici. Non è una malattia che si limita alle lesioni che noi vediamo alla risonanza magnetica di routine nel monitoraggio del paziente. Infatti, con delle metodiche di risonanza magnetica molto sofisticate, si può notare come anche la sostanza bianca e la sostanza grigia al di fuori delle lesioni soffrono e siano alterate. Pertanto, vi è un interessamento diffuso del tessuto a livello del sistema nervoso centrale.

Negli ultimi anni, un'altra caratteristica emersa è l'effetto *smouldering* della malattia. Il termine "*smouldering*" è difficilmente traducibile in italiano, ma l'immagine che rende meglio questo aspetto è quella della brace che cova sotto la cenere. Tale progressione silente è definita anche "progressione indipendente dall'attività di ricaduta", ovvero il paziente non ha ricadute e non presenta nuove lesioni alla risonanza magnetica, eppure c'è una progressione strisciante e silente della sua disabilità. Veniamo alla terapia. Sappiamo che la sclerosi multipla ha goduto di uno straordinario progresso terapeutico.

A partire dagli anni Novanta ad oggi, oltre venti molecole sono state trovate e messe sul mercato, e a partire dagli anni Duemila vi sono anche delle molecole ad alta efficacia terapeutica. Questa è stata anche la spinta principale ad una revisione e ad un aggiornamento dei criteri diagnostici per arrivare ad una diagnosi nei tempi più rapidi possibili. L'evoluzione dei criteri diagnostici che portano ad una diagnosi precoce ha significato anche una terapia precoce. Dagli anni Ottanta ad oggi, infatti, c'è stata una riduzione dell'attesa diagnostica del 77% e da quel che vediamo oggi è possibile fare una diagnosi entro i primi cinque mesi dall'insorgenza

dei sintomi e in parallelo una riduzione dell'82% dei tempi della terapia, potendo dunque proporre una terapia entro i primi sette mesi dall'insorgenza dei sintomi.

Questa anticipazione della diagnosi e della terapia ha effettivamente modificato il decorso della malattia e la prognosi del paziente a lungo termine? In una ricerca degli anni Ottanta su dati della Mayo Clinic, e quindi in epoca decisamente pre-farmacologica, vediamo come il paziente impiegava mediamente quindici anni ad arrivare ad un importante grado di disabilità (impiego del bastone per camminare) dall'inizio della malattia. Abbiamo oggi diversi studi osservazionali che dimostrano come l'anticipazione della diagnosi e della terapia ha migliorato la prognosi. Negli anni Duemila, in cui sono stati varati nuovi modelli diagnostici e sono stati immessi sul mercato farmaci potenti, di fatto i pazienti diagnosticati raggiungono il bastone per camminare ad un'età significativamente più avanzata. Dunque, avere diverse possibilità terapeutiche significa dover profilare accuratamente la prognosi del paziente individuale, per ritagliare la terapia sulle sue caratteristiche e quindi personalizzare la terapia. Oggi abbiamo fatto notevoli progressi anche in questo campo utilizzando non più solo dei fattori di prognosi demografici e clinici, ma anche sempre di più di risonanza magnetica.

Poi c'è un'intensissima ricerca nel campo dei bio-marcatori umorali (nel siero e nel liquor) in modo da affinare sempre di più la predizione prognostica. In un prossimo futuro, probabilmente, attraverso i *big data* e utilizzando algoritmi di *machine learning* potremo passare da una terapia personalizzata ad una vera e propria terapia di precisione, come nel campo oncologico, anche per la Sclerosi Multipla.

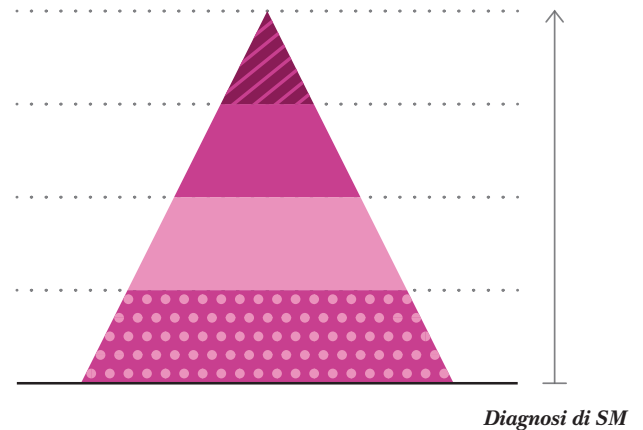
#### NUOVI ALGORITMI TERAPEUTICI

**Claudio Gasperini**; *Coordinatore gruppo di Studio SM-SIN, Direttore UOC Neurologia e Neurofisiopatologia, San Camillo Forlanini, Roma*

La sclerosi multipla è una malattia autoimmune del sistema nervoso centrale che colpisce milioni di persone in tutto il mondo. Caratterizzata da un'infiammazione cronica e dalla demielinizzazione dei nervi, la sclerosi multipla può portare a una vasta gamma di sintomi e disabilità. Tuttavia, negli ultimi decenni, sono stati compiuti notevoli progressi nella gestione di questa malattia complessa, e uno degli aspetti chiave di questa gestione è il trattamento precoce con farmaci ad alta efficacia. Grazie alle nuove evidenze scientifiche vi è stato un notevole miglioramento nell'evoluzione degli algoritmi terapeutici nell'ottica di ottimizzare e personalizzare la terapia. Nella **figura 1** si evince come siamo passati da un algoritmo definito di "escalation", caratterizzato da un iniziale trattamento con farmaci a bassa efficacia, ma con un ottimale profilo di sicurezza, ad un algoritmo di "induzione", che utilizza farmaci a più alta efficacia anche se con un profilo di minor sicurezza. L'algoritmo di *Escalation* viene oggi meno utilizzato rispetto al passato perché, grazie a studi di neuropatologia e risonanza magnetica non convenzionale, è emerso che la fase infiammatoria e quella degenerativa iniziano sin dall'esordio della malattia. Sempre gli studi di risonanza magnetica non convenzionale hanno evidenziato il rilevante impatto sulla malattia della neuroplasticità, e quindi della capacità del nostro cervello di compensare le funzioni che vengono perse in relazione al danno strutturale delle lesioni demielinizzanti. (**Figura 2**)

Tutto ciò fa emergere una rappresentazione della malattia non con fasi sequenziali ma come un continuum, in cui la componente infiammatoria e quella degenerativa si presentano fin dall'esordio e a cui si associa una capacità di neuroplasticità del sistema nervoso centrale in grado di compensare, almeno inizialmente, la ridotta funzionalità legata alla presenza del danno strutturale. La neuroplasticità è influenzata, inoltre, dall'età, per cui anche in assenza di patologia con l'avanzare degli anni si accumula perdita di tessuto con conseguente riduzione dei meccanismi compensatori. (**Figura 3**) Tutte queste conoscenze hanno portato alla definizione di una visione della progressione della malattia che viene definita "teoria della soglia": i pazienti all'inizio, sebbene presentino una malattia molto infiammatoria con graduale accumulo di danno strutturale, tendono a non manifestare i deficit clinici funzionali perché grazie alla neuroplasticità compensano attivando numerose altre aree cerebrali non ancora colpite dalla malattia. Tuttavia, con il passare del tempo, se non si interviene tempestivamente sulla degenera-

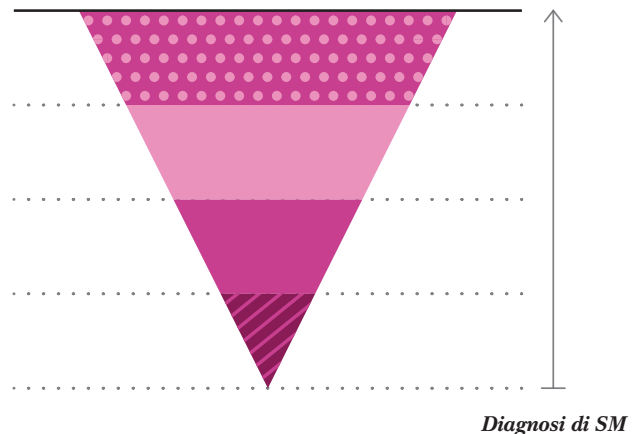
#### Strategia di Escalazione



**Figura 1.** "La terapia di *escalation* consiste nell'inizio precoce della prima linea di DMD. Se i DMD di prima linea sono inefficaci o parzialmente efficaci, la terapia in corso passa a farmaci di seconda linea".

