

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 5 ottobre 2023, n. 1366

Istituzione del Centro Regionale dedicato alla ricerca, diagnosi e cura nel campo delle malattie muscolari e neuromuscolari presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziata Policlinico di Bari - presa in carico dei pazienti.

L'Assessore alla Sanità, Benessere animale, Controlli interni, Controlli connessi alla gestione emergenza Covid-19, sulla base delle risultanze istruttorie espletate dal Dirigente del Servizio "Strategie e Governo dell'Assistenza Territoriale – Rapporti Istituzionali e Capitale Umano SSR" e confermate dal Dirigente della Sezione "Strategie e Governo dell'Offerta" riferisce.

Visti:

- la Legge n. 241/1990 recante "Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi" e ss.mm.ii.;
- il D.Lgs. n. 502/1992 e s.m.i., all'art. 2, co. 1, attribuisce alle Regioni l'esercizio delle funzioni legislative ed amministrative in materia di assistenza sanitaria ed ospedaliera, nel rispetto dei principi stabiliti dalle leggi nazionali;
- la Legge Regionale 28 dicembre 1994, n. 36 "Norme e principi per il riordino del Servizio sanitario regionale in attuazione del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421";
- il D.Lgs. n. 165/2001 recante "Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche" e ss. mm. ii.; il D.Lgs. n. 33/2013 recante "Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni";
- la legge n. 190/2012 recante "Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella pubblica amministrazione";
- il D. Lgs. n. 33/2013 recante "Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni";
- il Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70 "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera";
- il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017, avente ad oggetto «Definizione e aggiornamento dei livelli di assistenza, di cui all' art. 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n.502» che determina i livelli di assistenza ed in particolare il «nomenclatore prestazioni assistenza specialistica ambulatoriale» di cui all' allegato 4 che individua i test a carico del Servizio Sanitario Nazionale;
- il Decreto Ministeriale 12 marzo 2019 "Nuovo sistema di garanzia per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria";
- i Regolamenti regionali n. 23/2019 ad oggetto "*Riordino ospedaliero della Regione Puglia ai sensi del D.M. n° 70/2015 e delle Leggi di Stabilità 2016-2017*" e n. 14/2020 ad oggetto "*Potenziamento della rete ospedaliera, ai sensi dell'art. 2 del decreto-legge 19 maggio 2020, n. 34. Modifica e integrazione del Regolamento regionale n. 23/2019*";
- la deliberazione di Giunta regionale 15 settembre 2021, n. 1466 recante l'approvazione della Strategia regionale per la parità di genere, denominata "Agenda di Genere";
- la deliberazione di Giunta regionale n. 1415 del 17 ottobre 2022 avente ad oggetto: "Presenza d'atto della deliberazione del Direttore Generale A.Re.S.S. n.240/2020, ad oggetto "Proposta Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale - PDTA della Sclerosi Laterale Amiotrofica - SLA";
- la deliberazione di Giunta regionale n. 1868 del 14 dicembre 2022 avente ad oggetto "Definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale ai sensi del DM 77/2022";
- la deliberazione di Giunta regionale n. 919 del 6/07/2023, avente ad oggetto: "Attuazione deliberazione di Giunta regionale n. 412 del 28/03/2023. Approvazione schema di Regolamento recante: "Modifica del Regolamento regionale n.14/2020 – Aggiornamento Rete ospedaliera ai sensi del D.M. n. 70/2015". Recupero mobilità passiva. Modifica D.G.R. n. 1439/2018";

- la deliberazione di Giunta regionale del 03/07/2023 n. 938 recante: D.G.R. n. 302/2022 “Valutazione di impatto di genere. Sistema di gestione e di monitoraggio”. Revisione degli allegati”;
- la deliberazione del Direttore Generale di A.Re.S.S. n. 208 del 18/09/2023 recante: “Coordinamento Regionale Malattie Rare (Co.Re.Ma.R.) _ Proposta del Percorso Diagnostico TerapeuticoAssistenziale (PDTA) della Atrofia Muscolare Spinale (SMA)”.

Premesso che:

- i Centri Specialistici di II Livello per persone affette da Malattie Neuromuscolari, rispondono in modo specifico ai bisogni clinico-assistenziali di adulti e bambini che vivono con una malattia neuromuscolare e neurodegenerativa come la SLA, la SMA e le Distrofie Muscolari;
- la multidisciplinarietà è l'elemento caratterizzante i Centri Specialistici di II Livello per persone affette da Malattie Neuromuscolari, che si concretizza grazie alla presenza nei reparti di professionisti con specialità cliniche differenti che operano insieme per garantire la continuità di cura. Per questo i Centri sono strutturati con camere per la degenza ordinaria e ad alta complessità, aree ambulatoriali e di day hospital e day service, tali da garantire, dunque, i vari setting assistenziali;
- la continuità tra ricerca e cura è alla base del modello organizzativo proposto, al fine di coniugare attività assistenziale e sviluppo di nuove cure delle patologie neuromuscolari.

Preso atto che:

- le malattie neuromuscolari, oggi note, rappresentano un ampio gruppo di patologie su base genetica o acquisita che coinvolgono il tessuto muscolare, il midollo spinale, il nervo periferico o la giunzione neuromuscolare;
- costituiscono un gruppo di affezioni che possono avere il loro esordio in qualunque momento della vita con evoluzione il più delle volte cronica, comportando gradi variabili di disabilità che interessano in particolar modo il movimento, la capacità respiratoria, la comunicazione, la deglutizione e la funzione cardiaca;
- tali patologie hanno oggi una notevole rilevanza sociale in considerazione della giovane età dei soggetti colpiti, della precoce insorgenza di disabilità e dell'ampio coinvolgimento della famiglia e della micro-comunità collegata al soggetto malato;
- la rilevanza sanitaria e sociale che le malattie neuromuscolari presentano, in considerazione della gravità e della giovane età dei soggetti colpiti, rende necessaria la realizzazione di un approccio uni voco e multidisciplinare nella gestione di tali patologie.

Considerato, altresì, che:

- con la deliberazione del Direttore Generale di A.Re.S.S. n. 148 del 7/06/2022 è stato approvato lo Studio di pre-fattibilità tecnica per l'istituzione di un Centro Specialistico di II Livello per persone affette da Malattie Neuromuscolari nella Regione Puglia;
- con la deliberazione di Giunta regionale n. 1415 del 17 ottobre 2022 è stato approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale - PDTA della Sclerosi Laterale Amiotrofica - SLA”, con il quale la Regione Puglia ha ritenuto indispensabile la definizione di uno specifico e uniforme percorso interdisciplinare di diagnosi, cura ed assistenza, fondato su evidenze scientifiche, in conformità alle linee guida e che tenga in considerazione le molteplici aspettative dei pazienti e delle famiglie. La presa in carico del paziente con SLA è integrata e continuativa da parte di una rete dedicata che identifica le risorse appropriate, per incrementare la qualità dell'assistenza, migliorando gli outcome di salute, promuovendo la sicurezza dei pazienti e aumentandone la soddisfazione. Il PDTA assicura in modo appropriato ed omogeneo le prestazioni diagnostiche, terapeutiche, assistenziali e sociosanitarie, grazie al coinvolgimento e alla formazione di tutte le figure coinvolte, al fine di uniformare il percorso di assistenza e renderlo equo ed accessibile per tutti i pazienti pugliesi. Il percorso di presa in carico globale dei malati di SLA e delle loro famiglie si svolge in continuità assistenziale tra i servizi territoriali prossimi al luogo di vita della persona e gli ospedali di riferimento con un approccio multidimensionale coordinato e integrato anche con il livello socio sanitario e con l'ausilio dei

Centri Territoriali Malattie Rare previsti dalla DGR n.225/2017, che hanno quale obiettivo principale quello di facilitare ed orientare i pazienti e le loro famiglie nei percorsi di cura;

- con la deliberazione del Direttore Generale di A.Re.S.S. n. 208 del 18/09/2023 è stato approvato il Percorso Diagnostico TerapeuticoAssistenziale (PDTA) della Atrofia Muscolare Spinale (SMA)”, di cui all’Allegato, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento. Il modello organizzativo proposto è scaturito dal contributo di un tavolo di esperti e ha previsto la partecipazione diretta e attiva dei soggetti coinvolti, istituzionali, ospedalieri e territoriali al fine stabilire l’attuazione consequenziale e coordinata delle attività di presa in carico, con il supporto attivo delle associazioni dei pazienti (Associazione Pazienti Famiglie SMA ONLUS). La presa in carico del paziente con SMA deve essere integrata e continuativa da parte di una rete assistenziale dedicata, per migliorare gli outcome di salute e aumentare la soddisfazione dei pazienti pugliesi;

- con nota prot. n. r_puglia/AOO_005/PROT/23/06/2023/0004830 sono state convocate le Direzioni Strategiche per valutare, tra l’altro, la sede del Centro Specialistico di II Livello per persone affette da Malattie Neuromuscolari, come da studio di prefattibilità tecnica proposto da A.Re.S.S.;

- con nota prot. n. r_puglia/AOO_005/PROT/22/07/2023/0005680 sono state ribadite le procedure per la gestione del percorso assistenziale in favore dei pazienti “noti” al Servizio Sanitario Regionale, con particolare riferimento alla garanzia delle prestazioni già ricomprese nei PDTA e di follow –up.

Tenuto conto delle note trasmesse al Presidente della Giunta Regionale dall’Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica (AISLA) e dal Centro Clinico NeMo gestito da Fondazione Serena Onlus, un’organizzazione costituita da Fondazione Telethon, Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare (UILDM), Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica (AISLA), Associazione Famiglie Sma, Associazione Non Profit Slanciamoci e Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus.

Considerato che in data 12 settembre u.s. è pervenuto un documento (condiviso dalle associazioni presenti: AISLA, ConSLAncio, IoPosso) che riepiloga le richieste dei malati e delle loro famiglie, insieme ai passaggi tecnico-amministrativi e politici ed in particolare:

“• *la predisposizione a cura del Dipartimento per la Promozione della Salute di una proposta di delibera da sottoporre alla Giunta Regionale che, di concerto con le direzioni generali delle ASL pugliesi, individui quanto prima la più idonea localizzazione del Centro, considerata la geografia regionale e le caratteristiche tecniche già individuate dal citato Studio di pre-fattibilità tecnica predisposto dall’AReSS Puglia;*

• *la contestuale predisposizione a cura del Dipartimento per la Promozione della Salute di una proposta di delibera da sottoporre alla Giunta Regionale, che assuma tutte le conseguenti valutazioni di merito e decisioni circa l’avvio dell’iter per l’individuazione del/dei partner pubblico- privati da coinvolgere per l’attivazione e la gestione del Centro (affinchè esso stia in una rete di collaborazione tra i principali centri nazionali ancora riferimento per molti di noi}, e che assuma i necessari impegni per l’investimento finanziario, organizzativo e formativo necessario da parte della Regione Puglia, magari già attivando un Progetto-Obiettivo nella programmazione 2024 a valere sul Fondo Sanitario Nazionale;*

• *che, nelle more dell’adozione e dell’attuazione delle suddette delibere con tutti gli adempimenti connessi alla nascita del Centro, il Dipartimento e l’AReSS promuovano di concerto con le ASL pugliesi la redazione e l’attuazione di raccomandazioni e/o protocolli condivisi, che permettano agli operatori di tutti i Pronto Soccorso regionali di riconoscere e gestire tempestivamente i segnali di rischio nelle persone affette da patologie come la SLA e le altre patologie neuromuscolari degenerative, con l’obiettivo di garantire in medicina d’emergenza e urgenza un’assistenza sempre più puntuale, corretta e consapevole, utile a giocare un ruolo fondamentale nel fare la differenza tra la vita e la morte;*

• *che, nelle more dell’adozione e dell’attuazione delle suddette delibere con tutti gli adempimenti connessi alla nascita del Centro, il Dipartimento promuova di concerto con le ASL pugliesi la redazione di raccomandazioni e/o protocolli condivisi, che permettano agli operatori dei Distretti territoriali - con particolare riferimento agli Uffici AD/, Protesica, Farmacia territoriale, ai servizi di Telemedicina ed agli ambulatori di Riabilitazione - di poter supportare i malati e le loro famiglie, e di formare i caregivers con attenzione specialistica alla patologia*

e alla sua progressione, senza alcuna arbitraria e soggettiva diversa valutazione;

● che il Consiglio Regionale vigili sulla corretta e tempestiva attuazione dei suddetti atti di indirizzo della Giunta regionale e degli adempimenti attuativi del Dipartimento Salute e delle Asl, supportando i processi per quanto di propria competenza”.

L’approccio omnicomprensivo consente, nel tempo, di contribuire alla migliore qualità di vita possibile per la persona con patologia neuromuscolare, sia in età infantile o adolescenziale sia in età adulta, rallentando la progressione della malattia e prevenendo le complicanze più gravi, anche grazie ad una stretta integrazione fra cura, assistenza e ricerca per lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative.

Pertanto, la Regione Puglia intende realizzare una regia unitaria per la presa in carico globale del paziente con malattie neuromuscolari, o analoghe dal punto di vista assistenziale, ed integrata con i sistemi della rete assistenziale regionale, quali ad es. le cure primarie, cure palliative, strutture intermedie, le reti di riabilitazione.

Infatti, si rende necessaria la presa in carico globale dei bisogni complessi del malato e della famiglia, in tutte le fasi evolutive della malattia, enfatizzando lo sviluppo di sistemi di rete, finalizzati all’integrazione di tutti i livelli di cura della rete ospedaliera con la rete territoriale, fino ai soggetti solidali e del volontariato

La presa in carico dovrebbe garantire, inoltre:

- la prevenzione delle complicanze da ipomobilità/insufficienza respiratoria;
- l’addestramento all’uso di ortesi ed ausili per mobilità e ventilazione;
- la prevenzione delle complicanze da disfagia.

Considerata l’elevata importanza che riveste la puntuale e qualificata presa in carico di tali pazienti, ed in coerenza con le attività programmatiche regionali, si ritiene necessario:

- a) istituire presso l’Azienda Ospedaliero Consorziario Policlinico di Bari il Centro Specialistico di II Livello per persone affette da Malattie Neuromuscolari, considerata la consolidata esperienza della U.O. di Neurologia nelle citate patologie. Tale individuazione consentirebbe l’approccio multidisciplinare e l’integrazione con l’attività di ricerca, tipica di un’Azienda Ospedaliera Universitaria;
- b) prendere atto del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della “Atrofia Muscolare Spinale (SMA)”, approvato con deliberazione del Direttore Generale di A.Re.S.S. n. 208 del 18/09/2023, di cui all’Allegato, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
- c) garantire, oltre alla istituzione del Centro Specialistico di II Livello, che le Direzioni Strategiche delle ASL adottino, entro trenta giorni dalla notifica del presente, con provvedimento formale, un protocollo di presa in carico di tutti i pazienti affetti da patologie neuromuscolari, d’intesa con il Centro Specialistico di II Livello, in linea con le previsioni normative vigenti in materia ed in particolare con le disposizioni di cui alla nota prot. n. n. r_puglia/AOO_005/PROT/22/07/2023/0005680. Tale provvedimento dovrà essere trasmesso al Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale e ad A.Re.S.S., al fine di valutarne la coerenza con i provvedimenti regionali ed il modello organizzativo già definito nei PDTA.

Per quanto attiene il protocollo aziendale, si rende necessario prevedere che:

- gli operatori dei Distretti territoriali - con particolare riferimento agli Uffici ADI, Protesica, Farmacia territoriale, ai servizi di Telemedicina ed agli ambulatori di Riabilitazione - supportino i malati e le loro famiglie, e di formare i caregivers con attenzione specialistica alla patologia e alla sua progressione;
- gli operatori di tutti i Pronto Soccorso regionali riconoscano e gestiscano tempestivamente i segnali di rischio nelle persone affette da patologie come la SLA e le altre patologie neuromuscolari degenerative, con l’obiettivo di garantire in medicina d’emergenza e urgenza

un'assistenza sempre più puntuale, corretta e consapevole.

- d) aggiornare i PDTA vigenti, con particolare riferimento alla gestione dei pazienti affetti da patologie neuromuscolari degenerative, in condizioni di emergenza – urgenza e alla ridefinizione del modello organizzativo, riveniente dalla istituzione del Centro Specialistico di II Livello per persone affette da Malattie Neuromuscolari.

VERIFICA AI SENSI DEL D.Lgs. 196/03

Garanzie alla riservatezza

La pubblicazione sul BURP, nonché la pubblicazione all'Albo o sul sito istituzionale, salve le garanzie previste dalla legge 241/1990 in tema di accesso ai documenti amministrativi, avviene nel rispetto della tutela della riservatezza dei cittadini secondo quanto disposto dal Regolamento UE n. 679/2016 in materia di protezione dei dati personali, nonché dal D.Lgs. 196/2003 ss.mm.ii., ed ai sensi del vigente Regolamento regionale 5/2006 per il trattamento dei dati sensibili e giudiziari, in quanto applicabile. Ai fini della pubblicità legale, il presente provvedimento è stato redatto in modo da evitare la diffusione di dati personali identificativi non necessari ovvero il riferimento alle particolari categorie di dati previste dagli articoli 9 e 10 del succitato Regolamento UE..

Valutazione di impatto di genere

La presente deliberazione è stata sottoposta a Valutazione di impatto di genere ai sensi della DGR n. 938 del 03/07/2023.

L'impatto di genere stimato è:

diretto

indiretto

neutro

non rilevato

COPERTURA FINANZIARIA AI SENSI DEL D.LGS N. 118/2011 E SS.MM.II.

La presente deliberazione non comporta implicazioni, dirette e/o indirette, di natura economico- finanziaria e/o patrimoniale e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del Bilancio regionale.

L'Assessore alla Sanità, Benessere animale, Controlli interni, Controlli connessi alla gestione emergenza Covid-19 relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, ai sensi dell'art 4 lett. d) della LR. N. 7/97, L.R. N. 7/97 propone alla Giunta:

1. di istituire presso l'Azienda Ospedaliero Consorziato Policlinico di Bari il Centro Specialistico di II Livello per persone affette da Malattie Neuromuscolari, considerata la consolidata esperienza della U.O. di Neurologia nelle citate patologie. Tale individuazione consentirebbe l'approccio multidisciplinare e l'integrazione con l'attività di ricerca, tipica di un'Azienda Ospedaliera Universitaria;
2. di stabilire che con successivo provvedimento di Giunta regionale si definisca in modo puntuale l'organizzazione del Centro Specialistico di II Livello per persone affette da Malattie Neuromuscolari nonché il relativo funzionamento;
3. di prendere atto del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della "Atrofia Muscolare Spinale (SMA)", approvato con deliberazione del Direttore Generale di A.Re.S.S. n. 208 del 18/09/2023, di cui all'Allegato, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
4. di garantire, oltre alla istituzione del Centro Specialistico di II Livello, che le Direzioni Strategiche delle ASL adottino, entro trenta giorni dalla notifica del presente, con provvedimento formale, un protocollo di presa in carico di tutti i pazienti affetti da patologie neuromuscolari, d'intesa con il Centro Specialistica di II Livello, in linea con le previsioni normative vigenti in materia ed in particolare con le disposizioni di cui alla

nota prot. n. n. r_puglia/AOO_005/PROT/22/07/2023/0005680. Tale provvedimento dovrà essere trasmesso al Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale e ad A.Re.S.S., al fine di valutarne la coerenza con i provvedimenti regionali ed il modello organizzativo già definito nei PDTA.

Per quanto attiene il protocollo aziendale, si rende necessario prevedere che:

- gli operatori dei Distretti territoriali - con particolare riferimento agli Uffici ADI, Protesica, Farmacia territoriale, ai servizi di Telemedicina ed agli ambulatori di Riabilitazione - supportino i malati e le loro famiglie, e di formare i caregivers con attenzione specialistica alla patologia e alla sua progressione;
- gli operatori di tutti i Pronto Soccorso regionali riconoscano e gestiscano tempestivamente i segnali di rischio nelle persone affette da patologie come la SLA e le altre patologie neuromuscolari degenerative, con l'obiettivo di garantire in medicina d'emergenza e urgenza un'assistenza sempre più puntuale, corretta e consapevole.

5. di stabilire l'aggiornamento dei PDTA vigenti, con particolare riferimento alla gestione dei pazienti affetti da patologie neuromuscolari degenerative, in condizioni di emergenza – urgenza e alla ridefinizione del modello organizzativo, riveniente dalla istituzione del Centro Specialistico di II Livello per persone affette da Malattie Neuromuscolari;

6. di stabilire l'effettuazione di un monitoraggio bimestrale, per il tramite del Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale, con il supporto del Responsabile del Centro Specialistico di II Livello per persone affette da Malattie Neuromuscolari, di A.Re.S.S. nonché di un rappresentante dell'Associazione dei pazienti, circa l'attuazione e implementazione di quanto espressamente previsto dal presente provvedimento;

7. di notificare il presente provvedimento, a cura della Sezione Strategie e Governo dell'Offerta, al Direttore Generale dell'A.Re.S.S., alle Aziende Sanitarie Locali, alle Aziende Ospedaliere Universitarie, agli IRCCS pubblici e privati, agli Enti Ecclesiastici e alla Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche Sanitarie nonché alle Associazioni dei pazienti;

8. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia, ai sensi della L.R. 18/2023.

I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio loro affidato è stato espletato nel rispetto della vigente normativa regionale, nazionale e comunitaria e che il presente schema di provvedimento, predisposto dalla Sezione Strategie e Governo dell'Offerta, ai fini dell'adozione dell'atto finale da parte della Giunta Regionale, è conforme alle risultanze istruttorie.

