



Banca Dati Sanitaria Farmaceutica

GAZZETTA UFFICIALE N.204 DEL 01 SETTEMBRE 2000

MINISTERO DELLA SANITA'

COMMISSIONE UNICA DEL FARMACO

DECRETO 20 LUGLIO 2000.

PROTOCOLLO DI MONITORAGGIO DEI PIANI DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO  
PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER

ZZZZ

IL MINISTRO DELLA SANITA'

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il riordinamento del Ministero della sanita' ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera H9, della legge 23 ottobre 1992, n. 421, ed in particolare l'art. 7;

Visto il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178 e successive modificazioni ed integrazioni, concernente il "Recepimento delle direttive della Comunita' economica europea in materia di specialita' medicinale" e, in particolare, l'articolo 16;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 539, relativo all'attuazione della direttiva 92/26/CEE riguardante la classificazione ai fini della fornitura dei medicinali per uso umano;

Considerato che il Ministero della sanita' nell'ambito del "Progetto di ricerca per il potenziamento e la riqualificazione dell'assistenza ai pazienti affetti da Alzheimer" ha predisposto un "Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer" coordinato dal Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza da attuarsi d'intesa con l'Istituto superiore di sanita', le regioni e le province autonome;

Rilevata l'opportunita' di procedere alla riclassificazione ai fini della rimborsabilita' da parte del S.S.N. delle specialita' medicinali a base di DONEPEZIL CLORIDRATO e di RIVASTIGMINA e piu' precisamente "classe A) su diagnosi e piano terapeutico da effettuarsi dalle Unita' di valutazione Alzheimer (UVA)", con regime di fornitura "medicinale soggetto a prescrizione medica specialistica (art. 8 decreto legislativo n. 539/1992)";

Vista la contrattazione del prezzo per le specialita' sopra menzionata effettuata ai sensi dell'art. 1, comma 41, della legge n. 662/1996;

Considerato che la contrattazione espletata prevede fra l'altro la fornitura a titolo gratuito al S.S.N. di n. 4 confezioni delle specialita', per ogni paziente ammesso al protocollo, per i primi 4 mesi di trattamento;

Visto l'art. 36, comma 10, della legge 27 dicembre 1997, n. 449;

Vista la delibera CIPE 30 gennaio 1997;

Visto altresì l'art. 29, comma 9, della legge 23 dicembre 199, n. 488;

Preso atto della disponibilita' dichiarata dalle associazioni delle farmacie pubbliche e private a rinunciare a qualsiasi compenso per la cessione delle confezioni delle specialita' medicinali ARICEPT, MEMAC, EXELON e PROMETAX di cui al presente decreto ai pazienti ammessi al "Protocollo di monitoraggio" a partire dal quinto mese dalla data di entrata in vigore del presente decreto e per complessivi 4 mesi;

Acquisite le valutazioni dei rappresentanti delle Regioni, di Federfarma, della Federazione degli ordini dei farmacisti italiani, dell'Assofarm, dell'Associazione distributori farmaceutici e dell'Anadisme;

Vista la deliberazione assunta dalla Commissione unica del farmaco in data 6-7 giugno 2000;

DECRETA:

Art. 1.

#### PROTOCOLLO DI MONITORAGGIO

1. L'impiego a carico del S.S.N. delle specialita' medicinali a base di DONEPEZIL CLORIDRATO e di RIVASTIGMINA per la malattia di Alzheimer e' ammesso secondo il "Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico" riportato nell'allegato 1 che fa parte integrante del presente decreto.

2. Le regioni e le province autonome identificano le Unità di valutazione per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer (UVA) secondo le indicazioni contenute nell'allegato 1.

Art. 2.

#### AMMISSIONE AL TRATTAMENTO

1. I medici di medicina generale, sulla base di un sospetto diagnostico o sulla base di documentazione clinica già esistente, individuano i pazienti ammissibili al trattamento e li indirizzano alle UVA. I principali criteri per definire una possibile malattia di Alzheimer sono contenuti nell'allegato 1.

2. Le UVA ammettono al trattamento unicamente i pazienti con probabile malattia di Alzheimer di gravità lieve-moderata, con punteggio MMSE (Mini Mental State Evaluation) corretto per età e scolarità di 14-26 alla prima visita presso l'UVA, con disturbi presenti da più di 6 mesi (Allegato 1).