*Figura 1.*

#### Strategia di Induzione



**Figura 2.** "La terapia *induction* prevede l'uso precoce di farmaci immunosoppressivi, seguito da un trattamento di mantenimento a lungo termine, generalmente con l'uso di agenti immunomodulatori".

*Figura 2.*

sticità è influenzata, inoltre, dall'età, per cui anche in assenza di patologia con l'avanzare degli anni si accumula perdita di tessuto con conseguente riduzione dei meccanismi compensatori. (**Figura 3**) Tutte queste conoscenze hanno portato alla definizione di una visione della progressione della malattia che viene definita "teoria della soglia": i pazienti all'inizio, sebbene presentino una malattia molto infiammatoria con graduale accumulo di danno strutturale, tendono a non manifestare i deficit clinici funzionali perché grazie alla neuroplasticità compensano attivando numerose altre aree cerebrali non ancora colpite dalla malattia. Tuttavia, con il passare del tempo, se non si interviene tempestivamente sulla degenera-

zione utilizzando farmaci ad alta efficacia, il sistema nervoso non sarà in grado di compensare e si appaleserà una progressione della disabilità su cui non si potrà più intervenire. (Figura 4) Questa nuova visione dei meccanismi neuropatologici della malattia suggerisce in maniera inequivocabile l'utilizzazione dei farmaci ad alta efficacia nelle fasi iniziali della malattia al fine di cambiare realmente la storia naturale della malattia. Per poter intervenire precocemente la comunità scientifica ha proposto una revisione dei criteri diagnostici. Questi criteri consentono di fare diagnosi fin

dall'esordio della malattia e fin dal primo episodio, e conseguentemente iniziare il trattamento fin dalle prime fasi della patologia. Studi di *Real World* confermano che questo approccio diagnostico terapeutico porta realmente ad un miglioramento della storia naturale della malattia. Uno studio italiano ha stratificato le coorti di pazienti per decenni dal 1980 al 1990 e fino al 2011. È emerso chiaramente che, considerando come outcome clinico il raggiungimento di un deficit motorio significativo, ossia la necessità per deambulare di un appoggio unilaterale, nei pazienti con diagnosi

**Riorganizzazione funzionale corticale nella Sclerosi Multipla: SM vs CN**

Controlli normali

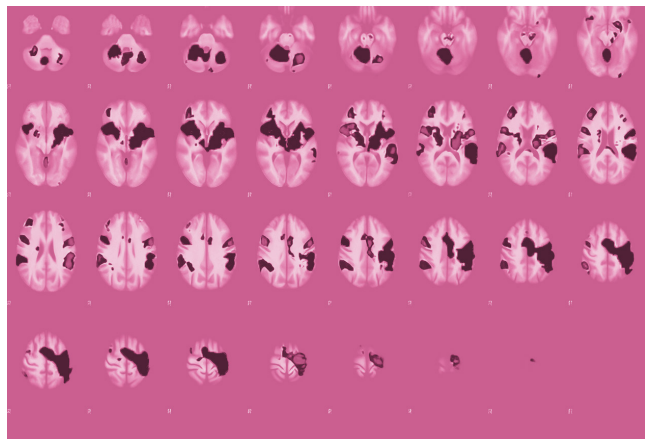


Figura 3.

Sclerosi Multipla

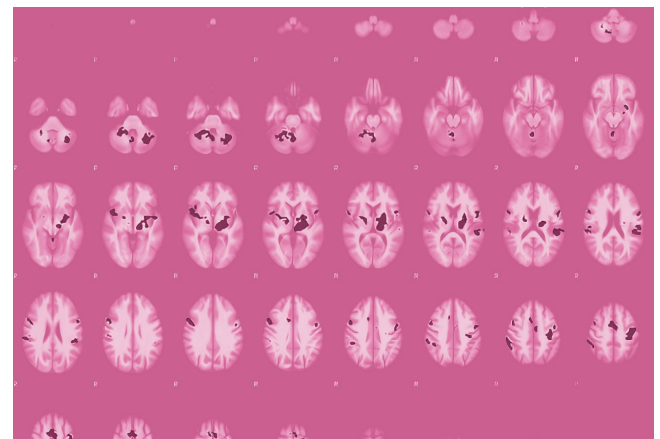


Figura 4.

**La SM progredisce come un continuum tra gli stadi RR e SP**

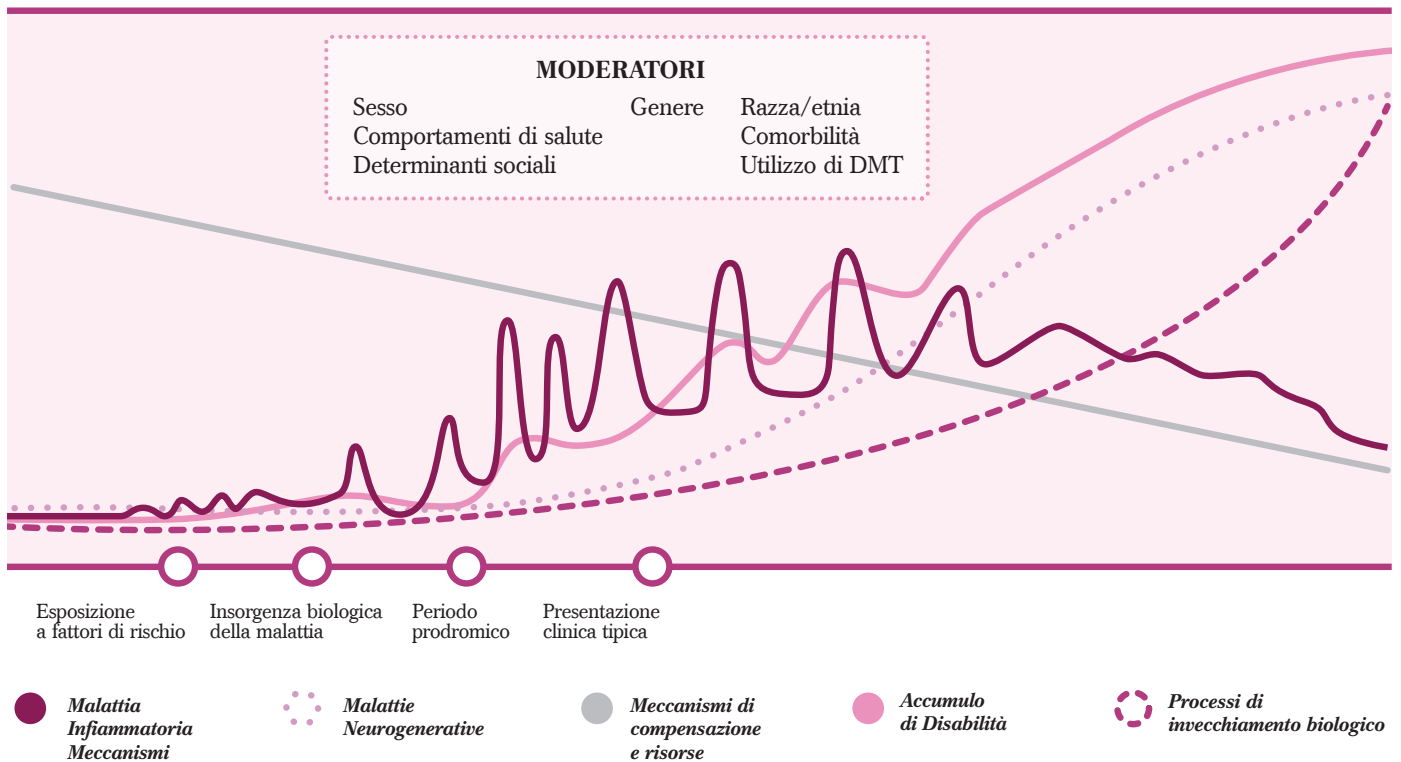
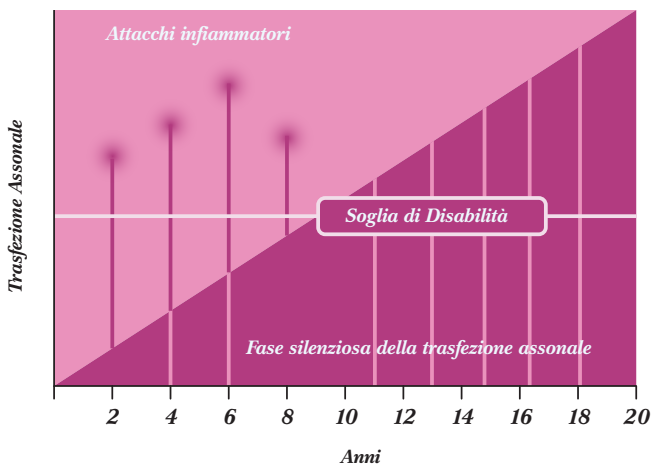