Il Dirigente del Servizio "Strategie e Governo dell'Assistenza Territoriale- Rapporti Istituzionali e Capitale Umano SSR": **Antonella CAROLI**

IL DIRIGENTE DELLA SEZIONE "Strategie e Governo dell'Offerta"

Mauro NICASTRO

Il sottoscritto Direttore di Dipartimento non ravvisa la necessità di esprimere osservazioni sulla proposta di deliberazione ai sensi del combinato disposto degli articoli 18 e 20 del DPGR n. 22/2021.

Il DIRETTORE di Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale:

Vito MONTANARO

L'ASSESSORE: **Rocco PALESE**

LA GIUNTA

- Udata la relazione e la conseguente proposta dell'Assessore alla Sanità, Benessere animale, Controlli interni, Controlli connessi alla gestione emergenza Covid-19;
- viste le sottoscrizioni poste in calce al presente schema di provvedimento dalla Dirigente del Servizio "Strategie e Governo dell'Assistenza Territoriale – Rapporti istituzionali e capitale umano SSR" e dal Dirigente della Sezione "Strategie e Governo dell'Offerta";
- a voti unanimi espressi nei modi di legge

DELIBERA

1. di istituire presso l'Azienda Ospedaliero Consorziato Policlinico di Bari il Centro Specialistico di II Livello per persone affette da Malattie Neuromuscolari, considerata la consolidata esperienza della U.O. di Neurologia nelle citate patologie. Tale individuazione consentirebbe l'approccio multidisciplinare e l'integrazione con l'attività di ricerca, tipica di un'Azienda Ospedaliera Universitaria;
2. di stabilire che con successivo provvedimento di Giunta regionale si definisca in modo puntuale l'organizzazione del Centro Specialistico di II Livello per persone affette da Malattie Neuromuscolari nonché il relativo funzionamento;
3. di prendere atto del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della "Atrofia Muscolare Spinale (SMA)", approvato con deliberazione del Direttore Generale di A.Re.S.S. n. 208 del 18/09/2023, di cui all'Allegato, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
4. di garantire, oltre alla istituzione del Centro Specialistico di II Livello, che le Direzioni Strategiche delle ASL adottino, entro trenta giorni dalla notifica del presente, con provvedimento formale, un protocollo di presa in carico di tutti i pazienti affetti da patologie neuromuscolari, d'intesa con il Centro Specialistico di II Livello, in linea con le previsioni normative vigenti in materia ed in particolare con le disposizioni di cui alla nota prot. n. n. r_puglia/AOO_005/PROT/22/07/2023/0005680. Tale provvedimento dovrà essere trasmesso al Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale e ad A.Re.S.S., al fine di valutarne la coerenza con i provvedimenti regionali ed il modello organizzativo già definito nei PDTA.
Per quanto attiene il protocollo aziendale, si rende necessario prevedere che:
 - gli operatori dei Distretti territoriali - con particolare riferimento agli Uffici ADI, Protesica, Farmacia territoriale, ai servizi di Telemedicina ed agli ambulatori di Riabilitazione - supportino i malati e le loro famiglie, e di formare i caregivers con attenzione specialistica alla patologia e alla sua progressione;
 - gli operatori di tutti i Pronto Soccorso regionali riconoscano e gestiscano tempestivamente i segnali di rischio nelle persone affette da patologie come la SLA e le altre patologie neuromuscolari degenerative, con l'obiettivo di garantire in medicina d'emergenza e urgenza un'assistenza sempre più puntuale, corretta e consapevole.
5. di stabilire l'aggiornamento dei PDTA vigenti, con particolare riferimento alla gestione dei pazienti affetti da patologie neuromuscolari degenerative, in condizioni di emergenza – urgenza e alla ridefinizione del modello organizzativo, riveniente dalla istituzione del Centro Specialistico di II Livello per persone affette da Malattie Neuromuscolari;
6. di stabilire l'effettuazione di un monitoraggio bimestrale, per il tramite del Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale, con il supporto del Responsabile del Centro Specialistico di II Livello per persone affette da Malattie Neuromuscolari, di A.Re.S.S. nonché di un rappresentante dell'Associazione dei pazienti, circa l'attuazione e implementazione di quanto espressamente previsto dal presente provvedimento;
7. di notificare il presente provvedimento, a cura della Sezione Strategie e Governo dell'Offerta, al Direttore Generale dell'A.Re.S.S., alle Aziende Sanitarie Locali, alle Aziende Ospedaliere Universitarie, agli IRCCS pubblici e privati, agli Enti Ecclesiastici e alla Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche Sanitarie nonché alle Associazioni dei pazienti;

8. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia, ai sensi della L.R. 18/2023.

Il Segretario Generale della Giunta

ANNA LOBOSCO

Il Presidente della Giunta

MICHELE EMILIANO



AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ

Deliberazione del Commissario Straordinario

N. _____ 208 /2023

OGGETTO: Coordinamento Regionale Malattie Rare (Co.Re.Ma.R.) _ Proposta del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della Atrofia Muscolare Spinale (SMA).

L'anno 2023 il giorno 18 del mese di Settembre in Bari, nella sede della Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale,

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

VISTA la Legge n. 241 del 07 agosto 1990, recante "Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi", e ss.mm.ii.;

VISTO il Decreto legislativo n. 502 del 30 dicembre 1992, recante "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421", e ss.mm.ii.;

VISTO il Decreto Legislativo n. 165 del 30 marzo 2001, recante "Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche";

VISTO il Decreto del Ministero della Sanità n. 279 del 18 maggio 2001, recante "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del D. Lgs. 29 aprile 1998, n. 124";

VISTA la Legge Regionale pugliese n. 24 del 13 agosto 2001, recante "Istituzione dell'Agenzia regionale sanitaria pugliese (ARES)";

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 2238 del 23 dicembre 2003, recante "Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare, ai sensi del D.M. 18 maggio 2001 n. 279";

VISTA la Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano (Determinazione 10 maggio 2007), intitolata "Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o interregionali, di Presidi assistenziali sovragionali per patologie a bassa prevalenza e sull'attivazione dei registri regionali ed interregionali delle malattie rare. (Repertorio atti n. 103/CSR del 10 maggio 2007)";

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese del 15 dicembre 2009 n. 2485, avente ad oggetto "Malattie Rare - D.M. n. 279 del 18 maggio 2001 - Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 - Istituzione Centro di assistenza e ricerca sovraziendale - Costituzione Coordinamento regionale";

VISTA la Legge n. 190 del 06 novembre 2012, recante "Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella pubblica amministrazione";

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 1591 del 31 luglio 2012, recante "D.M. 18 maggio 2001, n. 279 - Rete Regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare - Ricognizione dei Centri Interregionali di Riferimento (CIR) e dei Presidi della Rete Nazionale (PRN) di cui alla Deliberazione di Giunta Regionale n. 2238 del 23/12/2003 e s.m.i.";



VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 1695 del 07 agosto 2012, “Art. 39 L.R. 4/2010. D.M. 279/2001. DGR n. 2283/2003 e s.m.i. DGR n. 2845/2009. Avvio del Sistema Informativo delle Malattie Rare della Regione Puglia (SIMaRRP)”;

VISTO il Decreto Legislativo n. 33 del 14 marzo 2013, recante “Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni”;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 158 del 10 febbraio 2015, “Accordo Conferenza Stato - Regioni del 16/10/2014 “Piano Nazionale per le Malattie Rare 2013-2016 Recepimento Piano Programmatico 2013-2016 del Coordinamento Regionale Malattie Rare (CoReMaR) Puglia - Approvazione Linee Guida ed Istruzioni operative in materia di Assistenza ai pazienti affetti da Malattia rara - Approvazione”;

VISTO il Decreto Legislativo n. 50 del 18 aprile 2016, recante “Codice dei contratti pubblici” e ss.mm.ii.;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese del 13 dicembre 2016 n. 2048, avente ad oggetto “D.G.R. 15/12/2009 n. 2485 – Malattie rare - D.M. n. 279 del 18 maggio 2001 – Accordo Stato - Regioni del 10 maggio 2007 – Istituzione Centro di assistenza e ricerca sovraziendale. Sostituzione e integrazione componenti Coordinamento regionale”;

VISTO il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017, recante “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502”;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 225 del 23 febbraio 2017, recante “Istituzione nelle Aziende Sanitarie Locali del Centro Territoriale per la facilitazione di accesso ai servizi delle persone affette da malattie rare delle famiglie “Il filo di Arianna””;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 226 del 23 febbraio 2017, recante “Approvazione del percorso di definizione dei Piani Diagnostico Terapeutici (PDT) e dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le Malattie Rare”;

VISTA Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 253 del 28 febbraio 2017, intitolata “Aggiornamento della Rete dei Presidi della Rete Nazionale (PRN) e Nodi della Rete Regionale Pugliese (RERP) accreditati per le malattie rare”;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 794 del 29 maggio 2017, dal titolo “D.G.R. n. 253/2017 ad oggetto “Aggiornamento della Rete dei Presidi della Rete Nazionale (PRN) e Nodi della Rete Regionale Pugliese (RERP) accreditati per le malattie rare”. – INTEGRAZIONE. D.G.R. n.2048/2016 di aggiornamento dei componenti del Coordinamento Regionale per le Malattie rare (CoReMaR) – INTEGRAZIONE”;

VISTA la Legge Regionale pugliese n. 29 del 24 luglio 2017, recante “Istituzione dell’Agenzia regionale per la salute e il sociale (A.Re.S.S.)”;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 1491 del 03 ottobre 2017, recante “DPCM 12 gennaio 2017 “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza di cui all’art. 1, comma 7, del d.lgs. n. 502/92” – Aggiornamento della Rete dei Presidi della Rete Nazionale (PRN) e Nodi della Rete Regionale Pugliese (RERP) accreditati per le Malattie Rare”;

VISTA la Legge Regionale pugliese n. 5 del 07 Febbraio 2018, recante “Modifiche agli articoli 3, Titolo II, Capo I, e 9, Titolo II, Capo III della legge regionale 24 luglio 2017 n. 29 (Istituzione dell’Agenzia regionale strategica per la salute e il sociale – A.Re.S.S.)”.

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 658 del 24 aprile 2018, recante “Approvazione del documento tecnico di indirizzo per costruire la rete assistenziale pugliese attraverso i Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA)”;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 329 del 13 marzo 2018, ad oggetto “DGR n. 1491/2017 “DPCM 12 gennaio 2017 “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza di cui all’art. 1, comma 7, del d.lgs. n.



502/92” - Aggiornamento della Rete dei Presidi della Rete Nazionale (PRN) e Nodi della Rete Regionale Pugliese (RERP) accreditati per le malattie rare”. MODIFICHE E INTEGRAZIONI”;

VISTA la Legge n. 3 del 09 Gennaio 2019, avente ad oggetto “Misure per il contrasto dei reati contro la pubblica amministrazione, nonché in materia di prescrizione del reato e in materia di trasparenza dei partiti e movimenti politici”;

VISTA la Legge Regionale pugliese n. 4 del 19 aprile 2021, recante “*Screening* obbligatorio per l’atrofia muscolare spinale (SMA)”;

VISTA la Legge n. 175 del 10 novembre 2021 recante Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani.

VISTA la Legge Regionale pugliese n. 48 del 30 novembre 2021, recante “Assestamento e variazione al bilancio di previsione per l’esercizio finanziario 2021 e pluriennale 2021 – 2023”;

VISTA la Legge del 3 dicembre 2021 n. 205 di conversione con modificazioni del Decreto Legge del 08 ottobre 2021 n. 139, recante disposizioni urgenti per l’accesso alle attività culturali, sportive e ricreative, nonché per l’organizzazione di pubbliche amministrazioni e in materia di protezione dei dati personali;

VISTA la Deliberazione del Direttore Generale di A.Re.S.S. Puglia n. 95 del 14 aprile 2022, avente ad oggetto “Conferimento dell’incarico di direttore di Struttura Complessa dell’Area di Direzione Amministrativa, ai sensi dell’art. 71 comma 10 del CCNL Area Funzioni Locali – dirigenza PTA – 2016-2018, e contestuale incarico ad interim, ai sensi dell’art. 73 comma 8 del CCNL Area Funzioni Locali – dirigenza PTA - 2016-2018, di Dirigente del Servizio Project Management Office ed Internazionalizzazione al dipendente Dott. Francesco Fera”;

VISTA la Deliberazione del Direttore Generale di A.Re.S.S. Puglia n. 121 del 10 maggio 2022, avente ad oggetto “Preso d’atto della D.G.R. 558 del 20.04.2022: Attuazione dell’art. 2 del decreto del Presidente della Giunta Regionale del 31/8/2016 (n. registro 542). Attuazione Modello MAIA – Approvazione dell’Atto aziendale della dotazione organica dell’Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale (A.Re.S.S.). Revoca della D.G.R. n.4/2017 e la rettifica della D.G.R. n. 2265/2017 – Adozione nuovo atto aziendale giusta D.D.G. 253/2021”;

VISTA la Determinazione Dirigenziale di A.Re.S.S. Puglia n. 135 del 03 giugno 2022, avente ad oggetto “Dott. Attolini Ettore, Direttore Area Innovazione Sociale, Sanitaria, di Sistema e Qualità CRSS. Permanenza in servizio, ai sensi dell’art. 5 bis, comma 2 del D.L. 162/2019, convertito in L. 8/2020”;

VISTO il Decreto Legislativo n. 24 del 10 marzo 2023, recante “Attuazione della direttiva (UE) 2019/1937 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 ottobre 2019, riguardante la protezione delle persone che segnalano violazioni del diritto dell’Unione e recante disposizioni riguardanti la protezione delle persone che segnalano violazioni delle disposizioni normative nazionali”;

VISTA la Deliberazione del Direttore Generale di A.Re.S.S. Puglia n. 85 del 17 aprile 2023, avente ad oggetto “RIMBORSO SPESE A PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE RARE PER PRESTAZIONI/TRATTAMENTI FUORI REGIONE” _ PROPOSTA DI APPROVAZIONE DI REGOLAMENTO;

VISTA la Deliberazione del Direttore Generale di A.Re.S.S. Puglia n. 94 del 28 aprile 2023, avente ad oggetto “Proposta di revisione della Rete Malattie Rare (Re.Ma.R.) della Regione Puglia – anno 2023”;

VISTO l’Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano - Repertorio atti n. 121/CSR del 24 maggio 2023, con cui è stato approvato il Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026;

VISTA la Deliberazione del Commissario Straordinario di A.Re.S.S. Puglia n. 190 del 10 agosto 2023, avente ad oggetto “Preso d’atto della DGR n. 1234 del 8/8/2023 “L. R. n. 15/2018 – Nomina del Commissario Straordinario dell’Agenzia Regionale per la Salute e il Sociale (ARESS) con indicazione del dott. Giovanni Gorgoni”;



VISTA la Deliberazione del Commissario Straordinario di A.Re.S.S. Puglia n. 199 del 05 settembre 2023, avente ad oggetto “Conferimento ad interim dell’incarico dirigenziale di natura professionale sul Servizio Finanze e Controllo, ai sensi dell’art. 73 comma 8 del CCNL Area Funzioni Locali – dirigenza PTA – 2016-2018”;

sulla base dell’istruttoria dell’Area Innovazione di Sistema e Qualità, il Commissario Straordinario

HA ADOTTATO

il seguente provvedimento.

Assiste con funzioni di segretario dell’organo deliberante **Pia Antonella Piacquadio**

Premesso che:

- A.Re.S.S. Puglia svolge un’attività a supporto delle politiche pugliesi, in materia sociale e sanitaria, proponendosi di organizzare e migliorare la risposta del sistema sanitario regionale, anche attraverso l’implementazione dei servizi, la sperimentazione di percorsi innovativi, l’analisi e la diffusione dei migliori protocolli socio-sanitari esistenti sia in ambito nazionale che internazionale;
- nella Delibera della Giunta Regionale pugliese n. 658 del 24 aprile 2018 viene recepito il “Documento Tecnico di indirizzo per costruire la rete assistenziale regionale pugliese attraverso i PDTA” di cui alla D.C.S. A.Re.S.S. Puglia n. 86 del 21 dicembre 2017, in cui vengono circoscritti i confini del PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale) entro la “sequenza operativa delle attività che consentono la migliore presa in carico possibile del bisogno di salute”, la cui progettazione “consente di individuare e condividere gli standard clinici, organizzativi e assistenziali necessari per garantire (...) la possibilità di accesso alla rete di offerta dei servizi”;
- il preciso compito, fissato dall’atto aziendale, concernente “la definizione di metodologie per la costruzione dei PDTA” spetta all’Area Innovazione di Sistema e Qualità che, tra le varie attività e con il fondamentale scopo di perseguire tutti gli obiettivi della sua *mission* afferenti al campo delle malattie rare, si avvale della struttura di staff “Coordinamento Regionale Malattie Rare (Co.Re.Ma.R.)”;
- infatti, alla luce della Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 2048 del 13 dicembre 2016 e della Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 253 del 28 febbraio 2017, il Co.Re.Ma.R. oltre a guidare la Rete Malattie Rare (Re.Ma.R.) pugliese, a gestire i dati del Sistema Informativo Malattie Rare Regione Puglia (SIMaRRP), a scambiare informazioni e documenti con gli altri Coordinamenti Malattie Rare italiani, a creare un collegamento tra i Presidi di Rete Nazionale (PRN), i relativi nodi e i Centri Territoriali Malattie Rare (C.T.M.R.), ad interessarsi della formazione degli operatori in campo e a permettere l’incontro tra istituzioni, strutture sanitarie, associazioni e pazienti, si occupa di elaborare i protocolli diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA).

Preso atto che:

- in virtù della Delibera della Giunta Regionale pugliese n. 226 del 23 febbraio 2017, veniva istituito il “Tavolo Farmaco/PDTA per le malattie rare” e, in base alle specifiche indicazioni ivi riportate, per la redazione della “Proposta di un Modello Organizzativo di presa in carico del paziente affetto da Atrofia Muscolare Spinale in Regione Puglia”, quale allegato “A” del presente atto, il gruppo di lavoro risulta essere composto da membri qualificati del Co.Re.Ma.R., della Regione Puglia, delle associazioni di categoria, dei Centri Territoriali Malattie Rare, della Farmacia e della Farmacologia, nonché tra i medici specialisti in varie discipline esperti del bambino e dell’adulto;
- i componenti del *Board* scientifico della proposta di PDTA della SMA sono: dr.ssa Giuseppina ANNICCHIARICO



(Responsabile scientifico), dr Ettore ATTOLINI, dr.ssa Paola CAPORALETTI, dr.ssa Lidia DALFINO, prof.ssa Annamaria DE LUCA, dr Giovanni DIPIETRO, dr Delio GAGLIARDI, dr Mattia GENTILE, dr.ssa Claudia LATERZA, dr.ssa Paola PIERUCCI, prof.ssa Isabella Laura SIMONE, dr.ssa Sonia STORELLI e dr Antonio TRABACCA;

- gli estensori del documento *de quo* sono: dr.ssa Alessandra ANCONA, dr.ssa Antonella CAROLI, dr Stanislao CAPUTO, dr Francesco COLASUONNO, dr.ssa Adriana DI GREGORIO, dr Vincenzo GIGANTELLI, dr Saverio NENNA e dr.ssa Anita PALLARA.

Considerato che:

- viene stimata come rara una malattia che ha una prevalenza inferiore a 5 individui su diecimila, mentre si è in presenza di una malattia ultra rara, se vi è un'incidenza inferiore ad 1 individuo su cinquantamila, tenuto conto che, nel computo delle stesse, sono ricompresi, altresì, i tumori rari;
- tra le diverse malattie rare viene annoverata l'Atrofia Muscolare Spinale (SMA) e, a pag. 39 della "Proposta di un Modello Organizzativo di presa in carico del paziente affetto da Atrofia Muscolare Spinale in Regione Puglia", viene chiarito che è *"una malattia neuromuscolare rara caratterizzata dal punto di vista clinico da paralisi muscolare progressiva dovuta alla perdita del controllo volontario del movimento; lo sviluppo intellettuale è normale"*.

Ritenuto che:

- Il gruppo di lavoro del PDTA della SMA è stato coordinato da A.Re.S.S. Puglia, che ha fatto propri i bisogni dei malati affetti da tale patologia rara, facendo in modo che le loro necessità fossero tradotte proprio nella "Proposta di un Modello Organizzativo di presa in carico del paziente affetto da Atrofia Muscolare Spinale in Regione Puglia", quale allegato "A" del presente atto;
- A.Re.S.S. Puglia presenterà tale documento agli organi competenti della Regione Puglia, affinché sia approvato e venga recepito in un atto idoneo a normare e a innovare il sistema sanitario pugliese, nella gestione dei pazienti affetti da Atrofia Muscolare Spinale (SMA).

Tutto ciò premesso,

DELIBERA

1. di APPROVARE il preambolo, costituente parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
2. di RATIFICARE la "Proposta di un Modello Organizzativo di presa in carico del paziente affetto da Atrofia Muscolare Spinale in Regione Puglia", quale allegato "A" del presente atto, costituendone parte integrante e sostanziale;
3. di TRASMETTERE la "Proposta di un Modello Organizzativo di presa in carico del paziente affetto da Atrofia Muscolare Spinale in Regione Puglia", quale allegato "A" del presente atto, al Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale della Regione Puglia, che nell'ambito delle proprie prerogative può apportare le eventuali modifiche e/o integrazioni necessarie, prima di promuovere l'adozione di un atto deliberativo della Giunta Regionale, con cui venga normato il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della Atrofia Muscolare Spinale (SMA) in Puglia;
4. di DEMANDARE all'Area Innovazione di Sistema e Qualità ogni adempimento relativo alla notifica del presente provvedimento;
5. di AFFIDARE all'Area Innovazione di Sistema e Qualità ogni adempimento relativo alla pubblicazione del presente atto, sul sito di A.Re.S.S. Puglia, alla pagina web Amministrazione Trasparente - Disposizioni Generali – Regolamenti ed altri atti generali;
6. di ATTESTARE l'insussistenza di cause di conflitto di interesse, anche potenziale, ex art. 6-bis della Legge n. 241 del 1990 e



ss. mm. ii. ed ex art. 1, comma 9, lett. e) della Legge n. 90 del 2012, l'inesistenza delle condizioni di incompatibilità di cui all'art. 35-bis del Decreto Legislativo n. 165 del 2001.