3. Le UVA effettuano o confermano la diagnosi, ne stabiliscono il grado di severità secondo il MMSE (Tab. 1, Allegato 1) e utilizzano le scale ADL e IADL (Tab. 2 e 3 Allegato 1) per la valutazione della autonomia funzionale dei pazienti.

### Art. 3.

#### PROGRAMMA TERAPEUTICO VALUTAZIONE DELLE RISPOSTE

1. Le UVA attuano il programma terapeutico come specificato nell'allegato 1 ed effettuano la valutazione della risposta ad esso utilizzando la Tab.4 dell'allegato 1.

2. Le UVA, inoltre, valutano l'opportunità dell'interruzione del trattamento sulla base dei criteri di cessazione definiti nell'allegato 1.

3. I medici di medicina generale sorvegliano la comparsa di effetti collaterali o reazioni avverse e valutano l'andamento clinico del paziente.

### Art. 4.

#### MONITORAGGIO DEI PIANI DI TRATTAMENTO

1. Il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico è effettuato tramite la compilazione a cura delle UVA di:

- una SCHEDA DI INIZIO TRATTAMENTO da compilare al momento dell'impostazione del piano terapeutico (Allegato 2);
- una SCHEDA PER LE VISITE SUCCESSIVE da compilare ogni volta che il paziente viene visitato presso l'UVA (Allegato 3).

2. Le UVA trasmettono regolarmente copia delle schede predette alle Aziende sanitarie locali (ASL) di residenza dei pazienti.

3. Le ASL trasmettono con cadenza quadrimestrale al Ministero della Sanità - Dipartimento valutazione dei medicinali e

farmacovigilanza, viale della Civiltà Romana n. 7 - 00144 Roma (fax 06 59943456) - e-mail: farmaci@sanita.it il prospetto riepilogativo dei pazienti in trattamento e di quelli che lo hanno interrotto (Allegato 4).

4. L'Istituto superiore di sanità acquisisce da un campione rappresentativo di ASL le schede di rilevazione dei dati correttamente compilati, costituisce un archivio informatizzato, procede alle analisi delle informazioni raccolte e redige, entro due anni dall'inizio del "Protocollo di monitoraggio", un rapporto complessivo su:

- popolazione ammessa al trattamento;
- uso dei farmaci anticolinesterasici;
- i dati clinici;
- motivi di cessazione del trattamento;
- reazioni avverse;
- mancata compliance;
- altro.

#### Art. 5.

#### RICLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI A BASE DI DONEPEZIL CLORIDRATO

Le confezioni delle specialità medicinali a base di DONEPEZIL CLORIDRATO autorizzate con procedure di mutuo riconoscimento di seguito indicate sono classificate come segue:

Specialità medicinale: ARICEPT

Titolare A.I.C.: Roerig Farmaceutici Italiana S.p.a.

Confezione: 28 compresse film rivestite 5 mg.

A.I.C. n. 033254018/M (in base 10) OZQUN2 (in base 32).

Classe: "A) su diagnosi e piano terapeutico da effettuarsi dalle Unità di valutazione Alzheimer (U.V.A.)".

Regime di fornitura: "medicinale soggetto a prescrizione medica specialistica (art. 8 decreto legislativo n. 539/1992)".

Il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale derivante dalla contrattazione con l'azienda è così stabilito: L. 123.200 (ex factory), IVA esclusa.

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse è di L. 203.300 (IVA inclusa).

Confezione: 28 compresse film rivestite 10 mg.

A.I.C. n. 033254020/M (in base 10) OZQUN4 (in base 32).

Classe: "A) su diagnosi e piano terapeutico da effettuarsi dalle UNità di valutazione Alzheimer (U.V.A.)".

Regime di fornitura: "medicinale soggetto a prescrizione medica specialistica (art. 8 decreto legislativo n. 539/1992)".

Il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale derivante dalla contrattazione con l'azienda e' cosi' stabilito: L. 154.000 (ex factory), IVA esclusa.

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse e' di L. 254.200 (IVA inclusa).

Specialita' medicinale: MEMAC  
Titolare A.I.C.; Bracco S.p.a.

Confezione: 28 compresse film rivestite 5 mg  
A.I.C. n. 033255011/M (in base 10) OZQVM3 (in base 32).

Classe: "A) su diagnosi e piano terapeutico da effettuarsi dalle Unita' di valutazione Alzheimer (U.V.A.)".

Regime di fornitura: "medicinale soggetto a prescrizione medica specialistica (art. 8 decreto legislativo n. 539/1992)".