Figura 5.

prima del 2000 l'outcome è raggiunto dal 47% di essi, mentre, nei pazienti con diagnosi successiva ai criteri di McDonald, questa percentuale scende al 15%, dimostrando che il nuovo approccio diagnostico terapeutico può realmente cambiare la storia naturale dei nostri pazienti. (Figura 5)

Inoltre, moltissimi studi di *Real World* su corti nazionali ed internazionali hanno dimostrato come l'inizio precoce di un trattamento ad alta efficacia rallenti significativamente la progressione della malattia se comparato con una coorte di pazienti trattati precocemente ma con farmaci a moderata efficacia. (Figura 6) Alla luce di quanto detto, è oggi universalmente riconosciuta dalla comunità neurologica l'importanza di intervenire sulla malattia il più precocemente possibile con i farmaci più efficaci, al fine di prevenire

**Lipotesi di soglia**



*I deficit neurologici nella sclerosi multipla derivano dalla demielinizzazione infiammatoria acuta e dalla degenerazione assonale. La trasfezione assonale nei siti di infiammazione inizia all'esordio della malattia, ma è clinicamente silente perché il SNC compensa la perdita neuronale.*

*Il danno assonale può rappresentare il processo patogenetico di base responsabile della conversione della SM recidivante-remittente (SM-RR) in SM secondaria-progressiva (SM-SP). Quando viene superata una soglia di danno assonale, i pazienti con SM recidivante-remittente entrano in uno stadio secondario-progressivo irreversibile. La SM, come tutte le malattie neurodegenerative, ha una fase silente.*

Figura 6.

il danno neurodegenerativo innescato dall'infiammazione. In altre parole, le prime fasi della sclerosi multipla rappresentano un'importante finestra terapeutica di opportunità per ritardare o prevenire la progressione irreversibile della disabilità, responsabile degli alti costi sociali della sclerosi multipla. Una sensibile riduzione dei costi socio-sanitari della sclerosi multipla è quindi ipotizzabile solo se sarà possibile contenere e rallentare i processi neurodegenerativi e ridurre la disabilità ad essi associati, grazie ad una diagnosi precoce e corretta e ad un percorso terapeutico personalizzato. Si può riflettere sull'elevato costo dei farmaci ad alta

efficacia pensando anche al tema della sostenibilità economica del nostro sistema sanitario. Sappiamo che la sclerosi multipla è una patologia del giovane adulto, sappiamo che il suo costo si delinea nei costi diretti, che sono appunto i costi dei farmaci, ma anche nei costi indiretti, che sono i costi di perdita della produttività del paziente, e i costi intangibili, che sono quelli della qualità di vita. Recenti studi di farmaco-economia ci dimostrano come se noi avessimo una visione a medio-lungo termine l'iniziale aumento dei costi diretti verrebbero recuperati nel lungo termine, grazie alla riduzione dei costi indiretti correlati alla minor perdita di produttività dei pazienti e dei caregivers.

In conclusione, gli algoritmi terapeutici della sclerosi multipla si sono modificati in maniera sostanziale nel corso degli anni, e il trattamento precoce con farmaci ad alta efficacia è emerso come un passo cruciale nella gestione di questa malattia.

Sebbene ci siano sfide e rischi associati, l'obiettivo di rallentare la progressione della sclerosi multipla e migliorare la qualità della

**Sclerosi Multipla evoluzione delle disabilità**

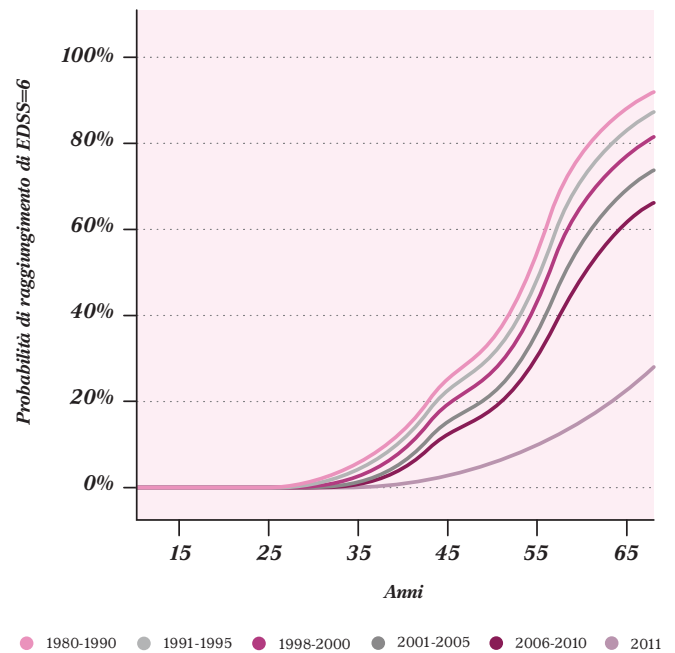


Figura 7.

vita dei pazienti rende questa strategia un punto fermo nella gestione moderna della malattia.

La ricerca continua e lo sviluppo di nuovi farmaci promettono ulteriori miglioramenti nella gestione della SM, portando speranza a coloro che affrontano questa sfida.

**ADVOCACY CON DATI DI SCENARIO: L'IMPORTANZA DEL BAROMETRO DELLA SCLEROSI MULTIPLA E PATOLOGIE CORRELATE.**

**Mario Alberto Battaglia;** *Presidente FISM e Direttore Generale AISM*

Per sensibilizzare le Istituzioni sulla sclerosi multipla ed ottenere risposte non bastano le parole: è cruciale documentare con dati concreti lo scenario dei bisogni, delle richieste e delle risposte, già date o non ottenute dal servizio pubblico.

Ovviamente significa, nello scenario di oggi dove il cosiddetto ter-

Terapia precoce “ad alta efficacia” vs escalation sulle traiettorie di disabilità a lungo termine

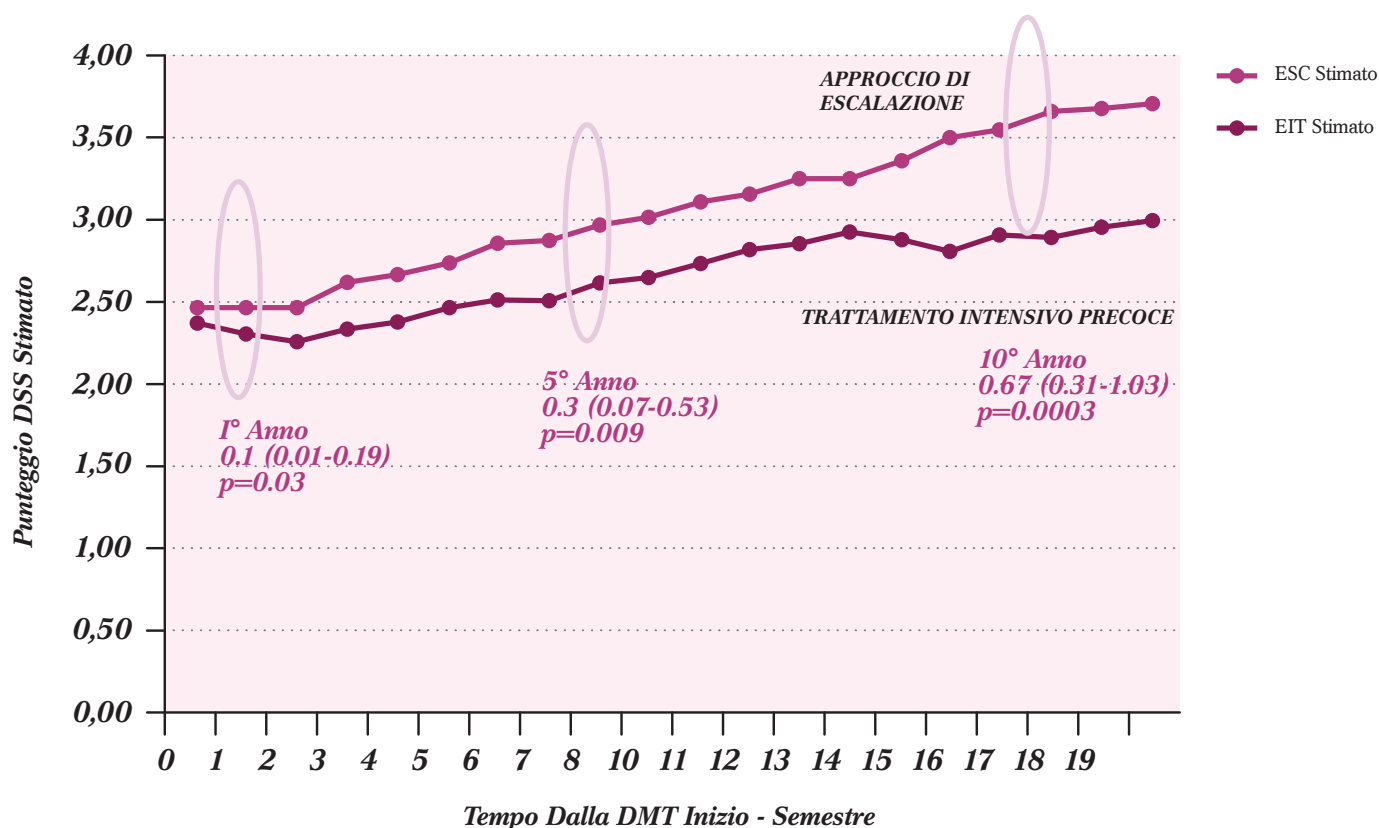


Figura 8.