Il Presente provvedimento, non essendo soggetto al controllo, è esecutivo ai sensi di legge.

I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio è stato espletato nel rispetto della normativa in vigore e che il presente provvedimento è conforme alle risultanze istruttorie.

Estensore

avv. Francesca Antonia TINELLI

Firmato digitalmente

Direttore dell'Area
Innovazione di Sistema e Qualità

dr Ettore ATTOLINI

Firmato digitalmente

Commissario Straordinario di
A.Re.S.S. Puglia

dr Giovanni GORGONI

Firmato digitalmente

Segretaria



ATTESTAZIONE DI AVVENUTA PUBBLICAZIONE

Si certifica che il presente provvedimento è stato pubblicato sul sito WEB di questa Agenzia nel rispetto di quanto prescritto dalla Legge della Regione Puglia n. 40/2007

dal 18.09.2023

Bari, 18.09.2023

la Segretaria



Antonella Caroli
05.10.2023
13:29:57
GMT+00:00

Proposta di un Modello Organizzativo di presa in carico del paziente affetto da Atrofia Muscolare Spinale in Regione Puglia

Indice

INTRODUZIONE	3
GRUPPO DI LAVORO	3
Board scientifico	3
Estensori	4
LETTERATURA DI RIFERIMENTO E LINEE GUIDA	5
CRITERI PER LA DEFINIZIONE DELLA PATOLOGIA.....	6
Criteri di inclusione.....	6
CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA	6
DIAGNOSI	10
VALUTAZIONE DELLE AREE COMPROMESSE	16
TRATTAMENTI	18
FOLLOW-UP	24
ADEMPIMENTI.....	26
EMERGENZA- URGENZA.....	27
EMERGENZA URGENZA FLOW CHART	32
MONITORAGGIO DEL PDTA: INDICATORI E FONTE DATI.....	33
BIBLIOGRAFIA	36
Allegato 1 - Esempio di informativa per la famiglia sulla SMA	39
Allegato 2 - Centri RFG050	42
Centri Territoriali Malattie Rare	43
Allegato 3 - Centri di genetica abilitati per la diagnosi pre e/o postnatale della SMA.....	44
Allegato 4 - Team multidisciplinare per la presa in carico del paziente.....	45
Allegato 5- Terapia farmacologica della SMA	50

INTRODUZIONE

Il documento si pone l'obiettivo di definire un Modello Organizzativo per la presa in carico del paziente affetto da Atrofia Muscolare Spinale 5q, malattia genetica rara (codice RFG050) ad elevato impatto socioeconomico, che necessita di interventi multidimensionali in risposta a bisogni complessi in campo sanitario, psicologico- relazionale e socioassistenziale, basati sulla condivisione di processi decisionali e su una appropriata organizzazione assistenziale sul territorio regionale.

La Regione Puglia ritiene infatti indispensabile la definizione di uno specifico e uniforme percorso di presa in carico della persona con SMA fondato sulle evidenze scientifiche nazionali e internazionali, e che tenga in considerazione le molteplici aspettative dei pazienti e delle famiglie, soprattutto alla luce della recente disponibilità di nuove opzioni terapeutiche.

Il modello organizzativo proposto è scaturito dal contributo di un tavolo di esperti e ha previsto la partecipazione diretta e attiva dei soggetti coinvolti, istituzionali, ospedalieri e territoriali al fine stabilire l'attuazione consequenziale e coordinata delle attività di presa in carico, con il supporto attivo delle associazioni dei pazienti (Associazione Pazienti Famiglie SMA ONLUS). La presa in carico del paziente con SMA deve essere integrata e continuativa da parte di una rete assistenziale dedicata che possa contare su risorse umane ed economiche appropriate, per migliorare gli outcome di salute e aumentare la soddisfazione dei pazienti pugliesi.

Il percorso di presa in carico globale dei malati di SMA e delle loro famiglie si svolge in continuità assistenziale tra i Centri ospedalieri di riferimento e i servizi territoriali prossimi al luogo di vita della persona, con il supporto dei Centri Territoriali Malattie Rare previsti dalla Deliberazione della Giunta Regionale n. 225 del 2017¹, che hanno, quale obiettivo principale, quello di facilitare ed orientare i pazienti e le loro famiglie nei percorsi di cura.

Il presente documento potrà essere ulteriormente integrato al fine di generare uno strumento finalizzato a garantire un approccio di diagnosi e cura del paziente affetto da SMA omogeneo a livello regionale, in un contesto in fase di evoluzione, sia in termini di trattamenti disponibili sia, a livello nazionale, di riorganizzazione del *setting* di cura ospedaliero e territoriale (da PNRR) e di attenzione e inclusione degli aspetti sociali.

GRUPPO DI LAVORO

Board scientifico

Dott.ssa Giuseppina
Annicchiarico

Pediatra, Coordinatrice e Componente esperto del Coordinamento Regionale Malattie Rare (CoReMaR), Agenzia Regionale Strategica per la Salute e il Sociale Puglia (ARESS Puglia) – Responsabile scientifico

Dott. Ettore Attolini

Specialista in Medicina Interna ed in Igiene e Medicina Preventiva, Direttore Area Innovazione Sociale, Sanitaria e di Sistema-CRSS, Responsabile Coordinamento Regionale Malattie Rare ARESS Puglia

¹ Deliberazione della Giunta Regionale n. 225 del 23/02/2017 "Istituzione nelle Aziende Sanitarie Locali del Centro Territoriale per la facilitazione di accesso ai servizi delle persone affette da malattie rare e delle famiglie "Il Filo di Arianna"

Dott.ssa Paola Caporaletti	Direttore UOC Medicina di Emergenza Urgenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Foggia
Prof Elisiana Carpagnano	Professore Ordinario di pneumologia Direttore dell'UOC di Pneumologia Universitaria, Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso - Università di Bari
Dott.ssa Lidia Dalfino	Rianimatore Rianimazione 2 Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari
Prof.ssa Annamaria De Luca	Farmacologa, Professore Ordinario di Farmacologia presso il Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco dell'Università degli Studi di Bari Aldo Moro e Coordinatore Nazionale del Gruppo di Lavoro di Malattie Rare e Farmaci Orfani della Società Italiana di Farmacologia (SIF4RARE)
Dott. Giovanni Dipietro	Farmacista, Farmacista esperto in questioni normative malattie rare-ARESS Puglia
Dott. Delio Gagliardi	Neurologo pediatrico, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari
Dott. Mattia Gentile	Genetista, Direttore UOC Laboratorio di Genetica medica - Dipartimento per la Gestione del Rischio Riproduttivo e la Gravidanza a rischio – ASL BARI
Dott.ssa Claudia Laterza	Pediatra-Palliativista, esperta in Malattie rare ARESS-Puglia
Dott.ssa Paola Pierucci	Pneumologa UOC di Pneumologia Universitaria Policlinico di Bari, 2. Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso - Università di Bari
Prof.ssa Isabella Laura Simone	Neurologa, Professore Ordinario di Neurologia presso l'Università degli Studi di Bari
Dott.ssa Sonia Storelli	Pediatra-Neonatologa, Coordinamento Malattie Rare ARESS Puglia
Dott. Antonio Trabacca	Neurologo, Direttore UOC Unità per le Disabilità gravi dell'età Evolutiva e Giovane-Adulta, Responsabile Scientifico di Sede – I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi
Estensori	
Dott.ssa Alessandra Ancona	Referente Centro Territoriale Malattie Rare, ASL Bari
Dott.ssa Antonella Caroli	Dipartimento Regionale Promozione della salute, del benessere sociale e dello sport per tutti, Sezione Strategie Governo dell'assistenza ospedaliera- Regione Puglia
Dott. Stanislao Caputo	MMG, SIMG Puglia

Dott. Francesco Colasuonno	Responsabile PO Registri di Monitoraggio AIFA e Centri Prescrittori Sezione Farmaci, Dispositivi Medici e Assistenza Integrativa-Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale, Regione Puglia
Dott.ssa Adriana Di Gregorio	Referente Centro Territoriale Malattie Rare, ASL Taranto
Dott. Vincenzo Gigantelli	Direttore DSS 14 ASL Bari, <i>Past president</i> CARD Puglia
Dott. Saverio Nenna	Pneumologo - Allergologo, Referente Centro Territoriale Malattie Rare, ASL Barletta - Andria- Trani
Dott.ssa Anita Pallara	Presidente Famiglie SMA Onlus

LETTERATURA DI RIFERIMENTO E LINEE GUIDA

- Piano Sanitario Nazionale 2006-2008
- Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025
- Legge n. 38/2010 Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore
- Deliberazione della Giunta Regionale – Regione Puglia 24 aprile 2018, n. 658 - Approvazione del documento tecnico di indirizzo per costruire la rete assistenziale pugliese attraverso i Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziale (PDTA)
- DPCM 12 gennaio 2017 Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502
- DM Ministero della Sanità 279/2001 - Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124 e s.m.i.
- Deliberazione della Giunta Regionale 13 marzo 2018, n. 329 - DGR n. 1491/2017 “DPCM 12 gennaio 2017 “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza di cui all’art. 1, comma 7, del d.lgs. n. 502/92” - Aggiornamento della Rete dei Presidi della Rete Nazionale (PRN) e Nodi della Rete Regionale Pugliese (RERP) accreditati per le malattie rare”. Modifiche e integrazioni.
- Approvazione Deliberazione di Giunta Regionale n. 158/2015 - Accordo Conferenza Stato - Regioni del 16/10/2014 "Piano Nazionale per le Malattie Rare 2013-2016"- Recepimento Piano Programmatico 2013-2016 del Coordinamento Regionale Malattie Rare (CoReMaR) Puglia - Approvazione Linee Guida ed Istruzioni operative in materia di Assistenza ai pazienti affetti da Malattia rara
- Deliberazione della Giunta Regionale n. 2485/2009 Regione Puglia - Malattie Rare - D.M. n. 279 del 18 maggio 2001 - Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 - Istituzione Centro di assistenza e ricerca sovra aziendale - Costituzione Coordinamento Regionale
- Protocollo d’Intesa tra Regione Lazio e Università Cattolica del Sacro Cuore per l’attuazione, nella Regione Lazio, del Progetto di ricerca no profit denominato “*Screening* neonatale per l’atrofia muscolare spinale nel Lazio e in Toscana: un progetto pilota di due anni” – BUR Regione Lazio n. 61 del 30/07/2019
- Legge Regionale 30 novembre 2021, n. 48 - Assestamento e variazione al bilancio di previsione per l’esercizio finanziario 2021 e pluriennale 2021-2023
- Legge Regionale 19 aprile 2021, n. 4 - *Screening* obbligatorio per l’atrofia muscolare spinale (SMA)

CRITERI PER LA DEFINIZIONE DELLA PATOLOGIA

Criteria di inclusione

Il presente modello organizzativo si applica a neonati con esito positivo allo screening per SMA previsto dalla Legge Regionale 19 aprile 2021, n. 4, "Screening obbligatorio per l'atrofia muscolare spinale (SMA)" e a pazienti pediatrici o adulti con diagnosi o sospetto clinico di SMA.

CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA

Le atrofie muscolari spinali (SMA) sono caratterizzate da debolezza muscolare progressiva dovuta alla degenerazione e alla perdita, su base genetica, dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e dei nuclei del tronco-encefalo.

La forma più comune, che rappresenta oltre il 90% dei casi, è la SMA 5q, malattia ereditaria autosomica recessiva, clinicamente eterogenea, dovuta a mutazioni del gene *SMN1* localizzato sul braccio lungo del cromosoma 5 (5q13).

Il gene *SMN1* è responsabile della produzione della proteina di sopravvivenza dei motoneuroni (*Survival Motor Neuron*, SMN).

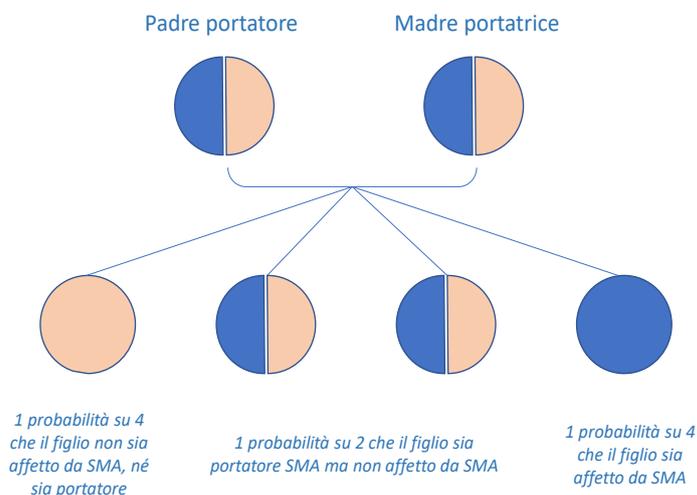
In circa il 95-97% dei pazienti SMA 5q entrambe le copie del gene *SMN1* sono assenti (condizione di omozigosi), mentre in circa il 3% si osserva una condizione di eterozigosi composta per assenza di una copia del gene *SMN1* e mutazione puntiforme sull'altra copia.

Nella stessa regione del cromosoma 5 è localizzato un secondo gene, *SMN2*, che presenta omologia del 99% con il gene *SMN1*. Il gene *SMN2* produce un trascritto che solo nel 10% consente la produzione di una proteina completa mentre nel 90% dei casi determina la produzione di una proteina SMN non funzionale per la presenza di un silenziatore di *splicing* esonico, che porta allo *skipping* (salto) dell'esone 7 durante la trascrizione.

Il numero di copie del gene *SMN2* è variabile nella popolazione e ancor più nei pazienti con SMA e correla inversamente, sebbene non in maniera assoluta, con la gravità del fenotipo clinico. Il numero di copie del gene *SMN2* non è l'unico fattore in grado di modificare il fenotipo; sono note anche rare varianti nella sequenza del gene *SMN2*, modificazioni epigenetiche e varianti in altri geni modificatori. L'assenza di omozigosi del gene *SMN2* non ha conseguenze sul fenotipo e si riscontra nel 5% della popolazione generale.

Un soggetto affetto da SMA ha ereditato un gene *SMN1* mutato da ciascun genitore. Se il soggetto eredita una sola copia del gene *SMN1* mutato, viene considerato "portatore", e solitamente non manifesta i sintomi dell'atrofia muscolare spinale (Figura 1).

Figura 1 – Probabilità di trasmissione della SMA



Fonte: [7]

Nel caso di coppie con una storia di SMA familiare è necessario un *counselling* riproduttivo, pre-concezionale, relativamente ai rischi e alla decisione di avere o meno un altro figlio.

La SMA è una malattia rara, con una incidenza stimata pari a circa 1/8.000-10.000, con alcune differenze geografiche: l'incidenza è maggiore nell'Europa centrale e orientale rispetto all'Europa occidentale.

Lo *screening* neonatale della SMA è in graduale introduzione in diversi Paesi (<https://www.sma-screening-alliance.org/map/>). Sono disponibili i dati di incidenza da Germania (1/7.096), Belgio (1/8.398) e Australia (1/11.545).

Gli unici studi che riportano una minore incidenza di SMA sono quelli dello stato di New York: in uno studio pilota viene riportata una incidenza di 1 su 16.712, mentre dopo il primo anno di esperienza di *screening* neonatale una incidenza di 1 su 28.137. Analogamente una bassa incidenza viene riferita in uno studio di Taiwan (1 su 17.181) [6].

Il Registro ISMAC Italia (ISMAC-ITASMAC), a maggio 2023 ha registrato 1081 casi di SMA in Italia.

Il Sistema Informativo Malattie rare Regione Puglia (SIMaRRP) a maggio 2023 riporta 103 certificati di diagnosi con codice RFG050 in Puglia (esclusi i deceduti aggiornati a settembre 2020).

Alla data del 12 ottobre 2022 la piattaforma AIFA riporta 57 pazienti in trattamento attivo in Regione Puglia.

In base all'età d'esordio e alla gravità della malattia, sono stati definiti cinque sottotipi:

- tipo 0 (SMA0), con esordio prenatale e significativo distress respiratorio alla nascita [5],
- tipo I (SMA1), con esordio prima dei 6 mesi di vita;
- tipo II (SMA2), con esordio tra i 7 e i 18 mesi di vita;
- tipo III (SMA3), con esordio dopo i 18 mesi;
- tipo IV (SMA4), la forma meno grave, con esordio nell'età adulta dopo i 21 anni.

Tutti i tipi sono caratterizzati da debolezza e atrofia muscolare di grado variabile, che interessa particolarmente gli arti inferiori e i muscoli respiratori. La debolezza è quasi sempre simmetrica e progressiva. La classificazione clinica della SMA è effettuata in base all'età di esordio e alla massima acquisizione motoria (Tabella 1).

Nei pazienti con SMA1 la quantità di proteina SMN è minima. In questo caso, la patologia esordisce prima dei 6 mesi d'età, compromette l'acquisizione delle capacità motorie, la respirazione e la deglutizione, e i bambini che ne sono affetti non sono in grado di vivere oltre i 2 anni senza supporto respiratorio.

L'introduzione recentissima di nuove opportunità terapeutiche ha modificato la storia naturale della SMA, e in particolare la sopravvivenza e la compromissione motoria nel bambino con SMA1 trattato precocemente: si tratta di un nuovo fenotipo che richiederà una stretta valutazione per i prossimi anni.

I pazienti con SMA di tipo 2 e di tipo 3 presentano, generalmente, un maggior numero di copie del gene *SMN2*, con conseguente maggiore quantità di proteina SMN e quindi varianti meno severe della malattia rispetto alla SMA1. L'esordio della SMA2 avviene, indicativamente, tra i 7 e i 18 mesi di vita, mentre la SMA3 si manifesta dopo i 18 mesi di vita, solitamente tra l'infanzia e l'adolescenza.

La SMA di tipo 4 (SMA4), infine, esordisce in età adulta e rappresenta, in assoluto, la forma meno grave di atrofia muscolare spinale [4].

La SMA di tipo 0 è molto rara ed è la forma più grave in assoluto; si presenta ancora prima della nascita con ridotta mobilità fetale e i neonati, già molto compromessi, sopravvivono poche settimane.

Tabella 1 – Classificazione clinica della SMA

Tipo di SMA	Età di esordio	Caratteristiche	Massima abilità motoria	Sopravvivenza
SMA di tipo 0	Prenatale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Diminuzione dei movimenti fetali</i> ▪ <i>Grave debolezza e ipotonia muscolare alla nascita</i> ▪ <i>Areflessia</i> ▪ <i>Severo distress respiratorio</i> ▪ <i>Malformazioni cardiache</i> 	Nessuna abilità motoria	Poche settimane dopo la nascita
SMA di tipo 1 Nota anche come malattia di Werdnig-Hoffmann	0 – 6 mesi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Scarso controllo del capo</i> ▪ <i>Tosse debole</i> ▪ <i>Pianto flebile</i> ▪ <i>Progressiva debolezza dei muscoli utilizzati per masticare e deglutire</i> ▪ <i>Basso tono muscolare</i> ▪ <i>Posizione “rana” degli arti inferiori (frog-leg)</i> ▪ <i>Grave debolezza muscolare su entrambi i lati del corpo</i> ▪ <i>Debolezza progressiva dei muscoli che aiutano nella fase respiratoria (muscoli intercostali)</i> 	Mai acquisita la stazione seduta (No sitter)	< 2 anni
SMA di tipo 2 Nota anche come malattia di Dubowitz	7 – 18 mesi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Debolezza muscolare</i> ▪ <i>Possono manifestarsi disturbi nella deglutizione, tosse e disturbi respiratori, ma sono generalmente meno comuni</i> ▪ <i>Dolori muscolari e sintomi di rigidità articolare</i> ▪ <i>I bambini possono sviluppare problemi alla colonna vertebrale, quali ad esempio la scoliosi (curvatura della colonna vertebrale), che possono richiedere l'utilizzo di un busto o chirurgia spinale</i> 	Mai acquisita stazione eretta	> 2 anni
SMA di tipo 3 Nota anche come malattia di Wohlfart-Kugelberg-Welander	> 18 mesi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Scoliosi</i> ▪ <i>Difficoltà di deglutizione</i> ▪ <i>I muscoli delle gambe sono in genere più gravemente colpiti rispetto a quelli delle braccia</i> ▪ <i>Dolori muscolari</i> ▪ <i>Sintomi da uso eccessivo delle articolazioni</i> 	Deambulazione autonoma (Walker)	Età adulta
SMA di tipo 4	Età adulta (dopo i 21 anni)	<i>I sintomi fisici sono simili a quelli dell'atrofia muscolare spinale a insorgenza giovanile, con il graduale manifestarsi di debolezza, tremori e contrazioni muscolari, che cominciano a manifestarsi in tarda adolescenza o in età adulta</i>	Deambulazione autonoma fino all'età adulta	Età adulta

Fonte: [8, 9, 10, 11]

DIAGNOSI

Periodo prenatale

In caso di famiglia a rischio SMA, è possibile la diagnosi genetica prenatale mediante procedura invasiva precoce (villocentesi). È sempre opportuno, in fase di counselling, fornire le informazioni circa la possibilità o meno di interrompere la gravidanza e le possibili opzioni terapeutiche dopo la nascita.