Il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale derivante dalla contrattazione con l'azienda e' cosi' stabilito: L. 154.000 (ex factory), I.V.A. esclusa.

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse e' di L. 254.200 (I.V.A. inclusa).

Le altre confezioni restano confermate in classe "c)".

Art. 6.

#### RICLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI A BASE DI Rivastigmina

Le confezioni delle specialita' medicinali a base di RIVASTIGMINA autorizzate con la procedura centralizzata di cui al regolamento CEE 2309/93 di seguito indicate sono classificate come segue:

Specialita' medicinale: EXELON  
Titolare A.I.C.: Novartis Europharm Ltd.

Confezioni:

- 56 capsule rigide da 1,5 mg - A.I.C. n. 034078028/E (in base 10) 1OHZBD (in base 32);

- 56 capsule rigide da 3 mg - A.I.C. n. 034078055/E (in base 10) 1OHXC7 (in base 32);

- 56 capsule rigide da 4,5 mg - A.I.C. n. 034078081/E (in base 10) 1OHZD1 (in base 32);

56 capsule rigide da 6 mg - A.I.C. n. 034078117/E (in base 10) 1OHZF5 (in base 32).

Classe: "A) su diagnosi e piano terapeutico da effettuarsi dalle Unità di valutazione Alzheimer (U.V.A.).

Regime di fornitura: "medicinale soggetto a prescrizione medica specialistica (art. 8 decreto legislativo n. 539/1992)".

Il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale derivante dalla contrattazione con l'azienda è così stabilito: L. 134.000 (ex factory), I.V.A. esclusa.

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse è di L. 221.2000 (I.V.A. inclusa).

Le altre confezioni sono confermate in classe "C)".

Specialità medicinale: PROMETAX  
Titolare A.I.C.: Novartis Europharm Ltd.

Confezioni:

- 56 capsule rigide da 1,5 mg - A.I.C. n. 034318028/E (in base 10) 10R9QD (in base 32);

- 56 capsule rigide da 3 mg - A.I.C. n. 034318055/E (in base 10) 10R9R7 (in base 32);

- 56 capsule rigide da 4,5 mg - A.I.C. n. 034318081/E (in base 10) 10R9S1 (in base 32);

- 56 capsule rigide da 6 mg - A.I.C. n. 034318117/E (in base 10) 10R9T5 (in base 32).

Classe: "A) su diagnosi e piano terapeutico da effettuarsi dalle Unità di valutazione Alzheimer (U.V.A.).

Regime di fornitura: "medicinale soggetto a prescrizione medica specialistica (art. 8 decreto legislativo n. 539/1992)".

Il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale derivante dalla contrattazione con l'Azienda è così stabilito: L. 134.000 (ex factory), I.V.A. esclusa.

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse è di L. 221.200 (I.V.A. inclusa).

Le altre confezioni sono confermate in classe "c)":

Art. 7.

FORNITURA GRATUITA

Le ditte titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle specialita' medicinali AICEPT, MEMAC, EXELON e PROMETAX forniscono alle Aziende sanitarie di riferimento per le UVA, individuate dalle regioni e province autonome, a titolo gratuito n. 4 confezioni per ogni paziente ammesso al "Protocollo di monitoraggio", a decorrere dalla data di entrata in vigore del presente decreto.

Art. 8.

#### DISTRIBUZIONE DEI MEDICINALI

1. I distributori intermedi e le farmacie pubbliche e private rinunciano a qualsiasi compenso per la cessione ai pazienti ammessi dalle UVA al "Protocollo di monitoraggio" delle specialita' medicinali: ARICEPT, MEMAC, EXELON e PROMETAX a partire dal quinto mese dalla data di entrata in vigore del presente decreto e per 4 mesi complessivi.

2. Le dette titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio contraddistinguono in modo opportuno le confezioni delle specialita' medicinali che saranno cedute ai sensi del comma 1 del presente articolo e del precedente articolo 7.

Art. 9.

#### EFFICACIA

Il presente decreto sara' trasmesso al competente organo di controllo per la registrazione, ed entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella GAZZETTA UFFICIALE della Repubblica italiana.