zo settore fa la differenza, documentare anche il lavoro ed i risultati del nostro agire come associazione, un'attività essenziale per la comunità e le istituzioni. Il “Barometro della sclerosi multipla e patologie correlate” è uno strumento fondamentale e fornisce uno sguardo approfondito sulla sclerosi multipla in Italia con indagini, analisi e contributi di tutti gli *stakeholder*, fra i primi le persone coinvolte, con le loro storie di vita con la patologia. Oggi abbiamo una realtà della sclerosi multipla positiva rispetto al passato, ma rimane imperativo fornire risposte concrete, sapendo che intervenire bene e precocemente significa prevenzione secondaria per le 137 mila persone con sclerosi multipla, una migliore qualità di vita e una minore spesa pubblica con minor carico sociale per gli anni futuri.

La recente revisione della “Carta dei Diritti delle persone con sclerosi multipla e patologie correlate” mette in luce, tra i dieci diritti sanciti, il diritto alla salute e alla ricerca come diritti fondamentali. È un impegno condiviso che coinvolge persone con sclerosi multipla, clinici, istituzioni, l'Associazione di pazienti (AISM) e tutti gli attori del sistema. Con l'introduzione dell'Agenda 2025, che comprende le priorità e le azioni del “Barometro”, chiediamo a ciascun individuo di partecipare attivamente nel supportare, promuovere e attuare il cambiamento. Il “Barometro” rappresenta un indicatore condiviso di avanzamenti, ma anche di carenze rispetto agli obiettivi dell'Agenda. È fondamentale, in questo quadro, riconoscere il ruolo centrale dei Centri per la Sclerosi Multipla nella gestione della patologia, ma essi devono interagire efficacemente con il territorio e ottenere adeguate risorse.

I Percorsi Diagnostico-Terapeutici-Assistenziali (PDTA) rappresentano un diritto esigibile per la persona per accedere alla diagnosi, alla terapia specifica ed alle cure che richiedono implementazione

da parte delle istituzioni locali e regionali. È cruciale garantire personale e risorse adeguate al fine di fornire assistenza tempestiva e di alta qualità in tutte le fasi della sclerosi multipla, dalla diagnosi alla grave disabilità. I tempi di attesa e i problemi generali nel settore sanitario devono essere affrontati insieme a questioni come la tempestività e la personalizzazione della terapia specifica, oltre alla necessità di collegare i Centri con il territorio per offrire approcci interdisciplinari, riabilitazione, supporto psicologico e assistenza sociale. Dato che i PDTA non sono ancora presenti in tutte le Regioni, abbiamo il dovere di definirli, attuarli concretamente e superare le disparità territoriali riconoscendo dei livelli standard con il PDTA di riferimento nazionale.

Dobbiamo garantire una rete di servizi anche sul territorio per affiancare i Centri di riferimento e per rispondere ai bisogni dei casi più gravi considerando non solo gli aspetti sanitari, ma anche quelli sociali per una piena inclusione, intervenendo infine per alleviare il carico per le famiglie. Qualsiasi taglio al SSN, alle terapie specifiche e all'assistenza territoriale, metterebbe a rischio gli sforzi finora raggiunti con l'Agenda della sclerosi multipla 2020 e quella 2025 e soprattutto in prospettiva aumenterebbero i costi pubblici e il carico assistenziale. Dobbiamo lavorare per garantire un futuro migliore per chi vive con la sclerosi multipla, offrendo risposte concrete e soluzioni integrate. Il diritto al lavoro interviene per garantire l'accesso e il mantenimento del lavoro ai più giovani e a chi affronta da anni la malattia. È una componente essenziale di questa visione, poiché contribuisce a migliorare la qualità di vita delle persone con sclerosi multipla e a ridurre i costi del sistema sanitario e assistenziale. Un altro aspetto cruciale da considerare riguarda la riabilitazione. Le nostre indagini evidenziano le carenze di risposte adeguate, mentre la ricerca scientifica

ha dimostrato che una riabilitazione tempestiva e adeguata, dall'inizio della patologia in poi, non solo migliora la qualità di vita dei pazienti, ma riduce significativamente il costo a carico del servizio sanitario, poiché diminuisce la necessità di interventi e servizi correlati grazie al miglioramento della condizione neurologica e al minor bisogno di assistenza.

Infine, la ricerca scientifica è fondamentale per comprendere e affrontare la sclerosi multipla.

La Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM) gioca un ruolo cruciale in questa ricerca, indirizzandola, promuovendola e finanziandola. Attualmente lavoriamo sulla ricerca per la prevenzione primaria, secondaria e terziaria, promuoviamo le reti internazionali di ricerca e l'Agenda globale con la Federazione Internazionale (MSIF) di cui siamo tra i principali attori, nonché finanziamo infrastrutture di ricerca come i Centri di ricerca avanzata di risonanza, le reti e i Centri di eccellenza ed il Registro Italiano Sclerosi Multipla. Questo Registro, creato dalla FISM con i Centri neurologici di riferimento attraverso i dati di oltre 85.000 pazienti, contribuisce a indirizzare le strategie terapeutiche e a fornire dati di efficacia e di safety.

Ma soprattutto l'Associazione, insieme alla Fondazione, significa coinvolgimento delle persone nella ricerca scientifica, affinché la ricerca diventi cura, anzi cure, per cambiare la realtà e rendere oggi il mondo "libero" dalla sclerosi multipla. La ricerca scientifica e la partecipazione attiva dei pazienti sono centrali in questa missione. Affrontiamo le sfide con determinazione e chiediamo un impegno vero alle Istituzioni e a tutti gli *stakeholder*.

**PANORAMICA DEI PROGRESSI NELLA RICERCA SCIENTIFICA**

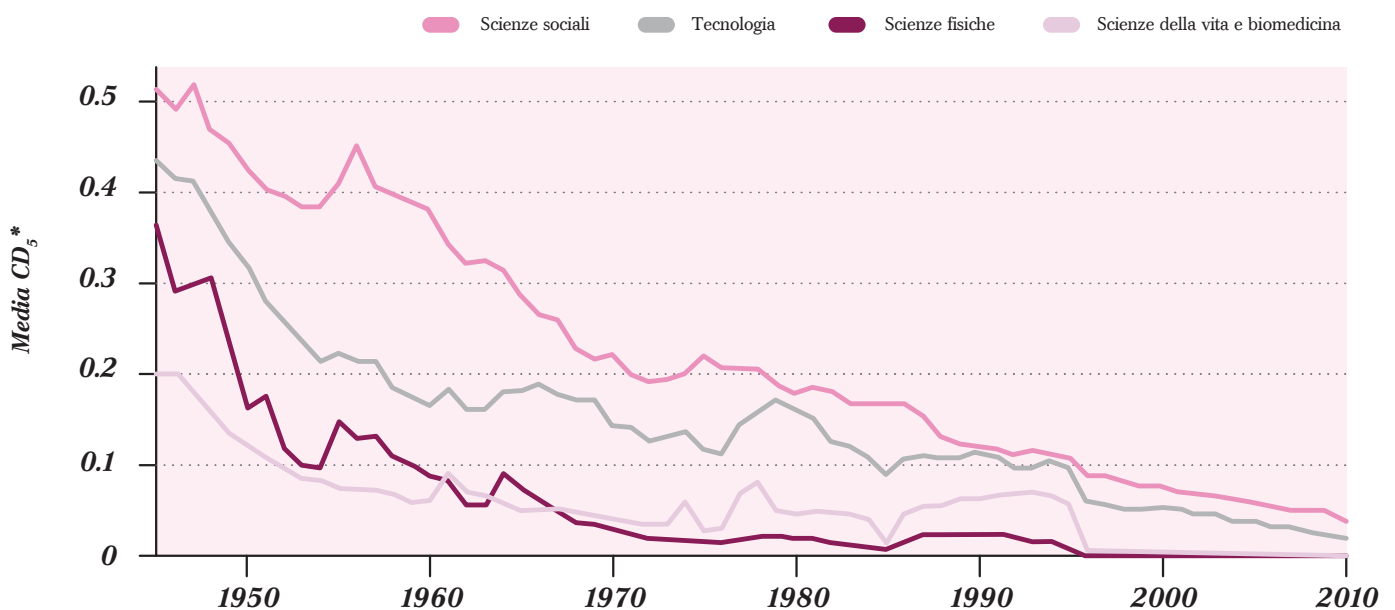
**Marco Salvetti**; *Professore all'Università Sapienza di Roma, Direttore del Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso*