Screening neonatale

La Legge Regionale n. 4 del 19 aprile 2021² ha inserito, per un periodo sperimentale di 24 mesi, lo *screening* neonatale della SMA tra gli accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie, ai sensi della Legge n. 167 del 19 agosto 2016³.

Lo *screening* SMA prevede il prelievo di una goccia di sangue dal tallone del bambino da parte del neonatologo, raccolto su un apposito cartoncino (modello *Perkin Elmer CE*), entro le 48-72 ore di vita del neonato, nei 26 Punti nascita della Regione Puglia.

Il consenso allo *screening* è inserito in quello attualmente in uso per l'esecuzione dello *screening* neonatale obbligatorio e non è necessario alcun consenso aggiuntivo.

Viene consegnata, su richiesta della famiglia, una scheda informativa sulla SMA (Allegato 1).

Il cartoncino (*dried blood spot, DBS*) per lo *screening* SMA, insieme agli altri cartoncini per gli *screening* previsti dalla normativa vigente, viene inviato presso il Centro *screening* neonatale della Regione Puglia (Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII - AOU Consorziale Policlinico di Bari), che provvede alla accettazione e registrazione dei cartoncini provenienti da tutti i punti nascita. In giornata, il Centro *screening* provvede all'invio dei cartoncini per lo *screening* SMA alla UOC Laboratorio di Genetica Medica (Dipartimento per la Gestione del Rischio Riproduttivo e la Gravidanza a rischio, PO Di Venere, ASL Bari), dove verrà eseguito, entro 2-5 giorni, il test genetico.

La conservazione dei cartoncini SMA è garantita da un sistema di archivio robotizzato (Archivio SILO della ICAM) mediante codice a barre ai fini della tracciabilità del campione e nel rispetto della *privacy*.

Lo *screening* è effettuato sulla delezione del gene *SMN1* attraverso la tecnica di estrazione automatizzata di DNA da campione punzonato e amplificazione mediante RT-PCR (*Real Time Polymerase Chain Reaction*). In caso di assenza di amplificazione (delezione in omozigosi), il test viene ripetuto per conferma. Qualora il test risultasse nuovamente positivo, la UOC Laboratorio di Genetica Medica contatta dapprima il Centro nascita e, successivamente, la famiglia per procedere all'esecuzione del test di conferma su sangue fresco del neonato ed alla contestuale quantificazione delle copie di *SMN2*.

La comunicazione della diagnosi genetica ai genitori avviene tramite seduta di *counselling* dedicata, possibilmente in presenza del genetista, del neurologo del Centro di riferimento per l'età pediatrica e di uno psicologo formato. La famiglia viene contestualmente presa in carico dal Centro di riferimento e prontamente informata dell'esistenza dell'associazione pazienti (per i Centri di riferimento si rimanda all'Allegato 2).

Diagnosi in età pediatrica

Bambini nati prima di aprile 2021 (non sottoposti quindi a *screening*) con sospetta SMA2 o 3

Il sospetto diagnostico, su base clinica, può essere posto dal pediatra di famiglia, MMG o specialista ospedaliero dell'età pediatrica; i clinici indirizzeranno la famiglia presso un Centro di riferimento regionale

² Legge Regionale n. 4 del 19/04/2021 "Screening obbligatorio per l'atrofia muscolare spinale (SMA)"

³ Legge n. 167 del 19/08/2016 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie"

che procederà alla diagnosi differenziale e all'esecuzione dei test per la conferma genetica della malattia (Allegato 3). In Allegato 3 è elencata la distribuzione regionale dei Centri di genetica abilitati per la diagnosi pre e/o postnatale della SMA.

È necessario che i pediatri siano opportunamente formati e aggiornati sulla SMA e sui percorsi di diagnosi e cura, e che sappiano individuare agevolmente le *red flags* [Tabella 2] per assicurare una precoce presa in carico.

Bambini che provengono da altra regione

I bambini provenienti da altra regione possono essere inviati ad un Centro di riferimento regionale da un neonatologo, pediatra di famiglia, MMG, specialista ospedaliero, che pone un sospetto diagnostico di SMA (vedi Tabella 2), su base clinica, in un soggetto (0-18 anni) residente in una regione diversa dalla Puglia. Anche in questo caso il Centro di riferimento regionale procederà alla diagnosi differenziale e all'esecuzione dei test per la conferma genetica della malattia (Allegato 3).

Bambini con mutazioni puntiformi del gene SMN1

Si tratta di una evenienza molto rara (1-2% dei casi di SMA) legata a mutazioni puntiformi e non a delezioni del gene SMN. Ciò può determinare un risultato negativo dell'analisi molecolare e, in presenza di forte sospetto clinico, il gene andrà sequenziato con un processo molto lungo e impegnativo che richiede l'utilizzo della biopsia muscolare.

Diagnosi in età adulta (> 18 anni)

In presenza di sintomi sospetti (riportati in Tabella 2), il paziente sarà inviato dal MMG o altro specialista ad uno specialista neurologo che, a sua volta, se il sospetto clinico è confermato, lo affiderà alla UOC Neurologia "Amaducci" – AOU Policlinico di Bari - Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso Università degli Studi Aldo Moro, Centro di riferimento regionale, dove verranno raccolti i dati anamnestici e clinici, eseguiti i test funzionali e l'analisi genetica per una conferma diagnostica (Allegato 3) e presa in carico.

Tabella 2 – *Red flags* per fascia di età

Età	<i>Red flags</i>
0 – 6 mesi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Debolezza muscolare generalizzata, simmetrica, prevalentemente a carico dei muscoli prossimali, e più severa agli arti inferiori rispetto agli arti superiori ▪ Gli arti inferiori assumono una postura a gambe allargate, nota come posizione a rana ▪ Movimenti limitati di gambe e braccia ▪ Diminuzione generalizzata del tono muscolare (ipotonia) ▪ Riflessi osteotendinei assenti ▪ Controllo della testa scarso o assente ▪ Difficoltà nell'alimentazione e deglutizione ▪ Atti respiratori frequenti, con parete toracica ferma, e addome espanso durante l'inspirazione ▪ Deformità del torace a forma di campana ▪ Pianto debole, difficile da sentire ▪ Perdita di capacità acquisite
7 - 18mesi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Debolezza muscolare generalizzata, simmetrica, prevalentemente a carico dei muscoli prossimali, e più severa agli arti inferiori rispetto agli arti superiori ▪ Mobilità ridotta di gambe e braccia ▪ Diminuzione generalizzata del tono muscolare (ipotonia) ▪ Riflessi osteotendinei assenti ▪ Difficoltà nell'alimentazione e deglutizione ▪ Atti respiratori frequenti, con parete toracica ferma e addome espanso durante l'inspirazione ▪ Assunzione della posizione seduta dopo i 9 mesi ▪ Incapacità di assumere la posizione eretta autonomamente ▪ Perdita di capacità acquisite
>18 mesi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Debolezza muscolare generalizzata, simmetrica, prevalentemente a carico dei muscoli prossimali, e più severa agli arti inferiori rispetto agli arti superiori ▪ Tremori alle mani ▪ Difficoltà ad alzarsi da una posizione seduta, a camminare, a salire le scale e a correre ▪ Riflessi osteotendinei assenti/ipovalidi
Età adulta	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Debolezza muscolare generalizzata, simmetrica, prevalentemente a carico dei muscoli prossimali, e più severa agli arti inferiori rispetto agli arti superiori ▪ Difficoltà a camminare ▪ Tremori e fascicolazioni ▪ Riflessi osteotendinei ipovalidi

Fonte: [12, 13]

Fase diagnostica presso Centri di riferimento regionali

La fase diagnostica è strutturata in Day service (DS) o Day Hospital (DH) o in regime di ricovero ordinario, in casi particolari di complessità diagnostica o di gravità clinica.

L'ospedalizzazione in regime ordinario dei malati con SMA verrà infatti ridotta al minimo indispensabile, individuando nel percorso assistenziale completo, le fasi critiche nelle quali il ricovero ordinario è appropriato e indispensabile.

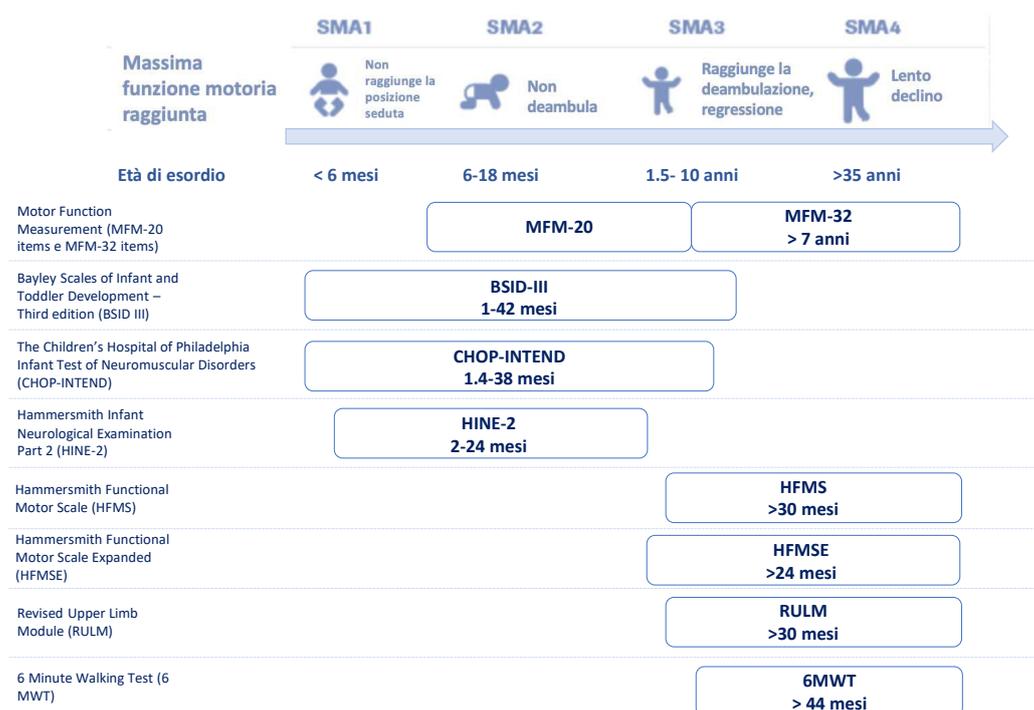
L'assistito di qualsiasi età riceverà gratuitamente le prestazioni finalizzate alla diagnosi con codice esenzione R99 da utilizzare durante l'iter diagnostico.

Se invece afferisce al centro di riferimento con la diagnosi genetica di SMA, le ulteriori indagini verranno effettuate in regime di DH o DS.

L'iter prevede, per tutte le età:

- Esame obiettivo clinico generale,
- Esame neurologico,
- Esami ematochimici: Emocromo completo, Azotemia, Creatininemia, Elettroliti, Transaminasi, Gamma Glutamyltransferasi, PT, PTT, CPK
- Esami delle urine,
- Esame elettromiografico,
- Imaging Muscolare, se ritenuto necessario (RM muscolare, ecografia muscolare),
- Biopsia muscolare (se ritenuta necessaria).

La valutazione della disabilità mediante scale funzionali specifiche varie in funzione dell'età: *The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND)*, *Hammersmith Infant Neurological Examination-Part 2 (HINE-2)*, *Motor Function Measurement (MFM-20 e MFM-32)*, *Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS)*, *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE)*, *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third edition (BSID III)*, *Revised Upper Limb Module (RULM)*, *6 Minute Walking Test (6 MWT)*.

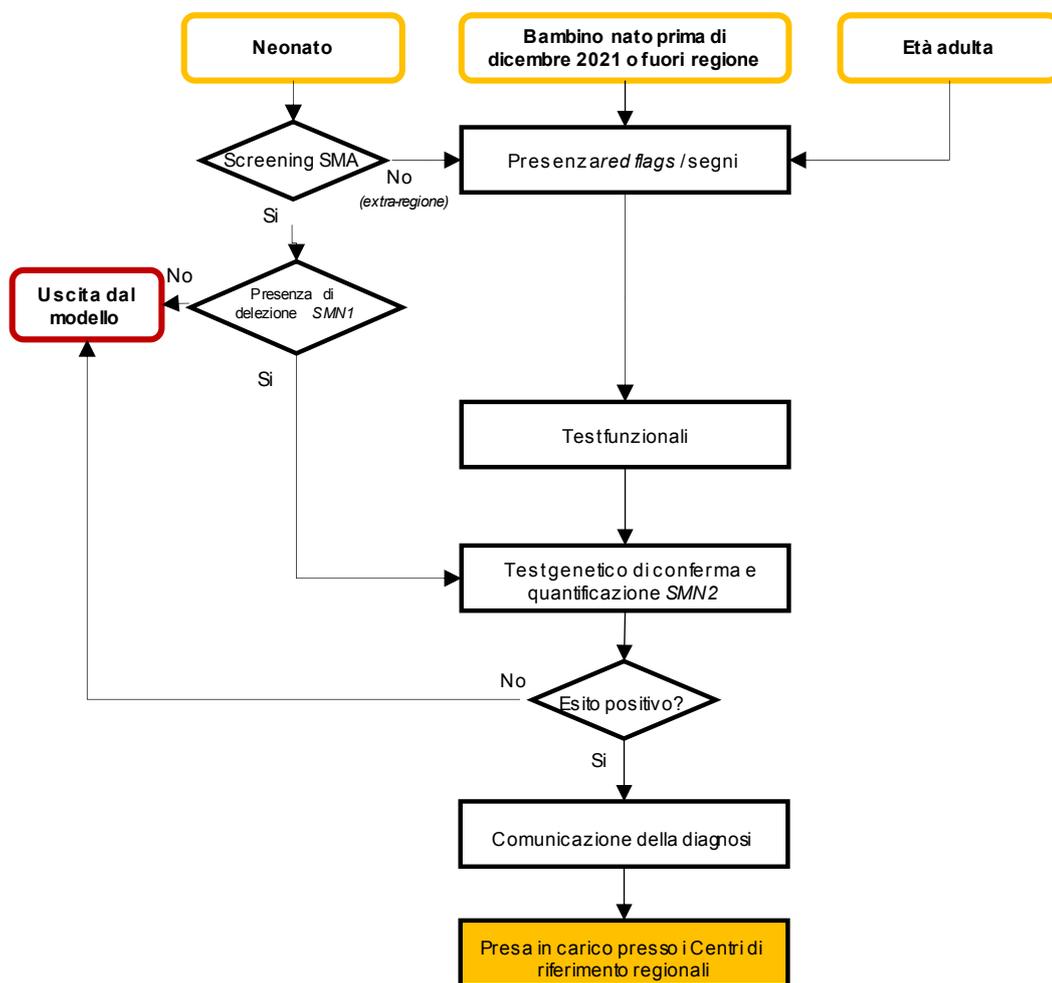


Modificata da fonte: [25, 26, 27]

Diagnosi differenziale

L'atrofia muscolare spinale con distress respiratorio (SMARD), l'atrofia muscolare bulbo-spinale (BSMA o malattia di Kennedy), le distrofie muscolari congenite, le miopatie congenite e metaboliche, la sclerosi laterale amiotrofica, la sclerosi laterale primaria e la *miastenia gravis* [3,4] possono entrare in diagnosi differenziale presentando una sintomatologia a tratti sovrapponibile con quella della SMA.

Diagramma di flusso - Diagnosi



Matrice delle responsabilità

ATTIVITÀ	CHI	COME	QUANDO	DOVE
Screening neonatale (nati in Puglia da dicembre 2021)	Neonatologo Genetista	Secondo le indicazioni della Legge regionale 19 aprile 2021, n. 4 ("Screening obbligatorio per l'atrofia muscolare spinale (SMA)")	Prelievo dal tallone: entro 48-72 ore dalla nascita Test genetico: entro 2-5 giorni dalla consegna del cartoncino	Prelievo dal tallone: Centro nascita Test genetico: UOC Genetica Medica Dipartimento per la Gestione del rischio riproduttivo e la gravidanza a rischio PO Di Venere ASL Bari
Test genetico di conferma e quantificazione <i>SMN2</i>	Genetista	Su sangue fresco del neonato risultato positivo allo screening	Dopo esito positivo del secondo test su <i>dried blood spot</i>	UOC Genetica Medica Dipartimento per la Gestione del rischio riproduttivo e la gravidanza a rischio PO Di Venere ASL Bari
		Sul bambino con sospetto clinico (nato prima di aprile 2021 o proveniente da fuori regione) Sull'adulto con sospetto clinico	In presenza di sintomi, segni e test funzionali suggestivi	Centri di genetica abilitati (Allegato 3)
Comunicazione diagnosi al paziente	Genetista Neurologo dell'età pediatrica Neurologo Psicologo	Incontro dedicato	In caso di referto positivo per diagnosi genetica di SMA	In presenza in regime ambulatoriale

VALUTAZIONE DELLE AREE COMPROMESSE

Presso il Centro di riferimento regionale che prende in carico il paziente, a seguito della conferma diagnostica di SMA, viene attivato un Team multidisciplinare (Allegato 3) con gli specialisti richiesti per la valutazione di tutte le aree compromesse. Oltre alle funzioni motorie, infatti, il paziente SMA deve essere sempre valutato relativamente alle funzioni respiratoria e nutrizionale con approfondimenti personalizzati rispetto all'età, alla forma di SMA e alla massima abilità motoria raggiunta (non *sitters*, *sitters* o *walkers*).

A tal fine sono assicurati team multidisciplinari che coinvolgano le figure professionali che condividano il quadro clinico complessivo, collaborino fin dalla presa in carico alla valutazione delle migliori scelte terapeutiche che vanno condivise con i pazienti e le famiglie, e provvedano ad un periodico follow up, integrando altre figure in base alle necessità, con particolare attenzione alla fase di transizione e ai nuovi fenotipi, favorendo sempre l'autonomia e l'indipendenza e rinforzando l'integrazione tra centri dedicati e risorse territoriali di prossimità.

Per ogni area interessata, sono previste le seguenti figure professionali:

- Area motoria (pediatra-neurologo, neuropsichiatra infantile, neurologo, neurofisiologo, ortopedico, fisiatra, fisioterapista, terapeuta della neuropsicomotricità evolutiva (TNPEE), terapeuta occupazionale, radiologo, bioingegnere clinico),
- Area respiratoria (pneumologo, otorinolaringoiatra, rianimatore/anestesista, fisioterapista, fisiatra, cardiologo),
- Area deglutitoria/nutrizionale (pediatra-neurologo, neuropsichiatra infantile, neurologo, otorinolaringoiatra, pediatra-gastroenterologo, pediatra-endocrinologo, nutrizionista, dietista, terapeuta della neuropsicomotricità dell'età evolutiva (TNPEE), fisioterapista, psicologo, logopedista esperto disfagia, radiologo interventista),
- Area cognitivo-comunicativa (pediatra-neurologo, neuropsichiatra infantile, neurologo, neuropsicologo),
- Area psicologica relazionale (psicologo),
- Area socio-sanitaria (assistente sociale).

L'Allegato 4 richiama, per ogni figura professionale, le strutture di riferimento pediatriche e per adulti.

Il team multidisciplinare indica per ogni paziente, adulto o pediatrico, le indagini strumentali necessarie per il monitoraggio delle funzioni e il rilevamento dei bisogni:

- Spirometria,
- *Sniff Nasal Inspiratory Pressure* (SNIP) test,
- Emogasanalisi,
- Saturimetria (pulsossimetria) in sonno,
- Capnometria transcutanea in sonno,
- Polisonnografia,
- Misurazione della forza dei muscoli inspiratori ed espiratori,
- Valutazione psico-cognitiva
- Elettrocardiogramma (ECG),
- ECG dinamico secondo Holter,
- Ecocardiografia,
- Valutazione otorinolaringoiatrica con studio della deglutizione, esame da valutare in funzione dell'età del paziente e della compliance: videofluoroscopia, pH-metria esofagea, fibrolaringoscopia),
- Calorimetria diretta,

- RX delle arcate dentarie,
- RX Torace,
- Studio della colonna vertebrale (RX, RMN),
- Tempo di transito intestinale.

Il team multidisciplinare che prende in carico la persona con SMA sarà anche coinvolto nella stesura del piano riabilitativo personalizzato e nelle valutazioni periodiche successive.

TRATTAMENTI

Fino a qualche anno fa, il trattamento della SMA era prevalentemente neuroriabilitativo, basato su approcci multidisciplinari, con poche terapie farmacologiche esclusivamente coadiuvanti. Oggi, invece, sono disponibili, anche in Italia, diversi trattamenti farmacologici specifici per questa malattia, sia per i pazienti con diagnosi effettuata recentemente, che per i pazienti già in cura da diverso tempo (in era pre-terapie geniche).

Trattamenti farmacologici

Attualmente in Italia sono approvate tre molecole, soggette a monitoraggio AIFA, con indicazioni, posologia e via di somministrazione differenti. La scelta del trattamento deve tenere conto delle limitazioni previste per la prescrivibilità e del numero di copie di SMN come riportato nella Tabella 3 e in Allegato 4.

I farmaci possono essere somministrati solo da specialisti di Centri regionali autorizzati (vedi Allegato 2).