Roma, 20 luglio 2000

Il Ministro: VERONESI

Registrato alla Corte dei conti il 1 agosto 2000  
Registro n. 2, foglio n. 92

#### PROGETTO CRONOS

PROTOCOLLO DI MONITORAGGIO  
DEI PIANI DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO  
PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER

## PREMESSA

Le premesse di natura generale e il contesto di riferimento sono quelli descritti nel documento della Commissione Unica del Farmaco del 27-28/04/1999 sulle questioni relative alla disponibilita' di farmaci per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer. Pur sottolineando il ruolo terapeutico modesto e transitorio di questi farmaci, il documento considerava che "LE ASPETTATIVE DEI FAMILIARI DEI MALATI DI DEMENZA DI ALZHEIMER E L'ALTO COSTO CHE LE FAMIGLIE SONO COSTRETTE A SOSTENERE... SUGGERISCE... DI RICERCARE FORME DI EROGAZIONE DEL FARMACO DA PARTE DEL SSN CHE CONCILINO LE ESIGENZE DELL'ASSISTENZA E DELLA SOLIDARIETA' CON QUELLE DELL'USO OCULATO DELLE RISORSE PUBBLICHE. UNA FORMA DI QUESTO TIPO POTREBBE BASARSI SULL'UTILIZZAZIONE DI QUESTI FARMACI SOLTANTO IN CENTRI SPECIALIZZATI DELLE AZIENDE SANITARIE INDIVIDUATI DALLE REGIONI E DALLE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO SECONDO UN PROTOCOLLO DI SELEZIONE DEI PAZIENTI E DI RIVALUTAZIONE PERIODICA DELLA RISPOSTA TERAPEUTICA".

Alcune considerazioni aggiuntive sono:

\* il livello potenziale di efficacia dei farmaci anticolinesterasici riportato dai trial e' esiguo e valutato sulla base di metriche complesse da applicare e da interpretare; cio' comporta seri ostacoli alla conduzione di studi osservazionali che si pongano come obiettivo la valutazione dell'efficacia nelle condizioni reali di uso dei farmaci.

\* Sulla base di quanto riportato nei trial, il profilo di rischio di questi farmaci non appare essere irrilevante; una migliore definizione qualitativa e quantitativa degli eventi avversi potenzialmente correlati alla terapia puo' essere un obiettivo ragionevole da perseguire in una attivita' osservazionale post-marketing.

Il potenziale bacino di utenza e' verosimilmente molto vasto (non meno di 50.000 persone); una eventuale concedibilita' dei farmaci a carico del SSN implicherebbe l'esigenza di un ampliamento del numero di centri regionali di riferimento aumentando, tuttavia, la variabilita' diagnostica.

IL PROTOCOLLO DI MONITORAGGIO DEI PIANI DI TRATTAMENTO

IDENTIFICAZIONE DELLE UNITA' DI VALUTAZIONE

Le Regioni e Province Autonome dovranno fornire l'elenco delle strutture idonee alla diagnosi e al trattamento della demenza di Alzheimer (DA) in modo da garantire la massima accessibilita' a tutti i pazienti interessati. Tutte le strutture identificate verranno qualificate come unita' di valutazione per il monitoraggio dei piani di trattamento per la malattia di Alzheimer.

Le unita' di valutazione dovranno essere identificate nella forma di unita' funzionali basate sul coordinamento delle competenze neurologiche, psichiatriche, internistiche e geriatriche presenti nell'ambito dei dipartimenti ospedalieri e dei servizi specialistici aziendali, della medicina generale e dei servizi di assistenza domiciliare.

Potrebbe essere indicato nel distretto il livello assistenziale appropriato per il necessario coordinamento operativo tra competenze e servizi rilevanti rispetto ai diversi aspetti dell'assistenza al paziente con Alzheimer ed ai suoi familiari. Tutte le unita' valutative dovranno, comunque, rispondere ai seguenti requisiti:

- capacita' di valutare il soggetto con disturbi cognitivo-comportamentali seguendo un percorso diagnostico strutturato.
- capacita' di mantenere un contatto e una interazione continua con il medico di famiglia in modo che sia garantita la continuita' delle cure dell'ammalato.
- disponibilita' di strutture per la erogazione dei farmaci anticolinesterasici per il trattamento sintomatico della DA.
- impegno a rispettare il presente protocollo di monitoraggio dei trattamenti.

#### IL PERCORSO PER L'AMMISSIONE AL TRATTAMENTO

Gli inibitori delle colinesterasi saranno prescritti unicamente ai pazienti con probabile DA di gravita' lieve-moderata, con punteggio MMSE (corretto per eta' e scolarita') di 14-26 alla prima visita presso l'unita' valutativa, e con disturbi presenti da piu' di 6 mesi.