Vorrei iniziare dalle attuali criticità, che sono sia di ordine generale nella ricerca biomedica sia specifiche per la malattia di cui ci troviamo a parlare. Sembra strano parlare di criticità in questo periodo dove in realtà le capacità computazionali si sono evolute in modo esponenziale, e questo dovrebbe comunque favorire il progresso. Però, di fronte a questo grafico presentato da *Nature*<sup>1</sup> (**Figura 9**), vediamo come la curva di quelli che sono poi i progressi disruptive, in realtà, scenda. Sempre nello stesso numero viene evidenziato come in realtà non si sappia perché questo succeda; a fronte della nostra grande capacità di analizzare i dati, sembra quasi che per certi versi non stiamo progredendo. Stando un po' chino anche più concentrati su quello che ci interessa, passiamo ad esaminare le criticità specifiche della sfera della malattia.

La prima criticità è il fatto di non aver ancora compreso quali siano le cause, e una seconda riguarda i meccanismi di progressione, complessi e di tipo infiammatorio, che quindi comprendono il sistema immunitario, il sistema nervoso e altre cellule che interagiscono in tremila modi provocando un'infiammazione tra di loro. Abbiamo a che fare con i due sistemi più complessi dell'organismo che interagiscono tra loro e che rendono la situazione difficile da gestire. I progressi aprono ad alcune difficoltà: ad esempio consideriamo il virus Epstein Barr, il quale è forse quello più complicato tra tutti quelli presenti nel nostro organismo perché si è

**La scienza dirompente diminuisce**

Per quantificare quanto un articolo scuote il campo, i ricercatori hanno usato una metrica chiamata indice CD, con razze da 1 per gli articoli più dirompenti a -1 per quelli meno dirompenti. L'analisi di milioni di articoli mostra che la dirompenza è diminuita nel tempo in tutti i campi analizzati.



\* La media CD<sub>5</sub> è l'indice CD cinque anni dopo la pubblicazione di un articolo

Figura 9.

1. Max Kozlov; "Disruptive" science has declined — even as papers proliferate"; *Nature*; 2023

evoluto con noi in decine di migliaia di anni e perché controlla il nostro sistema immunitario. Risulta quindi molto difficile districarsi fra le azioni fisiologiche del virus sul nostro sistema immunitario e quelle patologiche. In più, l'altro progresso sulla genetica, ci consegna nuovi e numerosi geni implicati nella sclerosi multipla. Moltiplicando le interazioni fra i geni e quelli di Epstein Barr che li controllano abbiamo un sistema estremamente complesso. L'intelligenza artificiale ci viene incontro. In un articolo del *New England Journal of Medicine* l'autore ha colto il punto della sua importanza<sup>2</sup>. Però l'intelligenza artificiale è una scatola nera, neanche gli esperti conoscono l'incidenza della stessa. L'importante è che non sia una scatola vuota perché, se lo fosse, allora non si potrebbe lavorare. Per questa ragione sono fondamentali i dati. Ci sono Nazioni che questo l'hanno capito con largo anticipo: il Regno Unito per primo, con un'iniziativa importante, ma anche la Finlandia e l'Estonia, le quali hanno creato delle biobanche, ovvero un database nel quale i cittadini di queste nazioni accettano di dare il proprio report sanitario, di essere seguiti in modo prospettico e soprattutto di dare prelievi di sangue per profilare la genetica di ciascuno dei partecipanti e capire veramente le cause delle malattie. La cosa fondamentale è il linkage con il Servizio Sanitario Nazionale del Regno Unito, paese nel quale le più prestigiose riviste ormai pubblicano ogni settimana almeno un lavoro realizzato grazie ad esso. Da noi tutto questo è stato intuito diversi anni fa da FISM e dalla Professoressa Trojano, che hanno dato vita al Registro Italiano Sclerosi Multipla, ma note positive arrivano anche dal Professor Filippi per quanto riguarda la risonanza magnetica e dalla Professoressa D'Alfonso per la ricerca genetica. Insomma, anche in Italia abbiamo tutta una serie di situazioni che possono, per la sclerosi multipla, metterci in condizione di fare qualcosa che non solo somigli, ma che per certi versi possa essere anche più efficiente, della UK Biobank. Questo è un impegno che FISM e tutte le persone che lavorano in Italia si stanno prendendo: creare un luogo dove i dati clinici, genetici e di risonanza magnetica di tutte le persone affette da sclerosi multipla sul territorio italiano possano essere valutati e possano dare un ottimo impulso alla ricerca.

#### LA MEDICINA DEL FUTURO: SOSTENUTA DALLA REALTÀ DEI DATI E ARRICCHITA DALL'ESPERIENZA DEL PAZIENTE

Paola Zaratini; *Direttore Ricerca Scientifica FISM - AISM*

Stiamo attraversando una nuova fase della medicina, il cui futuro è orientato verso le quattro "P": predittiva, preventiva, personalizzata e partecipata. La predizione è diventata un obiettivo centrale: miriamo a prevenire le malattie anziché curarle, intervenendo tempestivamente e anticipando i problemi di salute. La personalizzazione è fondamentale, con l'obiettivo di fornire trattamenti su misura per ciascun individuo. La partecipazione attiva dei pazienti nel processo di ricerca e di cura costituisce la quarta "P". Tutto ciò è reso possibile grazie alla medicina digitale, uno strumento potente che sta guidando questa rivoluzione. L'adozione della medicina digitale rappresenta un passo importante e una risorsa preziosa in questa trasformazione. La ricerca sulle tecnologie digitali deve essere integrata all'interno di un micro-sistema ben strutturato con un'Agenda condivisa al centro, un sistema di gestione della collaborazione e del coinvolgimento degli attori. La scienza della persona si basa sui dati di coloro che convivono con