► Nusinersen (Spinraza®)

Meccanismo d'azione: Oligonucleotide antisense (ASOs) sintetico a singolo filamento di RNA che aumenta la percentuale di inclusione dell'esone 7 nei trascritti di acido ribonucleico messaggero (mRNA) di SMN2, legandosi a un sito ISS-N1 (*Intronic Splice Silencing*) presente nell'introne 7 dell'acido ribonucleico pre-messaggero (pre-mRNA) di SMN2. Attraverso il legame, l'ASO impedisce l'interazione del repressore di *splicing*, hnRNPA1, portando appunto all'inclusione dell'esone 7 nell'mRNA di SMN2 e, di conseguenza, alla produzione finale della proteina SMN funzionante di lunghezza completa (*full length*) [19].

Farmacocinetica: L'iniezione intratecale di nusinersen nel liquido cerebrospinale (LCS) consente la piena disponibilità di questo principio attivo per la distribuzione dall'LCS ai tessuti target del sistema nervoso centrale (SNC). La presenza di nusinersen è stata dimostrata anche nei neuroni ed in altri tipi di cellule nel midollo spinale e nel cervello, e nei tessuti periferici, quali muscolo scheletrico, fegato e rene.

Nusinersen viene metabolizzato lentamente e prevalentemente attraverso idrolisi mediata da esonucleasi (3'- e 5') e non è un substrato degli enzimi del CYP450, né un inibitore o induttore degli stessi.

L'emivita media di eliminazione terminale nell'LCS è stimata in 135-177 giorni. La via di eliminazione principale è prevedibilmente l'escrezione urinaria di nusinersen e dei suoi metaboliti [19].

Indicazione terapeutica: nusinersen è rimborsato dal SSN per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale 5q, per tutte le età [19].

► Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®)

Meccanismo d'azione: è una terapia genica progettata come "single shot" per introdurre una copia funzionale del gene di sopravvivenza dei motoneuroni (SMN1) nelle cellule trasdotte al fine di intervenire sulla causa monogenica all'origine della malattia. Fornendo una fonte alternativa di espressione della proteina SMN nei motoneuroni, si prevede che promuova la sopravvivenza e la funzionalità dei motoneuroni trasdotti.

Onasemnogene abeparvovec è un vettore AAV ricombinante, non-replicante che usa un capsido AAV9 per veicolare un transgene SMN umano stabile, pienamente funzionante. Il capsido di AAV9 ha dimostrato la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica e di trasdurre i motoneuroni. Il gene SMN1 presente in onasemnogene abeparvovec è progettato per risiedere, sotto forma di DNA episomiale, nel nucleo delle cellule trasdotte e si prevede una sua espressione stabile per un periodo di tempo esteso nelle cellule post-mitotiche. Il transgene viene introdotto nelle cellule bersaglio come molecola a doppio filamento, autocomplementare. L'espressione del transgene è indotta da un promotore costitutivo (ibrido β -actina di pollo potenziata da citomegalovirus), che determina l'espressione continua e sostenuta delle proteine SMN [18].

Farmacocinetica: Onasemnogene abeparvovec è risultato rilevabile in campioni disseminati post-infusione. La clearance di onasemnogene abeparvovec avviene principalmente per via fecale e la maggior parte viene eliminata entro 30 giorni dalla somministrazione della dose. Per quanto riguarda la biodistribuzione sono stati rilevati, in pazienti deceduti, livelli massimi di DNA vettoriale nel fegato. Il DNA vettoriale è stato rilevato anche nella milza, nel cuore, nel pancreas, nel linfonodo inguinale, nei muscoli scheletrici, nei nervi periferici, nei reni, nei polmoni, nell'intestino, nelle gonadi, nel midollo spinale, nel cervello e nel timo. L'immunostochimica per la proteina SMN ha evidenziato un'espressione generalizzata di SMN nei motoneuroni spinali, nelle cellule neuronali e gliali del cervello, e nel cuore, nel fegato, nei muscoli scheletrici e in altri tessuti valutati [18].

Indicazione terapeutica: onasemnogene abeparvovec è rimborsato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA 5q) in pazienti con peso fino a 13,5 kg e in presenza delle seguenti condizioni: a) diagnosi clinica di SMA di tipo 1 ed esordio dei sintomi nei primi 6 mesi di vita, oppure b) diagnosi genetica di SMA di tipo 1 (mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 2 copie del gene SMN2).

Risdiplam (Evrysdi®)

Meccanismo d'azione: Modificatore dello splicing del pre-mRNA del gene *SMN2*, risdiplam corregge lo splicing di *SMN2* per consentire l'inclusione dell'esone 7 nella trascrizione dell'mRNA, portando ad una maggiore produzione di proteina SMN funzionale e stabile.

Negli studi clinici, risdiplam ha portato ad un aumento dei livelli di proteina SMN nel sangue, con una variazione mediana 2 volte superiore rispetto al basale, entro 4 settimane dall'inizio del trattamento in tutti i tipi di SMA studiati. L'aumento si è mantenuto costante per tutto il periodo di trattamento (di almeno 24 mesi) [20].

Farmacocinetica: i parametri farmacocinetici sono stati caratterizzati in soggetti adulti sani e in pazienti con SMA. Il peso corporeo e l'età hanno mostrato di avere un effetto significativo sulla farmacocinetica.

Risdiplam viene rapidamente assorbito a digiuno con un t_{max} plasmatico che varia da 1 a 4 ore dopo la somministrazione orale; si distribuisce uniformemente in tutte le parti del corpo, compreso il sistema nervoso centrale (SNC) attraversando la barriera emato-encefalica, portando così ad un aumento della proteina SMN nel SNC e in tutto il corpo. L'emivita effettiva di risdiplam è stata di circa 50 ore nei pazienti con SMA. Gli studi hanno evidenziato che circa il 53% della dose (14% risdiplam invariato) è stato escreto nelle feci e il 28% nelle urine (8% risdiplam invariato). Il farmaco immodificato è stato il componente principale (pari all'83%) trovato nel plasma. Il metabolita farmacologicamente inattivo M1 è stato identificato come il principale metabolita in circolazione [20].

Indicazione terapeutica: indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in pazienti a partire da 2 mesi di età, con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o aventi da una a quattro copie di *SMN2* [20].

Tabella 3 – Caratteristiche delle attuali terapie farmacologiche disponibili

	Onasemnogene abeparvovec	Nusinersen	Risdiplam
<i>Autorizzazione AIFA</i>	Marzo 2021 rimborsabilità	Settembre 2017	Febbraio 2022
<i>Età</i>	Autorizzazione FDA e EMA: SMA1 con < 2 anni (entro 21 kg) Rimborsabilità in Italia per SMA1 fino a 13,5 kg	Tutte le età	A partire da 2 mesi di età
<i>Posologia</i>	Dose unica 1,1 per 10 ¹⁴ vg (genomi vettoriali) per kg	12 mg a somministrazione nei giorni 0-14-28-63, successivamente ogni 4 mesi	Regime posologico basato sull'età e peso corporeo, 1 volta al giorno
<i>Via di somministrazione</i>	Endovenosa tempo 60 minuti uniti con premedicazione trattamento post- infusione (corticosteroidi)	Via intratecale mediante puntura lombare in 1 - 3 minuti dopo aver aspirato un volume equivalente di liquido cerebrospinale	Via orale dopo il pasto (alla stessa ora) Deve essere ricostituito prima della somministrazione
<i>Regime di erogazione</i>	Ospedaliero – Ricovero ordinario	Ospedaliero – Ricovero ordinario/ DS /DH	Domiciliare Ritiro del farmaco (H/RNRL) presso i Servizi Farmaceutici Territoriali delle ASL su prescrizione on-line (EDOTTO) da parte dei Centri prescrittori autorizzati
<i>Monitoraggio</i>	La funzionalità epatica deve essere monitorata per almeno 3 mesi dopo l'infusione. I valori di AST/ALT/ bilirubina totale devono essere valutati settimanalmente per 30 giorni e ogni 2 settimane per ulteriori 60 giorni dopo la somministrazione fino alla fine del periodo di riduzione della dose di corticosteroidi, o più a lungo se necessario.	Valutazione neurologica ogni 6 mesi, e somministrazione di scale di valutazione funzionale ogni 6 mesi. Controllo periodico della funzionalità renale	Valutazione neurologica ogni 6 mesi e somministrazione di scale di valutazione funzionale ad opera del fisiatra/ fisioterapista dedicato ogni 6 mesi, come previsto da AIFA

Fonte: [18, 19, 20]

Le evidenze scientifiche relative ad efficacia, sicurezza e popolazioni di pazienti eleggibili per le varie terapie per la SMA sono in continua evoluzione con gli studi clinici, post-marketing e di *real world*, nonché con gli avanzamenti scientifici nel settore. Tale contesto rende il processo decisionale relativo alla scelta del farmaco particolarmente importante e delicato: è necessario che il clinico specializzato ed esperto individui la terapia farmacologica più appropriata in base al paziente, alle terapie disponibili nonché sulla base delle più recenti evidenze scientifiche e dati di *real world* disponibili.

Maggiori informazioni a supporto del clinico e del processo decisionale potranno quindi essere rese disponibili da ulteriori dati di real world e da progetti di farmacovigilanza attiva che prevedano anche il coinvolgimento del territorio.

I tre farmaci attualmente approvati hanno offerto per la prima volta ai pazienti SMA e alle loro famiglie opzioni di trattamento che modificano la storia naturale di malattia e la loro qualità della vita. Tutti e tre i trattamenti prolungano l'aspettativa di vita e permettono ai pazienti di raggiungere traguardi motori che in precedenza sarebbero stati irraggiungibili.

Tuttavia, si cominciano ad intravedere alcuni limiti di queste terapie, come ad esempio un'ampia variabilità nell'entità della risposta, su base ancora non completamente chiarita. Ciò giustifica la ricerca di nuovi approcci terapeutici, anche con meccanismi che vanno oltre a quelli determinati dalle terapie *Survival Motor Neuron* (SMN)-dipendenti. Le terapie alternative SMN-indipendenti attualmente in fase di studio, potrebbero svolgere un ruolo importante nella terapia della SMA, consentendo, ad esempio, approcci misti. Lo scenario futuro si arricchisce quindi di nuovi potenziali strumenti che contribuiscono, insieme alle maggiori evidenze sui tre farmaci ad oggi approvati, ad un processo dinamico di miglioramento delle opzioni terapeutiche per i diversi pazienti SMA.

Trattamenti riabilitativi e di supporto

Nonostante i recenti trattamenti farmacologici in grado di modificare il decorso della malattia, la SMA impatta fortemente sulla qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie. La corretta applicazione degli attuali *standard of care* rappresenta ancora la pietra angolare della presa in carico del paziente con SMA. Da qui la necessità di definire percorsi riabilitativi specifici ed integrati, adattati ai bisogni del paziente e i cui esiti vanno monitorati nel tempo.

La riabilitazione richiede equipe multidisciplinari e multidimensionali con specifiche competenze.

Inoltre, è necessario un approccio proattivo rispetto alle problematiche che possono o potrebbero insorgere nel paziente SMA, con interventi finalizzati al miglioramento delle funzioni e complessivamente della qualità della vita, come declinato dagli Standard of Care (SoC) pubblicati nel 2018, sviluppati da una consensus internazionale, ampiamente utilizzati in tutto il mondo [16] [17].

Valore dell'approccio multidisciplinare nella SMA



Modificato da fonte: [16]

Presso i Centri esperti, il Referente SMA redige il Progetto Riabilitativo Individuale (PRI) e coordina le attività multidisciplinari e multiprofessionali, in base ai bisogni del paziente come previsto dal Regolamento Regionale n. 12 del 16 aprile 2015⁴. Il PRI definisce gli obiettivi da raggiungere nel breve e medio periodo, il *setting*, i professionisti coinvolti e le modalità di presa in carico, i tempi di completamento del trattamento e la verifica degli esiti funzionali.

Le eventuali Strutture coinvolte nella presa in carico della persona con SMA (servizi territoriali domiciliari, residenziali e semiresidenziali) devono garantire la continuità di prestazioni erogate da figure professionali esperte e competenti.

Gli specialisti coinvolti nella gestione della **funzione motoria** intervengono molto precocemente, fin dall'esordio, per la prevenzione e correzione delle deformità scheletriche mediante trattamenti fisioterapici continuativi e attraverso l'uso di ortesi finalizzate a garantire posture corrette e di presidi personalizzati, che variano a seconda dell'età e del grado di mobilità, per assicurare il maggior grado di autonomia possibile. Va posta attenzione al trattamento e prevenzione delle contratture e delle fratture; queste ultime sono frequenti in questi pazienti a causa di una precoce osteoporosi e sono responsabili di sintomatologia dolorosa e limitazioni funzionali a volte irrimediabili. Supplementazione di vitamina D, bifosfonati o denosumab possono essere utili e vanno personalizzati in base all'età e quadro clinico.

Le ortesi e i presidi indicati e prescritti dallo specialista (secondo i LEA come da DPCM 2017) devono essere scelti in base alle condizioni cliniche ma anche sulla base delle preferenze del paziente.

Nella persona con SMA la valutazione della scoliosi va fatta precocemente, fin dai primissimi anni di età da parte di un ortopedico esperto; la quantificazione della gravità è radiologica. Gli attuali *standard of care* suggeriscono il miglior timing per l'intervento chirurgico di correzione della scoliosi, generalmente raccomandato a partire dai 5 anni di età in relazione al grado di curvatura della colonna vertebrale e alla velocità di progressione. L'intervento chirurgico va eseguito da ortopedici esperti, affiancati da un team che supporti paziente e famiglia nella fase pre e soprattutto post-chirurgica. La correzione della scoliosi richiede infatti una programmazione adeguata alle famiglie, una graduale accettazione, un periodo sufficiente di ricovero con disponibilità di terapia intensiva, un piano riabilitativo dedicato e intensivo per un recupero precoce e un supporto psicologico per la famiglia e per i pazienti per affrontare le modifiche posturali e le conseguenze del repentino cambiamento dell'immagine di sé. Trattamenti fisioterapici personalizzati sono assicurati in base alle necessità del paziente e alla tipologia di prestazione anche al domicilio.

Nei pazienti con SMA, un team competente, coordinato dallo specialista referente del Centro di riferimento va assicurata una periodica valutazione nutrizionale ed è fondamentale soprattutto in età evolutiva, la regolare valutazione auxologica per rimodulare gli interventi idonei a garantire un apporto calorico adeguato alle necessità. Non sono disponibili attualmente curve di crescita specifiche per i bambini affetti da SMA e le stesse misurazioni antropometriche possono risultare difficili a causa delle deformità scheletriche e richiedere strumentazioni complesse. In linea di massima può essere utilizzata in questi casi e nei pazienti non sitters la misurazione della lunghezza segmentale, tenendo presente che, dai dati di letteratura disponibili, risulta un dispendio energetico a riposo inferiore (circa 20%) nei i soggetti con SMA rispetto ai coetanei [22] [23]; tale dispendio viene incrementato quando vi sia una elevata compromissione respiratoria. Devono essere prevenuti gli episodi di ipoglicemia, più frequenti rispetto alla popolazione generale, ma anche la tendenza all'iperlipidemia e iperglicemia e in generale il sovrappeso che impatta sia sulla funzione ventilatoria che sulle deformità scheletriche.

Nei pazienti in grado di alimentarsi per via orale si deve accertare periodicamente che vi sia una deglutizione sicura; la disfagia è frequente e legata ai ridotti movimenti mandibolari, alla ridotta apertura buccale, alla debolezza dei muscoli masticatori con faticabilità nella masticazione e l'*ab ingestis* è più frequente a causa della riduzione del riflesso della tosse per la compromissione dei muscoli respiratori.

Vanno pertanto raccolte le informazioni riguardanti l'introito calorico e di nutrienti mediante il diario alimentare (24 o 72 ore precedenti) e devono essere verificate le competenze oromotorie e le abilità deglutitorie. La scala OrSAT (*Oral and Swallowing Abilities Tool*) è validata per la popolazione di bambini con SMA1 fino a 24 mesi di età [21].

Nel corso dell'evoluzione della malattia che, ricordiamo, ha un andamento degenerativo progressivo, può rendersi necessaria una nutrizione enterale mediante sondino naso-gastrico (max 3 mesi) o più raramente naso-digiunale (in presenza di grave reflusso gastroesofageo), oppure mediante gastrostomia o digiunostomia. Un adeguato supporto psicologico si rende necessario in questi casi per il peculiare valore del cibo e per il significato psicosociale dell'alimentazione soprattutto nei genitori di bambini molto piccoli. I caregiver devono essere anche opportunamente istruiti circa le modalità di somministrazione dei nutrienti e circa la formulazione più adeguata, sia per garantire l'apporto personalizzato di nutrienti e la copertura dello specifico fabbisogno calorico, sia per favorire il transito intestinale e prevenire la stipsi. Se ritenuta

necessaria, deve essere resa prontamente disponibile una pompa per infusione enterale (boli o infusione continua).

La funzione respiratoria necessita di periodiche valutazioni perché in varia misura, a seconda del tipo di SMA, sono compromessi i muscoli inspiratori, espiratori e intercostali con relativo risparmio del diaframma che provvede quindi ad assicurare l'atto respiratorio. Vanno favoriti interventi di ventilazione non invasiva (NIV), sicuramente indicata in pazienti con segni di ipoventilazione diurna o notturna da ipercapnia (cefalea al risveglio, nausea, calo ponderale) e/o con deformità toraciche con conseguenti infezioni respiratorie ricorrenti. Nella grave insufficienza respiratoria, la tracheostomia con passaggio alla ventilazione invasiva rappresenta una necessità fondamentale ma rappresenta, al contempo, un momento molto delicato che va affrontato da equipe esperte insieme alle famiglie con un adeguato supporto psicologico. In caso di pazienti adulti nel pieno della loro consapevolezza è obbligatorio ottenere il consenso informato come stabilito dalla Legge 219/2017⁵.

Fondamentale è la gestione delle secrezioni bronchiali attraverso la fisioterapia respiratoria; attualmente è possibile utilizzare, come in altre patologie in cui vada favorita l'eliminazione delle secrezioni bronchiali, il [Vest®](#) (*High-frequency wall chest oscillation*), presidio adattabile alle dimensioni del paziente, che consente l'oscillazione ad alta frequenza della parete toracica facilitando la successiva eliminazione delle secrezioni attraverso l'aspirazione o la macchina della tosse.

La macchina della tosse rappresenta uno strumento fondamentale per questi pazienti al cui uso tutta l'equipe di cura e i caregiver devono essere formati.

L'allegato 4 riporta, per area interessata, le figure professionali coinvolte nel Team multidisciplinare che possono operare presso i Centri di riferimento SMA o all'interno delle Reti territoriali di prossimità.

All'interno del PRI è prevista anche la prescrizione adeguata di ausili e dispositivi che soddisfino le necessità precise della persona; la fornitura di ausili e dispositivi è garantita dall'ufficio protesi del DSS con tempistica adeguata alle necessità.

FOLLOW-UP

Tutti i pz con SMA devono essere rivalutati dal Team multidisciplinare secondo un programma individualizzato, almeno ogni 3-6 mesi in età pediatrica e 6-12 mesi in età adulta prevedendo controlli più frequenti nei pazienti clinicamente instabili. Di tale programma deve essere debitamente messo a conoscenza il territorio (Centri Territoriali Malattie Rare, Distretti, UVM, MMG, PLS)

Nella tabella 4 sono riportati gli interventi di follow-up sulle principali aree funzionali in base al grado di abilità raggiunta.

Per i pazienti sottoposti a Terapia farmacologica con Nusinersen, sarebbe auspicabile l'attivazione di agende condivise per la rivalutazione complessiva e personalizzata delle diverse aree funzionali da parte del Team multidisciplinare, in occasione dell'accesso per la successiva somministrazione del farmaco (4 mesi).

⁵ Legge 22 dicembre 2017, n. 219 "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento", pubblicata su GU Serie Generale, n. 12 del 16 gennaio 2018

Particolare attenzione andrà riservata nella valutazione della colonna vertebrale e di eventuali sviluppi di deformità sciolitiche che possono rendere complesse le somministrazioni intratecali e richiedere la presenza di un anestesista esperto.

Al fine di garantire un ottimale follow-up dopo un episodio di riacutizzazione respiratoria, è consigliabile che i pazienti con SMA in respiro spontaneo o in NIV vengano indirizzati presso le U.O.C di Malattie dell'Apparato Respiratorio con expertise sulle patologie Neuromuscolari. Tali percorsi prevedono il monitoraggio ambulatoriale sia in presenza che tramite telemedicina di questi pazienti, con l'ausilio di diagnostica di laboratorio, funzionale respiratoria e clinica. Negli ambulatori dedicati ai pazienti affetti da malattie Neuromuscolari, lo specialista Pneumologo individua un eventuale avanzamento di malattia, monitorando ogni 4 mesi l'andamento dell'interessamento muscolare respiratorio e può prescrivere gli ausili più adatti ad ogni paziente scegliendo tra tanti ventilatori presso-volumetrico o macchine disostruttive per la tosse; questi ausili vengono adattati ad ogni paziente e seguiti nel tempo per monitoraggio e aggiustamento dei parametri in base alle esigenze di ogni paziente. Ventilatore e macchina della tosse sono fondamentali per prevenire un ancor più rapido deterioramento delle funzionalità respiratoria e di eventuali complicanze correlate (insufficienza respiratoria ipercapnica, focolai flogistici-infettivi bronco pneumonici).