Alle unita' valutative sara' pertanto affidato il compito di effettuare la diagnosi o, eventualmente, di confermare una diagnosi precedente e distabilire il grado di severita' secondo il MMSE (corretto per eta' e scolarita') (Tab. 1, 1 bis). I pazienti con diagnosi confermata di probabile DA lieve-moderata verranno,

inoltre, valutati sul piano funzionale utilizzando specifiche scale quali le ADL e le IADL (Tab, 2,3).

I pazienti interessati saranno inviati alle unita' valutative dai medici di medicina generale sulla base di un sospetto diagnostico o sulla base di documentazione clinica, gia' disponibile, che faccia ritenere il paziente eleggibile per il trattamento. Il medico di medicina generale, avendo contatti regolari con le persone anziane e con le loro famiglie, e', infatti, in una situazione favorevole per riconoscere i segni precoci di malattia e per aiutare i familiari nella gestione assistenziale del paziente.

I principali criteri diagnostici per definire una probabile DA sono i seguenti:

a) CRITERI CHE DEVONO ESSERE PRESENTI CONTEMPORANEAMENTE:

\* Demenza stabilita con esami e documentata da test oggettivi (ad es. MMSE).

\* Disturbi della memoria e di almeno un'altra funzione cognitiva (ad.es. linguaggio o percezione).

\* Progressivo deterioramento della memoria e di almeno un'altra funzione cognitiva.

\* Nessun disturbo della coscienza.

\* Comarsa tra i 40 e 90 anni.

\* Assenza di altre patologie del SNC o malattie sistemiche che possano causare demenza.

b) CRITERI A SUPPORTO DELLA DIAGNOSI:

\* Compromissione delle abilita' motorie.

\* Riduzione della indipendenza nello svolgimento delle attivita' quotidiane.

\* Storia familiare di disturbi simili.

\* Quadro di neuroimaging (ad es. atrofia cerebrale).

Per una descrizione del percorso diagnostico di riferimento si rimanda al documento allegato (All.1).

PROGRAMMA TERAPEUTICO E VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA

Nei casi eleggibili al trattamento con inibitori delle colinesterasi, di potra' iniziare, a scelta, con uno dei due farmaci attualmente autorizzati in Italia. Il donepezil andra' iniziato a dosi di 5 mg/die ed eventualmente aumentato fino a 10 mg/die. La rivastigmina sara' iniziata a dosi di 1.5 mg x 2/die; le dosi saranno progressivamente aumentate di 1.5 mg ad intervalli

di almeno 15-30 giorni fino ad un massimo di 6 mg x 2/die. Tale procedura permette di ottimizzare la dose individuale.

Nelle sperimentazioni cliniche, gli inibitori delle colinesterasi hanno mostrato una frequenza di risposte positive, mediamente e al netto dell'effetto placebo, del 30-40 per cento. Questo dato indica che una percentuale non trascurabile di pazienti non risponde al trattamento con questi farmaci. Dal punto di vista clinico si pone pertanto il problema di come e quando valutare se il paziente ha risposto al trattamento.

In questo protocollo si propone una valutazione in fasi successive (Tab. 4):

- \* Precoce, a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico.
- \* Più avanzata, a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità'.
- \* Ripetuta ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità'.

Al di fuori delle visite previste presso le unità valutative, i pazienti saranno comunque seguiti regolarmente dai medici di medicina generale. I medici di medicina generale avranno il compito di sorvegliare, nell'ambito della normale gestione del paziente con DA, la comparsa di effetti collaterali o reazioni avverse e di valutare l'andamento clinico del soggetto in collegamento con le unità valutative che verificano i risultati della terapia.

#### CRITERI DI CESSAZIONE DEL TRATTAMENTO

Il trattamento deve essere interrotto nel caso di scarsa tollerabilità' o scarsa compliance e in tutti i casi in cui, secondo il giudizio dell'unità valutativa, il beneficio clinico sia insufficiente per giustificare una continuazione della terapia. Il trattamento deve essere, comunque, interrotto quando il punteggio all'MMSE abbia raggiunto un valore uguale o inferiore a 10.