la malattia. È un'opportunità unica per misurare l'impatto della ricerca sanitaria, del trattamento e dell'assistenza sui risultati che contano di più per i pazienti e gli altri attori del sistema. Questa scienza coinvolge le persone interessate dalla malattia e i cittadini in generale. L'Associazione di pazienti (AISM) sta promuovendo questo coinvolgimento. La Comunità Europea lavora in questa direzione per creare modelli scientificamente gestiti in cui i pazienti siano parte attiva del processo. Coinvolgendo bene i pazienti nella ricerca, i dati raccolti attraverso le tecnologie digitali saranno dati affidabili. Questi dati possono essere utilizzati per prendere decisioni politiche solo se le persone comprendono il motivo dietro questa raccolta e sono coinvolte fin dall'inizio. L'intelligenza artificiale è un alleato, ma dobbiamo anche abbracciare la saggezza dei pazienti. Questa trasformazione deve rispettare i principi di equità, inclusione e diversità, con la politica sociale come parte integrante dell'impegno. Come accennato, questa è una questione che coinvolge tutti i cittadini, ed è nostra responsabilità creare nuova conoscenza scientifica. Non è un compito impossibile, ma una sfida che dobbiamo affrontare insieme. Ci stiamo dirigendo verso una visione più ampia della salute, con la tecnologia digitale come nostro principale alleato. Dobbiamo gestire il coinvolgimento non solo dei pazienti, ma anche di tutti gli *stakeholder* in modo corresponsabile. Ognuno di noi deve comprendere il proprio ruolo e poterlo misurare. Per avanzare in questa direzione, nel 2017 abbiamo coordinato un progetto europeo per lo sviluppo di un modello di gestione partecipata della ricerca<sup>3</sup>. All'interno di questo modello è fondamentale considerare come coinvolgere coloro che convivono con la malattia. Abbiamo bisogno che le persone con sclerosi multipla facciano parte della gestione e della governance. Pertanto, stiamo promuovendo un'evoluzione del concetto di paziente esperto verso una comunità esperta. Questo può essere realizzato attraverso un comitato composto da persone con sclerosi multipla e affette da patologie correlate, poiché conoscendo la malattia è possibile promuovere un coinvolgimento consapevole. Questo modello digitale include anche indicatori di impatto multidimensionale, proprio per favorire questo aspetto: il paziente sarà interessato all'impatto sociale, l'azienda sarà interessata al ritorno economico, gli accademici alle pubblicazioni scientifiche. Se questa è la logica, data l'Agenda della medicina digitale, dobbiamo decidere qual è l'aspetto in cui il paziente è importante. Una volta deciso, dobbiamo promuovere questo coinvolgimento e tendere a dei risultati concreti. È quello che stiamo facendo a livello nazionale e internazionale. Lo sviluppo di misure che catturino l'esperienza della persona è fondamentale per promuovere quel concetto di salute che abbiamo bisogno di diffondere. Senza questo aspetto, la nostra ricerca è carente. Se non abbiamo la capacità di catturare l'esperienza della malattia e renderla scientifica per tutti gli *stakeholder*, non abbiamo futuro. La medicina digitale offre molteplici opportunità per coinvolgere attivamente i pazienti nella gestione della propria salute, attraverso la raccolta di dati. I pazienti sono consapevoli dell'importanza dei dati nel contesto dell'ecosistema della medicina digitale, e questo si riflette nel crescente interesse a contribuire con i propri dati. Il ruolo attivo dei pazienti nella raccolta e nell'analisi dei dati è cruciale per bilanciare privacy e innovazione scientifica, creando un ambiente di fiducia in cui i dati possano essere utilizzati in modo etico e responsabile. I benefici del coinvolgimento dei pazienti nella ricerca si estendono a tutti gli *stakeholder* coinvolti, con la valutazione

2. Charlotte J. Haug, M.D., Ph.D., and Jeffrey M. Drazen, M.D.; "Artificial Intelligence and Machine Learning in Clinical Medicine, 2023"; *The new england journal of medicine*; 2023

3. Zaratini, P., Bertorello, D., Guglielmino, R. et al. The MULTI-ACT model: the path forward for participatory and anticipatory governance in health research and care. *Health Res Policy Sys* 20, 22 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12961-022-00825-2>



della salute che va oltre l'aspetto economico, considerando anche l'impatto sociale. L'approccio multidisciplinare nella ricerca è la chiave per diventare multidisciplinari nella cura. Questo richiede la collaborazione di esperti provenienti da diverse discipline, in modo da ottenere una comprensione completa delle sfide e opportunità legate alla medicina digitale.

Il futuro della medicina può essere plasmato attraverso il coinvolgimento attivo di tutte le parti interessate, creando un sistema sanitario più inclusivo e orientato al paziente. Continuando su questa strada possiamo costruire un futuro in cui la medicina digitale sia una forza trainante per la salute e il benessere di tutti.

#### LA PREVENZIONE PRIMARIA NELLA SCLEROSI MULTIPLA

**Luca Battistini;** *Direttore del Laboratorio di Neuroimmunologia, Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma*

Abbiamo iniziato a lavorare sui meccanismi di questa malattia prima che arrivassero le prime terapie. Era il 1993 e la prima terapia è arrivata nel 1996. Io personalmente ho iniziato grazie ad una borsa di studio AISM del 1994, che mi ha permesso di andare negli Stati Uniti, pensando proprio alla prevenzione primaria abbiamo cercato di studiare i meccanismi di una malattia molto complessa e molto misteriosa, sia nelle cause sia nello sviluppo.

Questo mio intervento riguarda proprio la prevenzione primaria, cioè tutte quelle attività che possiamo promuovere per cercare di prevenire l'insorgenza della malattia: l'esempio tipico è contrastare l'obesità e il fumo. In una malattia molto complessa come la SM, per fare prevenzione primaria è molto importante conoscerne i meccanismi. Un'ipotesi che ha avuto recentemente importanti conferme riguarda una componente ambientale che scatena la malattia, l'infezione con il virus di Epstein Barr. Tra gli altri fattori di rischio ci sono il fumo, l'alimentazione, la mancanza di vitamina D, e negli ultimi anni anche la composizione della flora intestinale è oggetto di studio per capire l'immunopatogenesi delle malattie autoimmuni in generale, tra cui sclerosi multipla.

Come si passa dalla flora intestinale alla sclerosi multipla? Vi dicevo che abbiamo circa 21.000 geni nel nostro organismo, ma abbiamo milioni di organismi che abitano con noi in particolare a livello della mucosa intestinale: sono batteri, funghi, virus e parassiti "buoni" che vivono in una simbiosi con il nostro organismo e ci aiutano, ad esempio, a produrre delle sostanze che noi non sappiamo fare, come alcune vitamine (B e K). Tuttavia succede spesso che a causa dei nostri stili di vita (una cattiva alimentazione, l'uso smodato di antibiotici, la sedentarietà) in particolare nel mondo occidentale, abbiamo peggiorato la biodiversità e la qualità della nostra flora intestinale, ed il nostro sistema immunitario finisce per produrre una specie di stato infiammatorio cronico che predispone e contribuisce all'autoimmunità. Un lavoro che cito spesso è del nostro Laboratorio di Neuroimmunologia (Proinflammatory mucosal-associated invariant CD8+ T cells react to gut flora yeasts and infiltrate multiple sclerosis brain. Gargano F, et al. *Front Immunol.* 2022 Jul 28;13:890298. doi: 10.3389/fimmu.2022.890298.), dove abbiamo dimostrato che anche i lieviti usati spesso nella panificazione o nelle birre artigianali, possono avere una attività che favorisce l'infiammazione. Quindi, controllare lo stile di vita e tutte le nostre attività della vita quotidiana che sappiamo possono facilitare la disbiosi intestinale può essere un modo per fare prevenzione primaria, cioè per prevenire l'insorgenza della malattia. Naturalmente, una volta che la malattia è insorta l'aderenza al regime terapeutico prescritto dal medico è fondamentale. Tuttavia, combinare il trattamento farmacologico

con uno stile di vita sano può migliorare la risposta al trattamento, riducendo anche la gravità dei sintomi e migliorando la qualità della vita. Quali sono i comportamenti e le abitudini quotidiane che influenzano il benessere e la salute? Una sana alimentazione, un'adeguata esposizione al sole e quindi una buona concentrazione di vitamina D, l'astinenza dal fumo, avere un buon ritmo sonno-veglia, fare attività fisica, non abusare di antibiotici e di terapie che uccidono la flora, sono tutte pratiche che contribuiscono a mantenere uno stato di salute ottimale e a ridurre il rischio di molte malattie croniche. A questo proposito, grazie all'AISM, abbiamo iniziato uno studio sui pazienti affetti da sclerosi multipla, ai quali oltre alla somministrazione del farmaco è stata prescritta una dieta mirata a contenere i livelli di infiammazione intestinale. Da circa due anni abbiamo inquadrato oltre 100 pazienti che stiamo seguendo: vi posso dire che i risultati preliminari sono buoni, perché abbiamo visto che grazie alla dieta la terapia farmacologica riesce ad essere più efficace nell'indurre il controllo delle risposte immunitarie e infiammatorie alla base della sclerosi multipla.