Tabella 4 – Monitoraggio e follow-up della funzione respiratoria

Abilità	Periodicità	Esami
Paziente in grado di mantenere posizione seduta autonoma	3 – 6 mesi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esame clinico generale: valutazione dell'efficacia del colpo di tosse; esame fisico della gabbia toracica per la valutazione di possibili deformazioni/malformazioni; caratteristiche del respiro, frequenza respiratoria, presenza di respiro paradossale, colore della cute ▪ Polisonnografia: al fine di identificare segni di ipoventilazione durante il sonno ▪ Saturimetria notturna: al fine di monitorare il livello di saturazione di ossigeno nel sangue attraverso un sensore transcutaneo ▪ Infezioni polmonari: monitoraggio della frequenza di infezioni polmonari e delle vie respiratorie e dei trattamenti antibiotici ricevuti nei 6 mesi precedenti ▪ Rx torace: Rx di base e durante episodi acuti di deterioramento della funzione respiratoria ▪ Studio della deglutizione: nei casi di deterioramento acuto della funzione respiratoria, senza causa apparente, o di infezioni polmonari ricorrenti
Paziente in grado di mantenere la posizione seduta in autonomia, ma che non ha acquisito la stazione eretta e la deambulazione autonoma	3 – 6 mesi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esame clinico generale: valutazione dell'efficacia del colpo di tosse; esame fisico della gabbia toracica per la valutazione di possibili deformazioni/malformazioni; caratteristiche del respiro, frequenza respiratoria, colore della cute ▪ Polisonnografia: al fine di identificare segni di ipoventilazione durante il sonno ▪ Saturimetria notturna: al fine di monitorare il livello di saturazione di ossigeno nel sangue attraverso un sensore transcutaneo ▪ Infezioni polmonari: monitoraggio della frequenza di infezioni polmonari e delle vie respiratorie e dei trattamenti antibiotici ricevuti nei 6 mesi precedenti ▪ Scoliosi: valutazione clinica e radiologica delle deformità della colonna vertebrale e della possibile presenza di scoliosi

Abilità	Periodicità	Esami
Paziente deambulante	3 – 6 mesi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esame clinico generale: valutazione dell'efficacia del colpo di tosse; esame fisico della gabbia toracica per la valutazione di possibili deformazioni/malformazioni; caratteristiche del respiro, frequenza respiratoria, colore della cute ▪ Prove di funzionalità respiratoria: spirometria, volumi polmonari e funzionalità della muscolatura respiratoria ▪ Infezioni polmonari: monitoraggio della frequenza di infezioni polmonari e delle vie respiratorie e dei trattamenti antibiotici ricevuti nei 12 mesi precedenti

ADEMPIMENTI

I Centri sono preposti alla diagnosi, alla presa in carico, alla stesura del piano terapeutico personalizzato (PTP) e al follow up del paziente con SMA.

I Centri pugliesi di riferimento per la SMA indicati dalla DDG ARéSS 94 /2023 dopo istruttoria condotta dal Coordinamento Regionale Malattie Rare e proposti per la revisione della DGR 329/2018 sono indicati in allegato 2.

I componenti del Board concordano e propongono al Servizio Farmaceutico del Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale della Regione Puglia di rivalutare i Centri prescrittori limitandoli a quelli con effettiva expertise: A.O.U. Policlinico di Bari, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", IRCCS "E. Medea" – Brindisi. Si affidano alle altre Unità Operative elencate una funzione concorrente alla cura del paziente.

I pazienti con sospetto di SMA e i loro familiari nella fase di conferma diagnostica godono del codice di esenzione temporanea R99 indicato dallo specialista e nei termini previsti dalla legge. L'iter diagnostico si conclude nei Centri SMA.

Lo specialista del Centro SMA, una volta accertata la diagnosi, redige nel sistema informativo SIMaRRP il certificato di diagnosi valido per l'esenzione per Malattia Rara. Il certificato riporta oltre alla definizione della specifica entità nosologica, anche il codice identificativo RFG050; tale certificazione ha durata illimitata e validità su tutto il territorio nazionale e conferisce al paziente l'esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie.

Per ciò che concerne il rilascio del codice di esenzione per patologia attualmente:

- se il Centro appartiene all'Area Vasta (Puglia, Veneto, Emilia-Romagna, Campania, Umbria, Sardegna, Province autonome di Trento e Bolzano) il medico del Centro SMA certifica nel 1° Modulo del SIMaRRP. Successivamente il Distretto Socio-Sanitario (DSS) estrapola il certificato per ricondurlo manualmente nel sistema Edotto, genera il codice di esenzione e lo produce al paziente;
- se la diagnosi è rilasciata da un Centro fuori Area Vasta, in modalità cartacea, il certificato viene inserito nel SIMaRRP dal Medico Task force Distrettuale, che lo riconduce manualmente nel sistema Edotto.

Sarà cura del CoReMaR/ARéSS la definizione di percorsi formativi/informativi dedicati e condivisi con PLS e MMG

Acquisita la certificazione di malattia rara, il MMG avvia, su richiesta del paziente, istanza del riconoscimento della invalidità civile nelle more del riconoscimento della invalidità per malattia rara (quasi sempre multidisciplinare) e/o delle agevolazioni previste dalla Legge 104/92 (correlate alla fase della malattia) e attiva l'Unità di Valutazione Multidimensionale (UVM), rapportandosi con la Porta Unica di Accesso (PUA) o con il Referente UVM distrettuale (vedi oltre).

La diagnosi di SMA grave attribuisce il diritto al riconoscimento dell'handicap grave art. 3 comma 3 della Legge 104⁶; il PLS o MMG, con il supporto della documentazione fornita dal centro SMA, inoltra la domanda di invalidità civile al sito INPS.

In attuazione dell'art. 5 c. 6 del D. Lgs. 66/2017 "Norme per la promozione dell'inclusione scolastica degli studenti con disabilità", come modificato dal D. Lgs. 96/2019 "Disposizioni integrative e correttive al D. Lgs. 66/2017" e secondo quanto previsto dalle linee guida ministeriali vengono attivati i percorsi di certificazione di disabilità in età evolutiva ai fini dell'inclusione scolastica e del profilo di funzionamento [24].

Il DSS, tramite il medico della task force referente distrettuale delle malattie rare, informa l'assistito e/o caregiver dell'esistenza del Centro Territoriale Malattie Rare della rispettiva ASL di residenza/domicilio con ruoli e funzioni, e delle associazioni pazienti eventualmente attive nel territorio e in Puglia.

Il Board propone che il CTMR abbia propri slot nelle specifiche liste d'attesa come da DGR 262/2023 a garanzia dell'espletamento del follow up consigliato dal Centro SMA che ha in carico il paziente.

EMERGENZA- URGENZA

Urgenza medica respiratoria in paziente con SMA

Il triage del paziente con SMA deve tenere conto della patologia di base ed assegnare un codice triage maggiore rispetto a quello attribuito ai pazienti non SMA con analoga problematica. Il supporto del caregiver sarà fondamentale già nel momento del triage nel fornire tutte le informazioni necessarie all'inquadramento del paziente. È auspicabile che siano portati in ospedale i device domiciliari quali la macchina della tosse, l'apparecchio per NIV, se in uso, e i riferimenti specialistici (team multidisciplinare). Il paziente con SMA può presentare riacutizzazioni respiratorie per molteplici cause (infezioni delle alte vie respiratorie, polmoniti infettive o *ab-ingestis*, atelettasie, variazione del fabbisogno ventilatorio ecc.).

Il ricovero in ospedale per questi pazienti deve essere suggerito in caso di:

- desaturazione < 92% in respiro spontaneo e aria ambiente,
- necessità di usare l'O₂ per mantenere la SaO₂ > 92%,
- persistenza di dispnea nonostante l'uso del ventilatore,
- severa disidratazione,
- ipertermia non responsiva ad antipiretici e antibiotici,
- sospetto pneumotorace,
- sospetto edema polmonare cardiogeno,
- sospetta embolia polmonare,

⁶ Legge n. 104 del 05/02/1992 "Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate" pubblicata su GU Serie Generale n.39 del 17-02-1992 - Suppl. Ordinario n. 30

- trauma.

In tale circostanza il paziente verrà valutato in sede di Pronto Soccorso (PS) attribuendo un codice lilla dedicato alle malattie rare e/o complesse (assimilabile al codice ROSSO in termini di priorità) che gli assicurerà un accesso rapido alle cure del caso (Codice di priorità in fase di attivazione)

Sono state identificate 4 situazioni in cui la gestione in emergenza-urgenza dei pazienti affetti da SMA deve essere differente da quanto normalmente avviene per i pazienti non affetti da SMA (28):

A. Distress Respiratorio

Garantire la pervietà delle vie aeree

Definire il tipo di insufficienza respiratoria, se ipossiémico-ipercapnica o ipossiémica.

Il target di saturazione periferica di O₂ (SpO₂) nel paziente neuromuscolare, sia in respiro spontaneo che in ventilazione non invasiva, è del 95%. Per il rischio di ipoventilazione alveolare, è fondamentale che l'ossigenoterapia non sia fornita empiricamente senza previa misurazione degli scambi di gas, in particolare della CO₂. È auspicabile il monitoraggio continuo della CO₂.

Per la frequenza con la quale l'insufficienza respiratoria è sottesa da cause infettive, è prevista una bassa soglia per l'avvio di una terapia antibiotica empirica, previa consulenza infettivologica se possibile.

Il prima possibile deve essere eseguita una radiografia del torace e, in caso questa non sia diagnostica, una TAC toracica con mdc al fine di identificare la causa sottostante il peggioramento del quadro respiratorio, tra cui:

- Pneumotorace
- Edema Polmonare Acuto Cardiogeno
- Embolia Polmonare

B. Gestione delle secrezioni

La *clearance* ridotta delle secrezioni dovrebbe essere la priorità e, qualora sia già in uso la macchina per la tosse, si procederà a valutarne l'effettivo utilizzo e/o ottimizzare il settaggio in relazione alle esigenze del paziente. In alternativa si dovrà procedere con l'aspirazione tracheo-bronchiale. I caregivers possono fornire utili informazioni sulla gestione abituale ed è pertanto importante il loro ascolto.

Non è indicato l'uso di mucolitici nei pazienti SMA per il potenziale peggioramento dell'ingombro bronchiale in presenza di tosse inefficace.

In caso di broncospasmo, è utile avviare terapia con broncodilatatori inalatori valutando l'efficacia a breve (ex adjuvantibus).

C. Idratazione

Un'adeguata idratazione e l'equilibrio elettrolitico sono indispensabili per l'emodinamica di questi pazienti ma soprattutto per la corretta gestione delle secrezioni bronchiali. Qualora il paziente permanga in area di Medicina d'Emergenza Urgenza per un tempo superiore alle 6 ore, si deve garantire la nutrizione in quanto il digiuno sembra comprometterne ulteriormente il già precario equilibrio.

D. Trauma

Questi pazienti vanno facilmente incontro a fratture, risulta quindi fondamentale escludere sempre tale possibilità anche in assenza di anamnesi specifica di trauma.

Il dolore dovrà essere trattato prontamente con l'uso di paracetamolo, FANS, oppioidi o ketamina a seconda della sua gravità.

È sempre utile mantenersi in contatto con i membri del team multidisciplinare e con lo specialista referente del Centro per coinvolgerli nelle decisioni da intraprendere.

In PS la gestione del paziente prevederà sempre attenta valutazione clinica:

1. Saturazione periferica >95% in respiro spontaneo e aria ambiente e frequenza respiratoria non superiore a 20 atti minuto.

Raccomandati: monitoraggio continuo dei parametri vitali, esami ematochimici, valutazione dello stato di idratazione, Rx torace, monitoraggio della saturazione ed emogasanalisi. Consulenze clinica pediatrica e pneumologica (ove presente nella struttura accettante).

2. Saturazione periferica <92% in respiro spontaneo e aria ambiente o $\text{SaO}_2 < 95\%$ con frazione inspirata di O_2 (FiO_2) >21% ed uno o più dei seguenti: dispnea, tachipnea, polipnea, respiro addominale paradossale, uso dei muscoli respiratori accessori, anormale auscultazione del torace, cianosi, frequenza respiratoria < 15 o > 30 a/min, agitazione o sonnolenza, necessità di supporto respiratorio con alti flussi o NIV.

Raccomandati: richiesta urgente di valutazione rianimatoria, pediatrica, pneumologica, monitoraggio continuo dei parametri vitali, emogasanalisi, esami ematochimici, valutazione dello stato di idratazione, Rx torace o TAC del torace.

Setting assistenziale di ricovero. È opportuno che sin dalle prime fasi del ricovero ospedaliero i pazienti con insufficienza respiratoria di gravità medio-elevata o rapidamente evolutiva vengano gestiti in un *setting* ad elevata intensità di cure (Rianimazione, Terapia Intensiva respiratoria), in grado di garantire un tempestivo controllo delle vie aeree ed un supporto avanzato delle funzioni vitali. È auspicabile prevedere delle aree di Terapia Intensiva dedicate in cui consentire al caregiver la presenza continua al fianco del paziente, secondo il modello della terapia intensiva "aperta".

Approccio di prima linea. La ossigenoterapia ad alto flusso erogata tramite cannule nasali (*high flow nasal cannula*-HFNC) rappresenta l'intervento di prima linea nell'insufficienza respiratoria acuta medio-grave, con flusso di 20-40 l/min e concentrazione di O_2 inalatoria sufficiente a garantire il target di SpO_2 di 95-96%, sotto stretto monitoraggio della pressione parziale di CO_2 . Il supporto respiratorio con HFNC si è affermato come intervento di prima linea rispetto alla classica ventilazione non invasiva (NIV) per molteplici motivi: migliora il *comfort* del paziente, è una metodica relativamente più semplice da gestire, consente di erogare concentrazioni di O_2 più elevate rispetto alla ossigenoterapia convenzionale, favorisce la ri-espansione del parenchima polmonare ipo-areato per effetto della malattia (reclutamento polmonare) esercitando una lieve pressione positiva a livello delle vie aeree, favorisce il "lavaggio" della CO_2 (*CO₂ wash out*) e, infine, mantiene meglio della ossigenoterapia convenzionale l'omeostasi della mucosa delle vie aeree, grazie al fatto che eroga un alto flusso di ossigeno completamente umidificato e riscaldato. La HFNC va sempre associata ad assistenza meccanica e manuale della tosse.

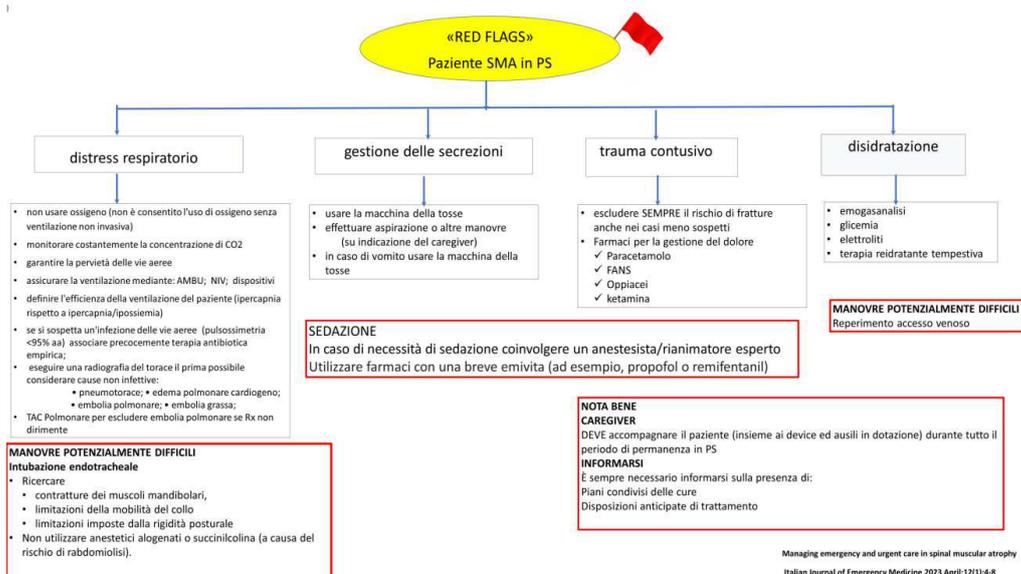
In caso di insuccesso si ricorre alla NIV, anche in questo caso associata ad assistenza meccanica e manuale della tosse. La NIV ha la funzione di erogare un supporto a pressione positiva di base nella fase espiratoria che serve a migliorare la aerazione polmonare (reclutamento alveolare) e un supporto a pressione positiva aggiuntivo di "assistenza" alla inspirazione, sincrono allo sforzo inspiratorio spontaneo del paziente, che serve a supportare il lavoro dei muscoli respiratori.

- La pressione positiva è applicata alle vie aeree del paziente (naso-bocca) attraverso speciali interfacce di vario tipo: maschere nasali, oro-nasali, faciali (*full face*) fino a veri e propri caschi (*helmet*). La scelta dell'interfaccia ha un ruolo chiave nel successo del trattamento. È indispensabile che vengano minimizzate le perdite aeree e che sia garantito il *comfort* e l'adattamento del paziente alla ventilazione. In linea generale, in età pediatrica è indicata una interfaccia nasale, mentre in età adolescenziale o giovane-adulta è preferibile l'impiego di un'interfaccia oro-nasale o faciale. L'esperienza con l'impiego di caschi in questa tipologia di pazienti è al momento limitata.
- Il *setting* ventilatorio va adattato al singolo paziente. Il livello di FiO₂ iniziale va titolato su un valore target di SpO₂ di 95%-96%. L'umidificazione attiva è indispensabile per agevolare la *clearance* delle secrezioni.
- È molto importante valutare il lavoro respiratorio durante NIV e per farlo è necessario un approccio di elevato livello clinico-strumentale. Il lavoro respiratorio eccessivo del paziente, anche in presenza di un miglioramento della ossigenazione può provocare la esacerbazione auto-indotta del danno polmonare (*patient self-induced lung injury- PSILI*) e va riconosciuto tempestivamente.
- Durante la NIV, in caso di agitazione (frequente nei pazienti che ricevono per la prima volta un trattamento con NIV), può essere necessaria una blanda analgo-sedazione. La Dexmedetomidina garantisce analgo-sedazione preservando il *drive* respiratorio. Vi sono segnalazioni sull'impiego in sicurezza del farmaco nei pazienti con SMA.
- Il supporto continuo del *caregiver* e l'ausilio di un team dedicato alla fisioterapia respiratoria contribuiscono al successo della NIV.
- **Intubazione.**
 - È indicata in caso di:
 - insufficienza respiratoria ipossiémico-ipercapnica grave (ipercapnia con pH < 7.2, PaO₂ < 60 mmHg con FiO₂ 0.6)
 - fallimento della ossigenoterapia con HFNC e poi della NIV
 - controindicazioni alla NIV: pneumotorace non drenato, deformità o traumi faciali, recente intervento chirurgico sul distretto maxillo-faciale, sulle prime vie aeree o sul tratto digestivo superiore, disfagia, disfunzione bulbare grave (assenza del riflesso della tosse o paralisi delle corde vocali)
 - alterazione del livello di coscienza: sopore, coma
 - instabilità emodinamica: ipotensione arteriosa che richieda l'impiego di vasopressori e lattati arteriosi > 2 mmol/l, dopo adeguato reintegro volumico.
 - insufficienza multi-organo
 - La decisione di intubare il paziente va sempre condivisa con i *caregivers* e con lo specialista referente del *team* multidisciplinare di riferimento del paziente. È indispensabile accertarsi dell'esistenza di disposizioni anticipate di trattamento.