#### IL PIANO DI MONITORAGGIO DEI TRATTAMENTI

L'insieme delle informazioni necessarie per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico della DA, è raccolto tramite due tipologie di schede da compilare a cura delle unità valutative: una SCHEDA di INIZIO TRATTAMENTO (All.2) che viene compilata al momento della impostazione del piano terapeutico; una SCHEDA PER LE VISITE SUCCESSIVE (All.3) che viene compilata ogni

volta che il paziente viene visitato presso l'unita'.  
L'erogazione del farmaco dovra' seguire il seguente schema:

I FASE: I FARMACI SONO EROGATI PRESSO LE UNITA' VALUTATIVE

- \* Visita per l'ammissione dei pazienti al trattamento.
- \* Ad 1 mese dalla prima visita.
- \* Dopo 3 mesi dalla prima visita.

II FASE: I FARMACI SONO EROGATI TRAMITE LA PRESCRIZIONE DEL MEDICO  
DI MEDICINA GENERALE

\* Sulla base del piano terapeutico definito dalle unita' valutative, i pazienti vengono seguiti regolarmente dai medici di medicina generale.

SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA

Secondo il citato documento della CUF, il programma complessivo richiede una sorveglianza epidemiologica dell'uso dei farmaci anticolinesterasici. A tal fine le unita' valutative invieranno regolarmente copia delle schede di rilevazione dei dati (monitoraggio e visite successive) alle ASL di residenza dei pazienti. Le ASL provvederanno ad inviare quadrimestralmente, al Dipartimento per la Valutazione dei medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Sanita', un prospetto riepilogativo del numero dei pazienti ammessi al trattamento e del numero di pazienti che interrompono il trattamento (All.4). L'Istituto Superiore di Sanita' acquisira' le schede di rilevazione dei dati da un campione rappresentativo delle ASL centralizzando informazioni allo scopo di produrre un rapporto complessivo sulla popolazione ammessa al trattamento, sull'uso dei farmaci anticolinesterasici e sui motivi di cessazione del trattamento quali ad esempio il mancato beneficio, la comparsa di effetti indesiderati, una mancata compliance, ecc. Si prevede che tale rapporto potra' essere reso disponibile entro due anni dall'inizio del monitoraggio.

TABELLA 1

MINI MENTAL STATE EVALUATION

M.M.S.E.

TEST SOMMINISTRABILE            SI \_\_\_ NO \_\_\_

In che anno siamo? (0 - 1)

In che stagione siamo? (0 - 1)

In che mese siamo? (0 - 1)

Mi dica la data di oggi? (0 - 1)

Che giorno della settimana e' oggi? (0 - 1)

Mi dica in che nazione siamo? (0 - 1)

In quale regione italiana siamo? (0 - 1)

In quale citta' ci troviamo? (0 - 1)

Mi dica il nome del luogo dove ci troviamo (0 - 1)

A che piano siamo? (0 - 1)

Far ripetere: "pane, casa, gatto". La prima ripetizione da' adito al punteggio.

Ripetere finche' il soggetto esegue correttamente, max 6 volte (0 - 3)

Far contare a ritroso da 100 togliendo 7 per cinque volte

93 \_\_\_ 86 \_\_\_ 79 \_\_\_ 72 \_\_\_ 65 \_\_\_

(se non completa questa prova, allora far sillabare all'indietro la parola

MONDO (0 - 5) O \_\_\_ D \_\_\_ N \_\_\_ O \_\_\_ M \_\_\_)

Chiedere la ripetizione dei tre soggetti precedenti (0 - 3)

Mostrare un orologio ed una matita chiedendo di dirne il nome (0-2)

Ripeta questa frase: "TIGRE CONTRO TIGRE" (0 - 1)

Prenda questo foglio con la mano destra, lo pieghi e lo metta sul tavolo (0 - 3)

Legga ed esegua quanto scritto su questo foglio (chiuda gli occhi)  
(0 - 1)

Scriva una frase (deve contenere soggetto e verbo) (0 - 1)

Copi questo disegno (pentagoni intrecciati) (0 - 1)

Punteggio massimo totale = 30

Punteggio Totale

Punteggio Totale corretto per eta' e scolarita'

TABELLA 1 BIS

COEFFICIENTI DI AGGIUSTAMENTO DEL MMSE PER CLASSI DI ETA'  
ED EDUCAZIONE NELLA POPOLAZIONE ITALIANA

INTERVALLO DI ETA'	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89
ANNI DI SCOLARIZZAZIONE					
0-4 anni	+0,4	+0,7	+1,0	+1,5	+2,2
5-7 anni	-1,1	-0,7	-0,3	+0,4	+1,4
8-12 anni	-2,0	-1,6	-1,0	-0,3	+0,8
13-17 anni	-2,8	-2,3	-1,7	-0,9	+0,3

Il coefficiente va aggiunto (o sottratto) al punteggio grezzo del MMSE per ottenere il punteggio aggiustato.