#### PARTECIPAZIONE E GENERAZIONE DEL DATO COME ELEMENTI CENTRALI NEL DECISION MAKING

**Teresa Petrangolini;** *Direttore Patient Advocacy Lab-ALTEMS*

Nel mio intervento vorrei parlare del ruolo delle evidenze dei pazienti non solo nella ricerca scientifica, ma anche nel sistema di valutazione dei trattamenti, nei momenti di decision making, dove i dati dei pazienti sono fondamentali per prendere delle corrette decisioni. Da qualche anno dirigo il *Patient Advocacy Lab* presso ALTEMS, nato con l'idea di creare a livello universitario un polo di supporto alle associazioni dei pazienti, attraverso la formazione, la ricerca, il counseling, ma anche nei rapporti con le istituzioni. È importantissimo che le associazioni come AISM abbiano un buon rapporto con le istituzioni, ma noi dobbiamo creare un sistema che lo renda non occasionale o legato alla capacità di leadership. La partecipazione dei cittadini, declinata in tante aree e momenti diversi, deve diventare un modo ordinario di trattare le politiche sanitarie. Nel 2022 il Ministero della Salute ha redatto un atto d'indirizzo che riguarda il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti e dei cittadini nei sistemi e nell'organizzazione della sanità, che è stato il frutto di un lavoro di un gruppo di studio a cui ho avuto il piacere di partecipare anch'io, per mettere a sistema questo tema. In che fasi, in che momenti e con quali strumenti è possibile creare questo dialogo con i cittadini? Sono venuti fuori sette ambiti e occasioni di partecipazione. Oltre a momenti più trattati e praticati, come la consultazione o la valutazione della qualità dei servizi, emerge per la prima volta che la partecipazione dei cittadini significa anche creazione e generazione di evidenze. Era importante arrivare a questa definizione, perché i dati prodotti dai pazienti non sono mai stati considerati così importanti da affiancarli a quelli clinici ed economici. I cittadini e le associazioni possono presentare le loro evidenze, vale a dire testimoniare l'esperienza vissuta, l'impatto sulla propria vita dei trattamenti utilizzati, il burden of disease subito da pazienti e caregiver che l'amministrazione è chiamata a considerare. Ciò significa definire, una volta per tutte, il fatto che anche i dati presentati attraverso una strumentazione che li aiuti ad essere robusti facciano parte integrante della ricerca e della valutazione delle tecnologie sanitarie. Per la prima volta, nell'invito inoltrato dal Ministero per partecipare ai percorsi di appraisal in HTA, moltissime associazioni si sono mostrate interessate. Inoltre, anche alle associazioni e ai cittadini stessi è stato chiesto di indicare delle tematiche e delle tecnologie

da sottoporre a valutazione. Perché è importante questo tema? Perché l'esperienza del paziente come evidenza ci permette di capire la natura della condizione del paziente, l'effetto del trattamento sulla malattia e sulla vita delle persone e dei *caregiver*, che sono prove rilevanti per la decisione. Non è quindi importante solo che lo capiscano i decisori, ma anche che i pazienti siano consapevoli di poter essere in qualche modo degli attori a tutti gli effetti, acquisendo un potere che pensavano di non avere. Ci sono, però, dubbi sulla validità di questo principio: come si fa a trattare le esperienze come una prova? Ci vuole una metodologia sistematica, perché non si chiede al paziente solo l'aneddotica personale, ma c'è un modo di raccogliere le informazioni. Alcuni esempi possono essere utili: dire che si avverte un malessere per cinque volte al giorno è meno significativo rispetto a spiegare che questo ha impedito di andare al lavoro oppure che accade in maniera così improvvisa a tal punto da non poter andare alla toilette in tempo. Questa è la traduzione letterale delle casistiche di produzione di evidenze che si usano in UK da parte del governo inglese. Un conto è andare in ospedale a fare un trattamento, un altro è farlo comodamente da casa, potendo gestire orari e accudire i propri figli. Imparare a gestirsi la malattia, spiegando che una pillola è più accettabile rispetto ad un trattamento endovenoso o rispetto all'assunzione di più farmaci, è importante non solo perché implica meno spostamenti verso l'ospedale o meno errori nell'aderenza alla terapia, ma anche perché permette di condurre una vita più normale. Questi aspetti fanno parte del bagaglio della vita delle persone. Altri aspetti che si raccolgono con le patient evidence potrebbero essere i tempi di attesa in ambulatori poco attrezzati rispetto ad una terapia domiciliare, la necessità di considerare i fattori che incidono sulla propria capacità lavorativa, come la stanchezza o la depressione, la mancanza di energie per mangiare adeguatamente e quindi il rischio di un deperimento non connesso alla patologia. Ma come si raccolgono questi dati? Ci sono due metodi: uno è quello della raccolta e della sintesi della letteratura e della ricerca sociale, l'altro è proprio la partecipazione diretta dei pazienti all'interno dei momenti in cui si fanno le valutazioni. È possibile, infatti, raccogliere dati in modo sistematico partendo sempre dall'esperienza dei pazienti come già fa AISM con il Barometro della SM, ma anche essere auditi, partecipare ai momenti cruciali del decision making: questo è uno scenario che è riferibile ad una moltitudine di malattie, patologie croniche e rare. Pertanto ribadisco che tra le evidenze non ci sono solo gli aspetti clinici e organizzativi, ma ci sono anche quelli che attengono alla vita delle persone. Se si conoscono gli aspetti della vita quotidiana, è molto più facile andare a vedere tutto ciò che concorre a costruire la personalizzazione dei trattamenti. Vorrei concludere con questa frase: la partecipazione non è un abbellimento o un corollario perché va di moda parlare della centralità delle persone, ma è un asse portante del *decision making* sanitario. Sono profondamente convinta di questo e il fatto che il Ministero della Salute e Agenas lo stiano capendo attraverso i loro atti è un modo per avere conferma che stiamo andando nella direzione giusta.

#### REAL WORLD EVIDENCE A SUPPORTO DI UNA MIGLIORE PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON SCLEROSI MULTIPLA

**Carlotta Galeone**; Ricercatore Centro di Ricerche B-ASC (Bicocca-Applied Statistics Center), Università degli Studi di Milano Bicocca

Per ottimizzare il trattamento e la gestione dei pazienti affetti da sclerosi multipla, è cruciale raccogliere costantemente dati sulla

reale efficacia e sicurezza dei farmaci utilizzati nella pratica clinica quotidiana, la cosiddetta *Real World*. La ricerca *Real World* è definita come la raccolta e l'analisi dei dati dei pazienti con al di fuori degli studi clinici classici utilizzati per testare l'efficacia dei nuovi trattamenti. La raccolta di questo tipo di dati nella normale pratica clinica e la relativa analisi è fondamentale per sviluppare prove concrete che possano guidare le scelte terapeutiche più adeguate in una patologia cronica invalidante come la sclerosi multipla, che necessita di trattamenti per tutta la vita del paziente. Un obiettivo auspicabile è che queste prove basate sulla pratica reale diventino un elemento importante nell'aggiornamento delle linee guida di gestione della malattia. Tuttavia, è importante sottolineare che per costruire evidenze *Real World* solide e utili basate sulla normale pratica clinica, la raccolta dei dati e la relativa analisi devono seguire metodi di studio solidi (partendo da dei protocolli di ricerca) e devono essere utilizzate metodologie statistiche adeguate ad aggiustare le distorsioni dovute all'assenza della randomizzazione. Questo rigore metodologico nella ricerca può garantire l'affidabilità e la validità delle evidenze generate.

#### EVIDENZE FARMACO-ECONOMICHE NELLA SCLEROSI MULTIPLA

**Andrea Marcellusi**; CEIS - Centre for Economic and International Studies - Economic Evaluation and HTA (EEHTA) Università degli studi di Roma Tor Vergata

La letteratura scientifica nazionale propone diverse analisi economiche che avevano come obiettivo quello di stimare i costi assorbiti dai pazienti con sclerosi multipla.

Attraverso una breve analisi di questi lavori è facile estrapolare come, nel corso degli anni, la spesa media per paziente sia non solo variata in termini assoluti, ma abbia anche cambiato la sua struttura. Lo studio di Amato et. al. 2002, che analizzava pazienti con sclerosi multipla in trattamento nel 1996, stimava una distribuzione dei costi diretti sanitari associata principalmente alla gestione ambulatoriale dei pazienti (oltre il 50% dei costi totali erano attribuibili a prestazioni specialistiche). Il farmaco assorbiva meno del 5% della spesa complessiva, mentre la parte rimanente dei costi diretti sanitari era sostenuta per la gestione delle ospedalizzazioni. Nel corso degli anni la struttura di questi costi si è incredibilmente modificata, incrementando la spesa media a favore della spesa farmaceutica che già dai primi anni Duemila componeva l'80% dei costi diretti sanitari di un paziente con sclerosi multipla. Ospedalizzazioni e specialistica rappresentavano il 20% della spesa sia nelle stime del 2000, 2009 e 2019 (Russo et. al. 2004, Patti et. al. 2011 e Battaglia et. al. 2022). In questo semplice esercizio salta all'occhio come l'investimento in salute per i farmaci contro la sclerosi multipla abbia modificato la struttura dei costi, originando una notevole riduzione delle ospedalizzazioni e delle prestazioni necessarie per il trattamento e la cura dei pazienti. Questo ha generato un notevole miglioramento della qualità di vita dei pazienti che hanno dovuto ricorrere meno al sistema sanitario per la gestione di eventi negativi legati alla patologia. La sclerosi multipla rappresenta un esempio paradigmatico di come gli investimenti nel trattamento e cura dei pazienti abbiano generato vantaggi di salute per il paziente a fronte di una riduzione di carico assistenziale.