- Poiché in questa tipologia di pazienti la gestione delle vie aeree è prevedibilmente difficoltosa, è indispensabile dotarsi dei presidi necessari ed allertare i consulenti potenzialmente coinvolti (otorinolaringoiatra, chirurgo toracico) in via preventiva. La manovra di intubazione va gestita in accordo alle raccomandazioni più recenti dell'*American Society of Anesthesiologists* sulla gestione delle vie aeree difficili.
- Nei pazienti con SMA i tempi di azione degli anestetici, dei sedativi e degli analgesici oppioidi sono prolungati. Pertanto, il dosaggio va strettamente titolato alla risposta clinica.
- I bloccanti neuro-muscolari vanno impiegati con estrema cautela e solo se indispensabili. La succinilcolina è controindicata nei pazienti affetti da SMA.
- Nei casi in cui la causa precipitante l'insufficienza respiratoria sia reversibile e vada incontro a risoluzione, i pazienti in ventilazione meccanica invasiva raggiungono i criteri standard di estubazione con difficoltà e con tempistiche molto prolungate. L'approccio raccomandato si avvale della estubazione precoce e dell'avvio sequenziale della HFNC e della NIV in funzione preventiva alla re-intubazione, associati ad assistenza meccanica e manuale della tosse. Tale approccio limita i fallimenti dell'estubazione e riduce la durata della ventilazione meccanica invasiva, contenendo le complicanze ad essa associate.

|

EMERGENZA URGENZA FLOW CHART



MONITORAGGIO DEL PDTA: INDICATORI E FONTE DATI

Di seguito sono elencate alcune proposte di indicatori per il presente Modello Organizzativo:

Numero di diagnosi con valutazione genetica sul totale delle nuove diagnosi	
N° di diagnosi con valutazione genetica sul N° totale di nuove diagnosi SMA	
Fonte dati	Flusso

Tempo medio tra diagnosi genetica e presa in carico da parte del Centro esperto	
N° gg lavorativi intercorsi tra diagnosi genetica e primo accesso al Centro di riferimento SMA	
Fonte dati	Flusso

Tempo medio tra diagnosi genetica e UVM distrettuale	
N° gg lavorativi intercorsi tra diagnosi genetica e UVM distrettuale < a 15 giorni lavorativi	
Fonte dati	Flusso

Tempo medio tra prescrizione presidi, ausili e consegna alla persona con SMA	
N° gg lavorativi intercorsi tra la prescrizione formulata dallo specialista (o specialisti del team multidisciplinare) e fornitura completa di ausili e presidi al paziente	
Fonte dati	Flusso

Tempo medio tra prescrizione prescrizione farmaci a distribuzione territoriale e consegna alla persona con SMA	
N° gg lavorativi intercorsi tra la prescrizione formulata dallo specialista) e fornitura di farmaci da parte della farmacia territoriale	
Fonte dati	Flusso

Tempo medio tra presa in carico e inserimento di certificato di diagnosi e Piano terapeutico

N° gg lavorativi intercorsi tra presa in carico e inserimento di certificato di diagnosi e Piano terapeutico sulla piattaforma regionale *SiMaRRP < 15 giorni lavorativi*

Fonte dati	Flusso
------------	--------

Pianificazione condivisa delle cure

Pianificazione condivisa delle cure chiaramente indicata nella cartella clinica di tutti i pazienti

Fonte dati	Flusso
------------	--------

Appropriatezza e continuità presa in carico

% di pazienti con valutazione neuromuscolare almeno ogni sei mesi

Fonte dati	Flusso
------------	--------

Appropriatezza e continuità presa in carico

Presa in carico cure palliative entro 48 ore dalla richiesta

Fonte dati	Flusso
------------	--------

Appropriatezza e continuità presa in carico

Soddisfazione di paziente e famiglia valutata mediante questionario validato

Fonte dati	Flusso
------------	--------

Ricerca e formazione

N° di eventi formativi cui il personale del centro partecipa in qualità di discente

Fonte dati	Flusso
------------	--------

Discussione multidisciplinare	
N° discussioni multidisciplinari del centro sui pazienti con SMA sul N° totale di pazienti con diagnosi SMA	
Fonte dati	Flusso

Continuità assistenziale	
Numero di pazienti con SMA seguite nella fase di continuità assistenziale socio sanitaria	
Fonte dati	Flusso

BIBLIOGRAFIA

- [1] Lucia S D'Angiolella, Andrea Belisari, Lorenzo G Mantovani, Valeria Sansone, Giuseppe Vita, Marika Pane. Healthcare costs of patients with spinal muscular atrophy (abstract). ISPOR 2018 in Value in Health, Vol 21, Supplement 3, S336, October 01, 2018.
- [2] Andrea Marcellusi, Chiara Bini, Jacopo Casiraghi, Francesco D'Ambrosio, Maria A. Rotundo, Anita Pallara and Francesco S. Mennini, on behalf of Famiglie SMA Onlus (Parents for Research on Spinal Muscular Atrophy, Nonprofit Organization), Italy. Cost of illness of spinal muscular atrophy (SMA) in Italy. Global & Regional Health Technology Assessment Volume 2019: 1-12.
- [3] D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis. 2011 Nov 2; 6: 71.
- [4] Orphanet Italia. Atrofia Muscolare Spinale prossimale. Disponibile sul sito: www.orpha.net/ (ultimo accesso 15 agosto 2022).
- [5] MacLeod MJ, Taylor JE, Lunt PW, Mathew CG, Robb SA. Prenatal onset spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol. 1999; 3 (2): 65-72.
- [6] Dangouloff, T., Boemer, F., Caberg, JH. et al. Correspondence on: "Discrepancy in Spinal Muscular Atrophy Incidence findings in newborn screening programs: the influence of carrier screening?" by Kay et al. Genet Med 22, 1913–1914 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0887-1>
- [7] National Organization for Rare Disorders. Spinal Muscular Atrophy. <https://rarediseases.org/rare-diseases/spinal-muscular-atrophy> ultimo accesso 15 agosto 2022).
- [8] Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al; and Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2007;22(8):1027-1049.
- [9] Prior TW, Russman BS. Spinal muscular atrophy. NCBI Bookshelf Website. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>. Updated November 14, 2013. Accessed April 15, 2016.
- [10] Iannaccone ST. Modern management of spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2007;22(8):974-978.
- [11] Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. Neurology. 2007;69(20):1931-1936
- [12] Pera MC, et al. PLoS One. 2020;15(3): e0230677.
- [13] Kolb SJ, Kissel JT. Neurol Clin. 2015;33(4):831-846.
- [14] Shanmugarajan S, Swoboda KJ, Iannaccone ST, Ries WL, Maria BL, Reddy SV. Congenital bone fractures in spinal muscular atrophy: functional role for SMN protein in bone remodeling. J Child Neurol 2007;22(8):967–73.
- [15] Shanmugarajan S, Tsuruga E, Swoboda KJ, Maria BL, Ries WL, Reddy SV. Bone loss in survival motor neuron (Smn(-/-) SMN2) genetic mouse model of spinal muscular atrophy. J Pathol 2009;219(1): 52–60.

- [16] Mercuri E et al. SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018 Feb;28(2):103-115. Doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29290580.
- [17] Finkel RS et al. SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord.* 2018 Mar;28(3):197-207. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29305137.
- [18] Allegato I - Riassunto delle caratteristiche del prodotto onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso 7 settembre 2022)
- [19] Allegato I - Riassunto delle caratteristiche del prodotto nusinersen (Spinraza®). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso 7 settembre 2022).
- [20] Allegato I - Riassunto delle caratteristiche del prodotto risdiplam (Evrysdi®). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso 7 settembre 2022).
- [21] Berti B, Fanelli L, de Sanctis R, Onesimo R, Palermo C, Leone D, Carnicella S, Norcia G, Forcina N, Coratti G, Giorgio V, Cerchiari A, Lucibello S, Finkel R, Pane M, Mercuri E. Oral and Swallowing Abilities Tool (OrSAT) for Type 1 SMA Patients: Development of a New Module. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(4):589-601. doi: 10.3233/JND-200614. PMID: 34024771; PMCID: PMC8385514.
- [22] Bertoli S, De Amicis R, Mastella C, Pieri G, Giaquinto E, Battezzati A, Leone A, Baranello G. Spinal Muscular Atrophy, types I and II: What are the differences in body composition and resting energy expenditure? *Clin Nutr.* 2017 Dec;36(6):1674-1680. doi: 10.1016/j.clnu.2016.10.020. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27890489; PMCID: PMC5681353.
- [23] Cutillo L, Pizziconi C, Tozzi AE, Verrillo E, Testa MB, Cutrera R. Predicted and measured resting energy expenditure in children with spinal muscular atrophy 2. *J Pediatr.* 2014 May;164(5):1228-30. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.006. Epub 2014 Jan 11. PMID: 24423433
- [24] Ministero della Salute. Linee guida per la redazione della certificazione di disabilità in età evolutiva ai fini dell'inclusione scolastica e del profilo di funzionamento tenuto conto della Classificazione Internazionale Delle Malattie (ICD) e della Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute (ICF) dell'OMS https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3276_allegato.pdf
Ultimo accesso il 07.12.2022
- [25] De Lattre C, Payan C, Vuillerot C, Rippert P, de Castro D, Bérard C, Poirot I; MFM-20 Study Group. Motor function measure: validation of a short form for young children with neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013 Nov;94(11):2218-26. doi: 10.1016/j.apmr.2013.04.001. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23602884.
- [26] Pierzchlewicz K, Kępa I, Podogrodzki J, Kotulska K. Spinal Muscular Atrophy: The Use of Functional Motor Scales in the Era of Disease-Modifying Treatment. *Child Neurol Open.* 2021 Apr 27;8:2329048X211008725. doi: 10.1177/2329048X211008725. PMID: 33997096; PMCID: PMC8107939.

- [27] Vázquez-Costa JF, Povedano M, Nacimiento-Osorio AE, Moreno Escribano A, Kapetanovic Garcia S, Dominguez R, Exposito JM, González L, Marco C, Medina Castillo J, Muelas N, Natera de Benito D, Ñungo Garzón NC, Pitarch Castellano I, Sevilla T, Hervás D. Validation of motor and functional scales for the evaluation of adult patients with 5q spinal muscular atrophy. *Eur J Neurol.* 2022 Dec;29(12):3666-3675. doi: 10.1111/ene.15542. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36047967.
- [28] De Iaco F., Fontana A., Mercuri E.M., Pallara A., Pane M., Roma E., Sansone V., Zampogna S. Managing emergency and urgent care in spinal muscular atrophy. *Ital. J of Emergency Medicine* 2023 april;12(1):4-8. DOI: 10.23736/S2532-1285.23.00179-9
- [29] Chen TH, Hsu JH. Noninvasive Ventilation and Mechanical Insufflator-Exsufflator for Acute Respiratory Failure in Children With Neuromuscular Disorders. *Front Pediatr.* 2020 Oct 30; 8:593282. doi: 10.3389/fped.2020.593282. PMID: 33194926; PMCID: PMC7661489.
- [30] Apfelbaum JL, Hagberg CA, Connis RT, Abdelmalak BB, Agarkar M, Dutton RP, Fiadjoe JE, Greif R, Klock PA, Mercier D, Myatra SN, O'Sullivan EP, Rosenblatt WH, Sorbello M, Tung A. 2022 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology.* 2022 Jan 1;136(1):31-81. doi: 10.1097/ALN.0000000000004002. PMID: 34762729.
- [31] Sanket Patel, Lauren Cuenant and John R Bach. Spinal Muscular Atrophy: Noninvasive Respiratory Management. *Journal Of Clinical Neurology, Neurosurgery And Spine.* 2019; 2(1): 119.
- [32] Racca F, Vianello A, Mongini T, Ruggeri P, Versaci A, Vita GL, Vita G. Practical approach to respiratory emergencies in neurological diseases. *Neurol Sci.* 2020 Mar;41(3):497-508. doi: 10.1007/s10072-019-04163-0. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31792719; PMCID: PMC7224095.
- [33] Racca F, Sansone VA, Ricci F, Filosto M, Pedroni S, Mazzone E, Longhitano Y, Zanza C, Ardisson A, Adorisio R, Berardinelli A, Bondone C, Briani C, Cairello F, Carraro E, Comi GP, Crescimanno G, D'Amico A, Deiacio F, Fabiano A, Franceschi F, Mancuso M, Massè A, Messina S, Mongini T, Moroni I, Moscatelli A, Musumeci O, Navalesi P, Nigro G, Origo C, Panicucci C, Pane M, Pavone M, Pedemonte M, Pegoraro E, Piastra M, Pini A, Politano L, Previtali S, Rao F, Ricci G, Toscano A, Wolfler A, Zoccola K, Sancricca C, Nigro V, Trabacca A, Vianello A, Bruno C. Emergencies cards for neuromuscular disorders 1st Consensus Meeting from UILDM - Italian Muscular Dystrophy Association Workshop report. *Acta Myol.* 2022 Dec 31;41(4):135-177. doi: 10.36185/2532-1900-081. PMID: 36793651; PMCID: PMC9896597.

Allegato 1 – Esempio di informativa per la famiglia sulla SMA

Cos'è la SMA?

La SMA è una malattia neuromuscolare rara caratterizzata dal punto di vista clinico da paralisi muscolare progressiva dovuta alla perdita del controllo volontario del movimento; lo sviluppo intellettivo è normale. Sulla base della gravità e dell'età di comparsa dei sintomi, la SMA è classificata in 3 forme:

- La SMA I (circa il 50-60% dei pazienti) è la forma più grave, si presenta entro i 6 mesi di età ed ha un'aspettativa di vita inferiore ai 2 anni; la causa di morte è in genere l'insufficienza respiratoria dovuta alla debolezza dei muscoli intercostali.
- La SMA II (circa il 30% dei pazienti) è una forma di gravità intermedia con comparsa dei sintomi entro i 18 mesi. I bambini affetti non acquisiscono la capacità di camminare senza supporto. Sebbene l'aspettativa di vita sia di poco ridotta, la qualità è in genere piuttosto scadente per via dell'estrema limitazione dei movimenti. Inoltre, quasi sempre i pazienti presentano una grave scoliosi che richiede spesso la correzione chirurgica.
- La SMA III è la forma più rara e meno grave. I sintomi compaiono dopo i 18 mesi, ed il decorso è molto variabile. I pazienti possono perdere o meno la capacità di camminare. L'aspettativa di vita è normale, la qualità è compromessa a seconda dell'entità della limitazione del movimento.

La SMA si presenta in genere come singoli casi nelle famiglie, poiché è dovuta ad un difetto genetico a trasmissione autosomica recessiva: entrambi i genitori di un paziente SMA, pur essendo in buona salute, sono portatori sani del difetto genetico responsabile della condizione, che si manifesta solo se entrambi lo trasmettono ai figli. Si stima che nasca un bambino affetto da SMA ogni 6-10.000 neonati; i portatori sani sono abbastanza frequenti nella popolazione, circa il 2-3%.

Il gene responsabile della SMA è stato denominato SMN1: mentre la maggior parte dei soggetti sani presenta 2 copie del gene (una di origine materna e l'altra di origine paterna), nel 97-98% dei pazienti con la SMA entrambe le copie di SMN1 sono mancanti. In prossimità di questo gene, se ne trova un altro (SMN2), quasi identico ma solo parzialmente funzionante; in assenza di SMN1, il solo SMN2 non è in grado di prevenire la comparsa dei sintomi della SMA. Il numero di geni SMN2 è piuttosto variabile nei pazienti (in genere 1-4 copie) e spiega in buona parte la diversa gravità della condizione: i pazienti più gravi hanno in genere un numero minore di SMN2 e viceversa, tanto che l'80% dei bambini SMA I hanno 2 copie, l'80% circa dei pazienti SMA II ne hanno 2 o 3, il 60% dei pazienti SMA III ne presenta 3 o 4.

Quali terapie sono oggi disponibili per la SMA?

Fino a pochissimo tempo fa il trattamento della SMA si limitava al ricorso di alcune misure di supporto per prolungare la sopravvivenza dei pazienti, senza modificarne in maniera rilevante la qualità della vita; si trattava dunque di una condizione incurabile e, nel caso delle SMA I e di alcune SMA II, estremamente grave. Negli ultimi anni, sono stati sviluppati diversi trattamenti potenzialmente molto promettenti per la condizione: da pochissimi mesi è stata approvata la prima terapia efficace per il trattamento dei pazienti ed altri farmaci sono in fase avanzata di sperimentazione e saranno presto disponibili per l'uso umano. I dati scientifici oggi disponibili dimostrano il netto miglioramento dei pazienti trattati, sebbene questi non guariscano del tutto; tuttavia, appare ormai evidente che il recupero della debolezza muscolare è tanto maggiore quanto più precocemente viene iniziato il trattamento. Pertanto, una diagnosi tempestiva di SMA è di estrema importanza per un maggiore recupero della debolezza muscolare e per il miglioramento della qualità della vita. Alcuni dati preliminari indicano che pazienti con diagnosi probabile di forme gravi di SMA (tipo I o II), trattati prima della comparsa dei sintomi, presentano uno sviluppo motorio quasi sovrapponibile a quello dei bambini non affetti.

In cosa consiste lo Screening? In tutti i neonati viene effettuato un piccolo prelievo di sangue dal tallone nell'ambito dei cosiddetti "screening neonatali obbligatori", previsti dalla Normativa Nazionale. Questo test si aggiunge agli screening obbligatori (che saranno comunque effettuati, come di routine), come da Legge Regionale.

Cosa succederà al campione biologico di nostro/a figlio/a?

Il campione prelevato verrà inviato al Centro Screening Malattie Metaboliche che provvederà alla Accettazione e organizzazione dei DBS al fine del successivo invio presso al UOC Laboratorio di Genetica Medica della ASL Bari, PO Di Venere, dove verrà effettuato il test genetico per la SMA, sul DNA estratto dal sangue del DBS.

Il DNA estratto verrà distrutto al termine dell'analisi, mentre il campione di sangue verrà conservato per due anni dal termine dello studio. Potrete esercitare il diritto di richiedere la distruzione del campione residuo in qualsiasi momento. Potranno accedere al campione biologico di Vostro/a figlio/a soltanto un numero limitato di persone, autorizzate dal Responsabile del progetto.

Come saranno protetti i dati relativi all'identità di nostro/a figlio/a?

Ogni informazione ottenuta sarà strettamente riservata. I risultati più significativi, ottenuti dalla raccolta di tutti i campioni (mai solo del campione singolo di Vostro/a figlio/a) e trattati in maniera aggregata, potranno essere utilizzati per rendere disponibili a tutti le nuove informazioni derivanti da questo screening. Nella pubblicazione dei risultati o nella loro discussione, l'identità di Vostro/a figlio/a non verrà mai resa nota. L'utilizzo del campione di Vostro/a figlio/a e dei suoi dati sarà pienamente conforme a quanto previsto dal GDPR EU 2016/679. Per proteggere l'identità di Vostro/a figlio/a faremo in modo che il suo campione venga separato da ogni informazione relativa alla sua identità: prima dell'avvio del test genetico, sarà associato al campione un codice di riconoscimento. In questo modo sarà possibile utilizzare i campioni ed i dati in modo confidenziale e riservato ma consentendo il collegamento, anche se mascherato dalla codifica, con l'identità di Vostro/a figlio/a.

Il campione di Vostro/a figlio/a non sarà utilizzato per altri test genetici né potrà essere ceduto, insieme ai suoi dati, ad altri soggetti o enti per motivi commerciali, scientifici o assicurativi.

Come verremo informati dei risultati del test genetico per la SMA?

I risultati del test genetico saranno disponibili entro sette giorni lavorativi dal prelievo.

Nel caso in cui il test genetico risultasse negativo (normale) non vi sarà alcuna comunicazione diretta, come già avviene nel caso degli screening neonatali obbligatori. Poiché il test genetico consente di identificare il 98% circa dei pazienti SMA, vi è un piccolo rischio residuo (<1/300.000) che Vostro/a figlio/a sia comunque affetto da SMA. Tale rischio non potrà essere ulteriormente ridotto, a meno che non si presentino segni clinici che facciano sospettare la presenza della SMA.

Nel caso in cui il test dovesse risultare positivo, e quindi indicativo di una diagnosi genetica di SMA, verrete invitati ad effettuare una consulenza presso il Servizio di Genetica Medica (Hub Laboratorio di Genetica medica AOU Policlinico di Bari), nel contesto della quale Vi verrà spiegato il significato del risultato del test e vi verranno fornite tutte le informazioni del caso, relative alla SMA, alle opportunità terapeutiche disponibili, al rischio riproduttivo per Voi ed i Vostri familiari. Verrà contestualmente effettuato un nuovo prelievo di sangue di Vostro/a figlio/a per la conferma del risultato. Sul risultato ottenuto dal test di conferma verrà emesso un referto scritto con la diagnosi specifica.

Qualora il test genetico per la SMA risultasse positivo, entrambi voi dovrete essere considerati portatori sani della condizione.

Come procedere se nostro/a figlio/a dovesse essere affetto/a da SMA?

I test genetici a nostra disposizione (assenza di SMN1 e determinazione del numero di copie di SMN2) ci consentono di stabilire la gravità della SMA, con un'attendibilità all'incirca dell'80%. Pertanto, questi dati consentiranno di stabilire il percorso assistenziale più appropriato per Vostro/a figlio/a. A questo scopo, verrete indirizzati verso i Centri Regionali di massima esperienza della SMA, identificati presso la AOU Policlinico – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, e IRCCS MEDEA, Brindisi, dove vengono trattati i pazienti affetti da SMA, secondo gli standard di cura condivisi a livello nazionale ed internazionale.

Quali sono i benefici derivanti dallo screening?

La diagnosi precoce di SMA, meglio ancora se effettuata in fase pre-sintomatica della malattia, consente di massimizzare i risultati della terapia specifica. Pertanto, nel caso in cui Vostro/a figlio/a dovesse esserne affetto, soprattutto nel caso delle forme più gravi, sarà possibile avviare tempestivamente il trattamento più opportuno. Sarà inoltre possibile per Voi e per i Vostri familiari effettuare scelte riproduttive consapevoli, basate sulla conoscenza dello stato di portatore sano di SMA.

Quali sono i rischi derivanti dalla partecipazione allo screening?

Poiché il campione di sangue di Vostro/a figlio/a sarà prelevato insieme a quello da utilizzare per gli screening neonatali obbligatori, non sono previsti rischi aggiuntivi derivanti dalla partecipazione al progetto.

Infine, poiché verrà effettuato unicamente il test genetico per la diagnosi di SMA non vi è alcun rischio di ottenere informazioni incidentali non richieste.