REFERENZA BIBLIOGRAFICA

Magni E, Binetti G, Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M: Mini-Mental state examination: a normative study in italian elderly population. Eur J Neurol 3:1-5, 1996.

TABELLA 2

VALUTAZIONE FUNZIONALE

AUTONOMIA NELLE ATTIVITA' DELLA VITA QUOTIDIANA (ADL)

PUNTEGGIO

A) FARE IL BAGNO (vasca, doccia, spugnature)

- 1 1. Fa il bagno da solo (entra ed esce dalla vasca da solo).
- 1 2. Ha bisogno di assistenza soltanto nella pulizia di una parte del corpo (es. dorso).
- 0 3. Ha bisogno di assistenza per piu' di una parte del corpo. —

B) VESTIRSI (prendere i vestiti dall'armadio e/o cassetti inclusa biancheria intima, vestiti, uso delle allacciature e delle bretelle se utilizzate)

- 1 1. Prende i vestiti e si veste completamente senza bisogno di assistenza.
- 1 2. Prende i vestiti e si veste senza bisogno di assistenza eccetto che per allacciare le scarpe.
- 0 3. Ha bisogno di assistenza nel prendere i vestiti o nel vestirsi oppure rimane parzialmente o completamente svestito. —

C) TOILETTE (andare nella stanza da bagno per la minzione e l'evacuazione, pulirsi, rivestirsi)

- 1 1. Va in bagno, si pulisce e si riveste senza bisogno di assistenza (puo' utilizzare mezzi di supporto come bastone, deambulatore o seggiola a rotelle, puo' usare vaso da notte o comoda svuotandoli al mattino).
- 0 2. Ha bisogno di assistenza nell'andare in bagno o nel pulirsi o nel rivestirsi o nell'uso del vaso da notte o della comoda
- 0 3. Non si reca in bagno per l'evacuazione. —

D) SPOSTARSI

- 1 1. Si sposta dentro e fuori dal letto ed in poltrona senza assistenza (eventualmente con canadesi o deambulatore).
- 0 2. Compie questi trasferimenti se aiutato.
- 0 3. Allettato, non esce dal letto. —

E) CONTINENZA DI FECI E URINE

- 1 1. Controlla completamente feci e urine.

- 0 2. "Incidenti" occasionali.
- 0 3. Necessita di supervisione per il controllo di feci e urine, usa il catetere, e' incontinente. —

F) ALIMENTAZIONE

- 1 1. Senza assistenza.
- 1 2. Assistenza solo per tagliare la carne o imburrare il pane.
- 0 3. Richiede assistenza per portare il cibo alla bocca o viene nutrito parzialmente o completamente per via parenterale. —

PUNTEGGIO TOTALE —

TABELLA 3

VALUTAZIONE FUNZIONALE

AUTONOMIA NELLE ATTIVITA' STRUMENTALI DELLA VITA QUOTIDIANA (IADL)

PUNTEGGIO

A) ABITILITA' AD USARE IL TELEFONO

- 1 1. Usa il telefono di propria iniziativa: cerca il numero telefonico e lo compone.
- 1 2. Compone solo pochi numeri ben conosciuti.
- 1 3. Risponde al telefono, ma non compone i numeri.
- 0 4. E' incapace di usare il telefono. —

B) FARE LA SPESA

- 1 1. Si prende cura della spesa e la fa in maniera autonoma
- 0 2. E' capace di effettuare solo piccoli acquisti.
- 0 3. Ha bisogno di essere accompagnato per qualunque tipo di acquisto.
- 0 4. E' completamente incapace di fare la spesa. —

C) PREPARARE I PASTI

- 1 1. Pianifica i pasti, li prepara adeguatamente e li serve in maniera autonoma.
- 0 2. Prepara i pasti solo se gli si forniscono tutti gli ingredienti.