In questo contesto rimane determinante però la necessità di individuare le tecnologie sanitarie dove investire le risorse economiche del SSN. Sulla definizione della costo-efficacia delle tecnologie sanitarie l'analisi principale più diffusa è rappresentata dalla valutazione economica, uno strumento che è in grado di

mettere a confronto più alternative (potrebbero essere farmaci, ma anche dispositivi medici o approcci terapeutici) stimando gli investimenti necessari da mettere in gioco per ottenere unità incrementali di efficacia rispetto alle terapie alternative. All'interno delle valutazioni economiche, gli aspetti principali da definire sono rappresentati dalla stima degli outcome e dei costi da associare a ciascuna alternativa terapeutica in analisi. Il principale indicatore di effectiveness è rappresentato, ad oggi, dagli anni di vita aggiustati per la qualità (*Quality Adjusted Life Years* – QALYs). I QALYs sono in grado di racchiudere in unico indicatore sia gli aspetti di anni di vita guadagnati sia la qualità con cui questa vita è stata vissuta. In una patologia cronica come la sclerosi multipla questo è ancora più determinante per valutare l'innovazione e l'*effectiveness* di una tecnologia sanitaria. Secondo l'approccio della costo-utilità, infatti, i farmaci su cui investire maggiormente sono rappresentati da quelle molecole in grado non solo di aumentare la speranza di vita dei pazienti con sclerosi multipla, ma anche di coloro in grado di mantenere una qualità di vita elevata, ottimizzando i profili di *safety* ed *efficacy*. La stima e l'evoluzione della storia della malattia nei pazienti viene solitamente simulata attraverso modelli statistici in grado di quantificare costi e QALYs vissuti dai pazienti, in modo da ottenere quella che viene chiamata la valutazione di costo-efficacia della tecnologia sanitaria. L'indicatore principale è rappresentato dall'*Incremental Cost-effectiveness Ratio* (ICER) e rappresenta il costo incrementale necessario per utilizzare la nuova tecnologia rispetto alla terapia alternativa, a fronte di un incremento di anno di vita in perfetta salute (QALY).

I modelli statistici necessari per ottenere le stime di ICER hanno avuto un'importante evoluzione sia in termini di complessità analitica sia di struttura. In questo ambito è diventato determinante l'apporto dei dati Real World sia per la stima della qualità di vita, sia per stato di salute, sia per la rappresentazione dei costi sostenuti nella prospettiva del paziente. Uno dei principali bias del passato in queste analisi era il fatto che la qualità di vita vissuta nei diversi stati di salute dei pazienti derivasse da studi non italiani. In quest'ottica il rischio era quello di non rappresentare la vera utilità del trattamento che non rispecchiasse il contesto terapeutico e gestionale in cui l'analisi veniva condotta.

La diffusione dei *Patient Reported Outcomes* (PRO) rappresenta la vera sfida del prossimo futuro per cui si avrà un impatto di rilievo anche sulle valutazioni economiche sviluppate in ambito nazionale. Non solo la qualità di vita rappresenterà maggiormente gli aspetti di morbilità della popolazione italiana ma, attraverso l'utilizzo delle *Real World Evidence* (RWE), saremo in grado di raccogliere in maniera accurata anche quelli che vengono definiti i costi diretti non sanitari (costi sostenuti dai pazienti per la gestione della malattia) ed i costi indiretti (perdita di produttività dei pazienti). In conclusione, i *Real World Data* rappresentano il futuro anche nel contesto delle valutazioni economiche, e la raccolta dei dati a livello del paziente è il miglior strumento anche nel momento in cui vorremo validare le assunzioni condotte per la definizione del prezzo/valore di una tecnologia sanitaria.

#### CONCLUSIONI: 130MILA PERSONE CHIEDONO RISPOSTE DI SISTEMA E IMPEGNI CHIARI

**Walter Gatti;** *Direttore responsabile Italian Health Policy Brief*

**Maria Trojano;** *Professore Ordinario Neurologia, Università degli studi "Aldo Moro" di Bari*

L'evento, che in questa pubblicazione veniamo a riproporre in veste editoriale, ha raccolto con grande qualità e capacità sintetica

una serie di messaggi. Il primo è che la Sclerosi Multipla (SM) è una patologia che ha sempre bisogno di "visibilità": le persone con questa patologia non devono essere dimenticate e le loro vite non possono essere taciute, neppure per un istante. Il secondo è che i clinici, i ricercatori, le associazioni e l'intero SSN hanno la necessità di mettere costantemente in rete le conoscenze su una malattia cronica e progressivamente disabilitante che – come già sottolineato – cova come "il fuoco sotto la cenere". Il contributo del "dato raccolto nella vita reale, nella pratica clinica" diviene così la porta d'ingresso per uno sviluppo maturo di un sistema sanitario italiano che possa essere in grado affrontare i bisogni non soddisfatti delle persone con SM, patologia che riguarda ad oggi oltre 130mila persone.

Vent'anni addietro si iniziava a parlare di raccolta dei dati di real-life nell'ambito della SM e nel 2014, grazie al grandissimo supporto della FISM, si è creato il Registro Italiano SM, che è uno dei più grandi d'Europa, contenendo i dati di 80.000 pazienti, raccolti grazie alla partecipazione fattiva e continua di 180 Centri.

In questo sistema si integra oggi il tema della Real World Evidence (RWE): che contributo può e deve scaturirne? Alla RWE va riconosciuta la capacità di fornire dati complementari a quelli che sono i risultati dei clinical trial.

Gli studi osservazionali servono a dare risposte a domande complesse e difficili che il clinical trial non è in grado di dare, come ad esempio il confronto tra strategie terapeutiche o la valutazione dei trattamenti nel lungo termine. Abbiamo inoltre bisogno di risposte per i pazienti che non sono inclusi nei clinical trial, quali i pazienti anziani con un esordio di malattia in età avanzata e bambini con un esordio in età pediatrica, che solo negli ultimi anni sono stati inglobati negli studi registrativi.

Tutto quello che abbiamo fatto negli anni deve essere portato sempre più avanti. Oggi abbiamo riconosciuto l'importanza di includere nei dati "utili" anche quelli che derivano direttamente dalle persone con SM, per capire quanto i trattamenti abbiano modificato la loro qualità di vita. Stiamo imparando a raccogliere dati su piattaforme digitali che facilitino e velocizzino moltissimo la loro raccolta e stiamo unendo database diversi con contenuti informativi ampi, che arricchiscano e aumentano la validità dei dati. Tutto questo nei prossimi anni ci darà la possibilità di tirare fuori degli algoritmi che ci diranno come trattare i pazienti e personalizzare le terapie. Questo è il senso della RWE.

In questo percorso di sviluppo è da sottolineare quanto sia importante che le Istituzioni siano al nostro fianco, aiutandoci ad avere la possibilità, in tutti i sensi, di condurre studi osservazionali che sono diventati indispensabili. Le Istituzioni, dunque, devono essere parte proattiva in questo processo.

Da ultimo desideriamo sottolineare l'importanza che in uno scenario "di sistema" assume la figura del medico di medicina generale. Anche nel tempo della digitalizzazione noi avremo la necessità di avere un rapporto diretto e continuo con il medico di medicina generale. Quando questo professionista vede un paziente ed ha un sospetto che sia affetto da una patologia come la sclerosi multipla, deve poter avere un diretto contatto con gli specialisti di neurologia. È necessario aprire un dialogo costante, incrementare eventi formativi e aggiornare sui progressi della ricerca in questa patologia nell'auspicio che il medico di medicina generale possa collaborare attivamente per migliorare la gestione della sclerosi multipla ed il benessere dei pazienti

---

## Italian Health Policy Brief

Anno XIII  
Speciale 2023

***Direttore Responsabile***  
Walter Gatti

***Direttore Editoriale***  
Stefano Del Missier

***Direttore Progetti Istituzionali***  
Marcello Portesi

## Editore



ALTIS Omnia Pharma Service S.r.l.

***Segreteria di Redazione***  
Ivana Marcon

Tel. +39 02 49538300

[info@altis-ops.it](mailto:info@altis-ops.it)  
[www.altis-ops.it](http://www.altis-ops.it)

---

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. **Nota dell'Editore:** nonostante l'impegno messo nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto citato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RPC) fornito dalle Case produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha solamente l'obiettivo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

---

Aut. Trib. Milano 457/2012 - Numero di iscrizione al RoC 26499

---

*Con il contributo non condizionante di: Merck*