Allegato 2 – Centri RFG050*Nota*

Centri della Rete Malattie Rare identificati dalla DDG AReSS 94/2023 per codice di esenzione RFG050, autorizzati per diagnosi, certificazione e presa in carico

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"	Neurologia Pediatrica
	Neurologia "Amaducci"
	Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale
	Malattie Metaboliche
	Neuropsichiatria Infantile
IRCCS "E. Medea" – Brindisi	Unità per le disabilità gravi
Azienda Ospedaliero- Universitaria "Ospedali Riuniti" – Foggia	Neonatologia con UTIN
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo	Neurologia

Centri della Rete Malattie Rare identificati dalla DDG AReSS 94/2023 per codice di esenzione RFG050 proposti alla prescrizione dei medicinali

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"	Neurologia Pediatrica
	Neurologia "Amaducci"
IRCCS "E. Medea" – Brindisi	Unità per le disabilità gravi

Centri Territoriali Malattie Rare

Centro Territoriale Malattie Rare	Recapito telefonico Email	Orario di riferimento
ASL Bari (dr.ssa S. Ancona)		dal lunedì al venerdì 10:00 – 17:00
ASL BAT (dr. S. Nenna)		lunedì 10:30 – 12:30 mercoledì e venerdì 10:30-12:30
ASL Brindisi (dr.ssa A. Mazzotta)		dal lunedì al venerdì 8:00-14:00
ASL Foggia ()		
ASL Lecce (dr.ssa C. Morciano)		dal lunedì al sabato 8:30 – 18.00 dal lunedì al venerdì 8:30 -14:30
ASL Taranto (dr.ssa A. Di Gregorio)		dal lunedì al venerdì 8:00 – 18.00 dal lunedì al venerdì 8.00 – 14:00 martedì e giovedì 15:00 – 18:00

Allegato 3 – Centri di genetica abilitati per la diagnosi pre e/o postnatale della SMA

DIAGNOSI GENETICA SMA			
Provincia	UO Genetica Medica	Diagnosi prenatale	Diagnosi postnatale
Foggia	IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo (FG)	NO	SI
Bari	Ospedale Di Venere di Carbonara - ASL Bari	SI	SI
	Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico – Bari	SI	SI
Brindisi	Laboratorio centralizzato di Genetica e Biologia molecolare IRCCS "E. Medea" - Brindisi *	NO	SI
Lecce	Ospedale "Vito Fazzi" - ASL Lecce	SI	SI

*l'analisi viene eseguita presso Laboratorio centralizzato di Genetica e Biologia molecolare dell'IRCCS Medea in Regione Lombardia

Allegato 4 – Team multidisciplinare per la presa in carico del paziente

Figura	Campi di attività	Strutture di riferimento Adulto	Strutture di riferimento pediatriche
Neurologo / Pediatra-neurologo	<p>Coordinamento del Team multidisciplinare</p> <p>Definizione della elegibilità ai trattamenti farmacologici</p> <p>Responsabile della prescrizione dei trattamenti autorizzati</p> <p>Responsabile della somministrazione della terapia per via intratecale</p> <p>Responsabile della somministrazione della terapia genica per via endovenosa</p>	UOC Neurologia "Amaducci", AOU Policlinico di Bari	<p>UO Neurologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari</p> <p>I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi</p>
Neurofisiologo	Esecuzione esami neurofisiologici: elettromiografia, elettroencefalogramma, elettroencefalogramma	UOC Neurofisiologia Universitaria AOU Policlinico di Bari	I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi
Psicologo esperto in Neuropsicologia clinica	Valutazione neuropsicologica, valutazione dell'apprendimento scolastico	UOS Psicologia e Neuropsicologia Clinica AOU Policlinico di Bari	<p>I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi</p> <p>Servizio di Psicologia Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari</p>
Psicologo esperto in Psicopatologia	Valutazione psicodiagnostica, <i>counselling</i> familiare, <i>parent e teacher training</i> , psicoterapia, supporto alla comunicazione della diagnosi		<p>I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi</p> <p>Servizio di Psicologia Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII Bari"</p>
Genetista	<p>Screening neonatale SMA</p> <p>Conferma diagnostica nel neonato positivo allo screening, tramite esecuzione dei test genetici</p> <p>Partecipazione alla seduta di counselling dedicata alla comunicazione della diagnosi di SMA</p> <p>Conferma diagnostica in età pediatrica Counselling Prenatale e Riproduttivo</p> <p>Conferma diagnostica in età pediatrica e adulta tramite esecuzione dei test genetici</p>	Vedi Allegato 3	<p>Genetica Medica e Medicina Fetale Asl Bari, PO Di Venere Bari</p> <p>Vedi Allegato 3</p>

Figura	Campi di attività	Strutture di riferimento Adulto	Strutture di riferimento pediatriche
	Counselling Prenatale e Riproduttivo		
Pneumologo	Gestione delle complicanze infettive polmonari, valutazione funzionalità globale respiratoria, valutazione della forza muscolare respiratoria, follow-up e valutazione dell'insufficienza respiratoria notturna tramite saturimetria notturna o monitoraggio cardio respiratorio (a seconda delle necessità) adattamento e assistenza alla ventilazione non invasiva, adattamento e monitoraggio alla macchina della tosse, monitoraggio ed eventuale modifica dei parametri ventilatori nel tempo, telemonitoraggio a distanza qualora il paziente non sia in grado di recarsi in ospedale	UOC Malattie dell'Apparato Respiratorio – UTIR, AOU Policlinico di Bari	UO Pediatria, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi
Fisiatra	Redazione del piano riabilitativo individualizzato. Prescrizione e gestione dei dispositivi ortesici: AFO (ortesi gamba-piede), i KAFO (ortesi ginocchio-gamba-piede), TLSO (ortesi toraco-lombare-sacrale) ed RGO (Tutori tronco-coscia-gamba-piede reciprocanti)	UOC Medicina Fisica e Riabilitazione AOU Policlinico di Bari	I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi UOC Medicina Fisica e Riabilitazione AOU Policlinico di Bari
Fisioterapista (Area respiratoria)	Fisioterapia respiratoria: tecniche di assistenza della tosse, manuali o meccaniche; aspirazione delle secrezioni nelle prime vie respiratorie e broncoaspirazione; prevenzione delle deformità della gabbia toracica	UOC Medicina Fisica e Riabilitazione AOU Policlinico di Bari	I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi UO Terapia Intensiva Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari
Fisioterapista (Area motoria)	Fisioterapia motoria attiva e passiva per la preservazione della massa muscolare, per il supporto e correzione delle posture, gestione delle contratture muscolari e delle retrazioni tendinee Somministrazione delle scale di valutazione funzionale motoria	UOC Medicina Fisica e Riabilitazione AOU Policlinico di Bari	I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi UO Terapia Intensiva Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari
Otorinolaringoiatra	Fibrolaringoscopia, Tracheostomia in elezione, sostituzione di cannule tracheostomiche, videolaringoscopia, valutazione funzione deglutitoria e fonatoria	UOC Otorinolaringoiatria Universitaria AOU Policlinico di Bari	I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi Servizio di ORL Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari

Figura	Campi di attività	Strutture di riferimento Adulto	Strutture di riferimento pediatriche
Logopedista	Valutazione e assistenza nella deglutizione e comunicazione <i>Parent training</i>	UOC Medicina Fisica e Riabilitazione AOU Policlinico di Bari UOC Otorinolaringoiatria Universitaria AOU Policlinico di Bari	I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi UO Neurologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari
Pediatra – gastroenterologo Gastroenterologo	Gastrostomia Endoscopica Percutanea (PEG), gestione del reflusso gastroesofageo	UOC Gastroenterologia AOU Policlinico di Bari	UOC di Endoscopia Ospedale A. Perrino di Brindisi UO Pediatria Universitaria Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari
Nutrizionista/dietista	Prevenzione e gestione di sovrappeso/sottopeso, integrazione alimentare	UOC Gastroenterologia AOU Policlinico di Bari	I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi UO Malattie genetiche e metaboliche, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari
Rianimatore/Anestesista	Gestione della sedazione in corso di rachicentesi Somministrazione del farmaco per via intratecale Gestione dell'urgenza (Tracheostomia in urgenza) Gestione del dolore	UOC Anestesia e rianimazione AOU Policlinico di Bari	I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi UO Terapia Intensiva Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari
Terapista della neuropsicomotricità dell'età evolutiva (TNPEE)	Valutazioni funzionali e trattamento dei ritardi dello sviluppo Somministrazione scale di valutazione funzionale		I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi
Terapista Occupazionale	Favorire l'inclusione della persona con SMA nei suoi ambienti di vita-casa-scuola e nei vari contesti extrascolastici e lavorativi Migliorare le autonomie, promuovere l'adattamento della persona con SMA all'attività da svolgere per il superamento delle barriere	UOC Medicina Fisica e Riabilitazione AOU Policlinico di Bari	I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi
Ortopedico	Valutazione scoliosi e valutazione del supporto posturale o intervento chirurgico correttivo	UOC Ortopedia AOU Policlinico di Bari	I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi

Figura	Campi di attività	Strutture di riferimento Adulto	Strutture di riferimento pediatriche
			UO Ortopedia Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari
Pediatra	Valutazione ed assistenza delle problematiche di natura internistica, con particolare rilievo della funzionalità respiratoria e delle curve di crescita	//	UO Pediatria, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi
Radiologo	Esecuzione esami diagnostici , somministrazione farmaco intratecale TAC-guidata	UOC Radiodiagnostica Universitaria AOU Policlinico di Bari	Ospedale Perrino di Brindisi UO Radiologia Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari
Infermiere Case manager	Supporto organizzativo alla famiglia/paziente nel percorso, dalla diagnosi ai follow-up <i>Parent training</i>		I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi UO Neurologia Pediatrica Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari
Palliativista	Gestione della fase avanzata della malattia, supporto al paziente e famiglia		UO.Terapia Intensiva Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari
Farmacista	Acquisto e dispensazione del farmaco Ricostituzione del farmaco laddove previsto <i>Parent training</i>	UOC Farmacia AOU Policlinico di Bari Farmacie Territoriali autorizzate alle preparazioni galeniche	I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi UO Farmacia di Presidio Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari Farmacie Territoriali
Infermieri dedicati	Assistenza al paziente ad ogni suo accesso Supporto alla somministrazione delle terapie Educazione dei caregiver alla gestione dei device <i>Parent training</i>	UOC Neurologia "Amaducci", AOU Policlinico di Bari	I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi UO Neurologia Pediatrica Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari
OSS	Assistenza al paziente	UOC Neurologia "Amaducci", AOU Policlinico di Bari	I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi UO Neurologia Pediatrica Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari
Centro Territoriale Malattie Rare dell'ASL di riferimento	Supporto alle famiglie e ai pazienti con malattia rara	Vedi Allegato 3	vedi Allegato 3

Figura	Campi di attività	Strutture di riferimento Adulto	Strutture di riferimento pediatriche
<i>(Attivi in tutte le province pugliesi)</i>			
Assistente sociale dedicato a persone con disabilità	Supporto ai bisogni/problemi che la persona/la famiglia presenta in rapporto alla malattia Assistenza per l'ottenimento dei supporti economici e per la gestione degli adempimenti burocratici: certificazione Malattia rara, esenzione dal ticket, invalidità Civile (Legge n. 118/71) e riconoscimento dell'handicap (Legge n. 104/92)		I.R.C.C.S. "E. Medea", Brindisi Servizio di Psicologia Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari
Servizio Ausili Informatici	informazione, consulenza, supporto, formazione/ricerca sugli ausili informatici ed elettronici e ipotesi di soluzioni per diverse problematiche di autonomia nei contesti di vita.	Centri Territoriali MR Distretti Socio Sanitari	Centri Territoriali MR Distretti Socio Sanitari
Associazione pazienti	Sostegno ai pazienti e alle loro famiglie	Associazione Pazienti Famiglie SMA ONLUS	Associazione Pazienti Famiglie SMA ONLUS

Allegato 5- Terapia farmacologica della SMA

► Nusinersen (Spinraza®)

Fase	Highlights
Prescrizione	Indicato per il trattamento di SMA in pazienti con diagnosi geneticamente accertata di SMA1, SMA2 o SMA3 (escluse le forme SMA0 e SMA4). Il trattamento deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi. Il farmaco può essere prescritto da un medico esperto nella gestione della SMA operante in un Presidio autorizzato della Rete Regionale per le Malattie Rare (codice esenzione RFG050) ed è sottoposto a monitoraggio AIFA.
Conservazione	Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Se non è disponibile la refrigerazione, nusinersen può essere conservato nell'imballaggio originale, al riparo dalla luce o a temperatura pari o inferiore a 30°C, fino a 14 giorni.
Esami al basale e premedicazione	Non previsti.
Allestimento	Prima della somministrazione, i flaconcini integri di nusinersen possono essere estratti dal frigorifero e rimessi in frigorifero, se necessario. Se estratti dalla confezione originale, il tempo totale di conservazione in ambiente non refrigerato non deve superare 30 ore, a una temperatura non superiore a 25°C. Se il flaconcino resta integro e la soluzione non viene utilizzata, deve essere riportato in frigorifero. Il flaconcino di nusinersen deve essere ispezionato prima della somministrazione per rilevare l'eventuale presenza di particelle. Se si osservano particelle e/o se il liquido non è limpido e incolore, il flaconcino non deve essere utilizzato. Deve essere utilizzata una tecnica asettica durante la preparazione della soluzione di nusinersen per la somministrazione intratecale.
Somministrazione	Sono previste quattro dosi di carico nei giorni 0, 14, 28 e 63. Successivamente, una dose di mantenimento una volta ogni 4 mesi. Non sono disponibili informazioni sull'efficacia a lungo termine di questo medicinale. La necessità di continuare la terapia deve essere verificata periodicamente e considerata su base individuale, in funzione del quadro clinico e della risposta alla terapia del paziente. Per somministrare nusinersen può essere necessaria la sedazione, come indicato dalla condizione clinica del paziente. Può essere considerato l'impiego dell'ecografia (o di altre tecniche di imaging) per guidare la somministrazione intratecale, soprattutto nei pazienti più giovani e nei pazienti con scoliosi. Subito prima della somministrazione, rimuovere la capsula di chiusura in plastica e inserire l'ago della siringa nel flaconcino attraverso la parte centrale del sigillo, per estrarre il volume appropriato. Nusinersen non deve essere diluito e viene somministrato mediante iniezione intratecale in bolo nell'arco di 1-3 minuti, utilizzando un ago da anestesia spinale. Il medicinale è monouso.
Smaltimento	Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

► Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®)

Fase	Note
Prescrizione	<p>FDA ed EMA ha approvato il trattamento nei pazienti con < 2 anni (entro i 21 kg di peso). AIFA ha approvato la rimborsabilità del farmaco per il trattamento di pazienti con diagnosi clinica di SMA1 e fino a 13,5 kg di peso e di pazienti pre-sintomatici (fino a due copie di SMN2).</p> <p>Il farmaco può essere prescritto da un medico esperto nella gestione della SMA operante in un Presidio autorizzato della Rete Regionale per le Malattie Rare (codice esenzione RFG050) ed è sottoposto a monitoraggio AIFA.</p> <p>La dose di onasemnogene abeparvovec e il numero esatto di flaconcini necessari per ciascun paziente vengono calcolati in base al peso del paziente.</p> <p>Ogni flaconcino è monouso.</p>
Conservazione	<p>Conservare e trasportare in congelatore ($\leq -60^{\circ}\text{C}$).</p> <p>Conservare nella scatola originale in frigorifero ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) immediatamente al ricevimento.</p> <p>La terapia con onasemnogene abeparvovec deve essere iniziata entro 14 giorni dal ricevimento dei flaconcini. Annotare sulla scatola originale la data del ricevimento prima di conservare il prodotto in frigorifero.</p>
Esami al basale e premedicazione	<p>Dopo la somministrazione di onasemnogene abeparvovec si verifica una risposta immunitaria al capsido AAV9, ciò può portare ad aumenti delle aminotransferasi epatiche, aumenti della troponina I o riduzioni delle conte piastriniche.</p> <p>Prima della somministrazione, effettuare esami di laboratorio al basale che comprendono:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Test degli anticorpi AAV9 Mediante un test appropriatamente validato, ▪ Funzionalità epatica: alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e bilirubina totale ▪ Conta piastrinica ▪ Troponina I <p>Per attenuare la risposta immunitaria, si raccomanda l'immunomodulazione con corticosteroidi (pre e post somministrazione). Si raccomanda di iniziare un regime immunomodulante a partire da 24 ore prima dell'infusione di onasemnogene abeparvovec.</p> <p>Prima dell'inizio del regime immunomodulante e della somministrazione di onasemnogene abeparvovec, si devono controllare i sintomi di malattia infettiva attiva di qualunque natura.</p>
Allestimento	<p>Una volta scongelato, il medicinale non deve essere ri-congelato.</p> <p>Dopo aver aspirato nella siringa il volume della dose, l'infusione deve essere effettuata entro 8 ore. Se l'infusione non viene effettuata entro 8 ore, la siringa contenente il vettore deve essere gettata via.</p>
Somministrazione	<p>Onasemnogene abeparvovec prevede una singola dose somministrata tramite una pompa a siringa in una singola infusione endovenosa lenta, nell'arco di circa 60 minuti. Il farmaco non deve essere somministrato in infusione endovenosa rapida o bolo endovenoso.</p> <p>Si raccomanda l'inserimento di un catetere secondario ("di riserva") nell'eventualità di un blocco del catetere primario. Una volta completata l'infusione, la linea deve essere lavata con una soluzione iniettabile a base di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).</p> <p>Il medicinale contiene un organismo geneticamente modificato sono previste precauzioni relative alla manipolazione da parte degli operatori.</p> <p>Dopo la somministrazione è raccomandata l'immunomodulazione con corticosteroidi: 30 giorni (incluso il giorno di somministrazione di onasemnogene abeparvovec) con Prednisolone per via orale 1 mg/kg/die (o equivalente se viene utilizzato un altro corticosteroide), seguito da 28 giorni con corticosteroidi</p>
Smaltimento	<p>Tutti i materiali entrati potenzialmente a contatto con onasemnogene abeparvovec (ad esempio, flaconcino, tutti i materiali utilizzati per l'iniezione, inclusi telini sterili e aghi) devono essere smaltiti in conformità con le linee guida locali per la gestione dei rifiuti biologici.</p> <p>Occorre informare l'assistente e i familiari dei pazienti in merito alle seguenti istruzioni per la corretta gestione delle feci dei pazienti:</p>

Fase	Note
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ è necessaria una buona igiene delle mani quando si entra a contatto diretto con i rifiuti corporei dei pazienti per almeno 1 mese dopo il trattamento con onasemnogene abeparvovec, ▪ i pannolini usa-e-getta possono essere sigillati in doppie buste di plastica e smaltiti nei rifiuti domestici.

► Risdiplam (Evrysdi®)

Fase	Note
Prescrizione	<p>AIFA ha approvato la rimborsabilità del farmaco⁷ per il trattamento di pazienti a partire da 2 mesi di età, con diagnosi clinica di SMA1, SMA2 o SMA3 o aventi da una a quattro copie di SMN2.</p> <p>Dalla seconda richiesta di farmaco, in base alla dose/die prescritta, è possibile prescrivere/dispensare il numero di flaconi necessario per due mesi di trattamento.</p> <p>Il farmaco può essere prescritto da un medico esperto nella gestione della SMA operante in un Presidio autorizzato della Rete Regionale per le Malattie Rare (codice esenzione RFG050)⁸ ed è sottoposto a monitoraggio AIFA.</p>
Conservazione	<p>Conservare la soluzione orale in frigorifero (2 °C-8 °C). Se necessario, la soluzione orale può essere conservata a temperatura ambiente (< 40 °C) per un periodo di tempo non superiore a 120 ore (5 giorni) in totale. Quando non è più necessario tenere il flacone a temperatura ambiente, rimettere la soluzione orale in frigorifero.</p> <p>Se conservata in frigorifero a 2 °C-8 °C, la soluzione orale è stabile per 64 giorni dopo essere stata preparata dal farmacista. Il farmacista scriverà la data di scadenza sull'etichetta del flacone e sulla scatola di cartone originale dopo "Data di scadenza".</p> <p>Eliminare il medicinale se il flacone è stato conservato a temperatura ambiente (a una temperatura inferiore a 40 °C) per un periodo di tempo superiore a 120 ore (5 giorni) in totale.</p> <p>Eliminare il medicinale se il flacone è stato conservato per qualsiasi periodo di tempo a una temperatura superiore a 40 °C. Come sopra riportato, la somma degli intervalli di tempo fuori dal frigorifero non deve superare le 120 ore.</p> <p>Conservare il medicinale nel flacone originale, per proteggerlo dalla luce, in posizione verticale con il tappo ben chiuso.</p>
Esami al basale e premedicazione	Non previsti.
Allestimento	<p>Prima di essere dispensato, risdiplam deve essere ricostituito presso i Laboratori di galenica clinica⁹ delle Farmacie Territoriali delle ASL Pugliesi; il farmacista dovrà illustrare al paziente o al caregiver le modalità di preparazione della dose giornaliera prescritta e apporre sul flacone la data di scadenza.</p> <p>Il paziente ritirerà il farmaco presso i Servizi Farmaceutici Territoriali delle ASL su prescrizione da parte dei Centri prescrittori autorizzati.</p>
Somministrazione	<p>La dose giornaliera raccomandata è determinata dall'età e dal peso corporeo; è assunto una volta al giorno per via orale dopo un pasto, all'incirca alla stessa ora ogni giorno.</p> <p>Risdiplam deve essere assunto immediatamente dopo essere stato prelevato con la siringa orale. Qualora non venisse assunto entro 5 minuti, la dose nella siringa orale deve essere eliminata e ne dovrà essere preparata una nuova.</p> <p>Nei neonati allattati al seno, il farmaco deve essere somministrato dopo l'allattamento; non deve essere miscelato con latte o latte artificiale.</p>

⁷ Determina AIFA n. 67 del 26/01/2022 "Riclassificazione del medicinale per uso umano «Evrysdi», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537"

⁸ Determinazione del Dirigente Sezione Farmaci Dispositivi Medici e Assistenza Integrativa n. 69 del 21/07/2022

⁹ Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia" (NBP), Farmacopea Ufficiale e il Decreto Ministero della Salute del 18/11/2003 "Procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali"

Fase	Note
	Nel caso in cui il paziente non sia in grado di deglutire e abbia un sondino nasogastrico o gastrostomico in situ, risdiplam può essere somministrato attraverso il sondino. Quest'ultimo deve essere risciacquato con acqua dopo la somministrazione del medicinale. Prima di iniziare il trattamento, si deve discutere con i pazienti con potenziale riproduttivo delle strategie di conservazione della fertilità.
Smaltimento	Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.