- 0 3. E' in grado solo di riscaldare cibi gia' pronti,  
oppure prepara i cibi in maniera non costante tanto da  
non riuscire a mantenere un'alimentazione adeguata.
- 0 4. Ha bisogno di cibi gia' preparati e di essere servito. —

D) CURA DELLA CASA

- 1 1. Riesce ad occuparsi della casa autonomamente o con  
occasionale aiuto per i lavori pesanti.
- 1 2. Riesce ad effettuare i lavori domestici leggeri come  
lavare i piatti, rifare il letto, ecc.
- 1 3. Riesce ad effettuare lavori domestici leggeri, ma non  
e' capace di mantenere un livello adeguato di pulizia.
- 0 4. Ha bisogno di aiuto per tutte le pulizie della casa.
- 0 5. E' completamente disinteressato a qualsiasi faccenda  
domestica. —

E) FARE IL BUCATO

- 1 1. Lava tutta la propria biancheria.
- 1 2. Lava solo i piccoli indumenti.
- 0 3. Tutto il bucato deve essere fatto da altri. —

F) SPOSTAMENTI FUORI CASA

- 1 1. Viaggia autonomamente servendosi dei mezzi pubblici o  
della propria automobile.
- 1 2. Fa uso di taxi, ma non e' capace di usare mezzi  
pubblici.
- 1 3. Viaggia su mezzi pubblici solo se assistito o  
accompagnato.
- 0 4. Viaggia in macchina o in taxi quando e' assistito o  
accompagnato da altri.
- 0 5. Non puo' viaggiare affatto.

G) ASSUNZIONE DEI PROPRI FARMACI

- 1 1. E' capace di assumere correttamente le medicine.
- 0 2. E' capace di assumere le medicine solo se in  
precedenza gia' preparate e separate.
- 0 3. E' incapace di assumere da solo le medicine. —

H) USO DEL PROPRIO DENARO

- 1 1. Provvede in modo autonomo alle proprie finanze (conti,

- fare assegni, pagare l'affitto e altre spese, andare in banca), controlla le proprie entrate.
- 1 2. Provvede alle spese ed ai conti quotidiani, ma ha bisogno di aiuto per le operazioni maggiori (andare in banca, fare assegni, fare grosse spese ecc.).
- 0 3. E' incapace di maneggiare il denaro in modo proprio.
- 

PUNTEGGIO TOTALE

TABELLA 4

MONITORAGGIO DEI PIANI DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER

\* VISITA INIZIALE PRESSO IL MMG

FARMACI EROGATI PRESSO LE  
UNITA' VALUTATIVE

I FASE

- 0 \* PRIMA VISITA PRESSO L'UNITA' VALUTATIVA  
1 \* AGGIUSTAMENTO TERAPIA  
3 \* VALUTAZIONE E CONFERMA PIANO TERAPEUTICO

FARMACI EROGATI TRAMITE LA PRESCRIZIONE  
DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

II FASE

- 9 \* VALUTAZIONE  
15 \* VALUTAZIONE

(MESI) T

ALLEGATO 1

PROPOSTA DI PERCORSO DIAGNOSTICO STRUTTURATO

Tale proposta nasce dalla sintesi dei seguenti documenti:  
Societa' Italiana di Neuroscienze. Malattia di Alzheimer-Documento di consenso. Il Pensiero Scientifico Editore, 1999.  
Societa' Italiana di Neurologia. Linee guida sulla diagnosi di demenza e malattia di Alzheimer

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed (DSM-IV), Washington DC: APA, 1994.

## PREMESSA

Allo stato attuale delle conoscenze la diagnosi di demenza di Alzheimer si basa soprattutto su criteri clinici (es. NINCDS-ADRDA, DSM IV, ICD-10) che pur presentando un certo margine di errore rispetto al riscontro anatomo-patologico, garantiscono una buona accuratezza diagnostica.

La malattia e' caratterizzata da una progressiva perdita delle funzioni cognitive, con un costante coinvolgimento della memoria, di entita' tale da interferire con le usuali attivita' sociali e lavorative del paziente.

## SOSPETTO DI DEMENZA

Questa fase riguarda principalmente il Medico di Medicina Generale (MMG) che durante un colloquio per un normale controllo clinico o su indicazione dei familiari del paziente, spesso i primi a notare un comportamento "strano", puo' porre il sospetto di demenza. L'MMG puo' essere aiutato, nel formulare il sospetto di demenza, dalla somministrazione di un semplice test di valutazione delle funzioni mentali quale il Mini Mental State Examination (MMSE).

## VALUTAZIONE DEL TIPO E DELLA GRAVITA' DELLA DEMENZA

Viene effettuata dall'Unita' Valutativa utilizzando uno specifico percorso diagnostico strutturato che prevede:

- \* scheda anagrafica che definisca anche la condizione sociale del soggetto quali la convivenza in famiglia, lo stato civile, etc., fattori questi che, soprattutto nell'anziano, hanno una grande influenza sull'espressione della malattia;
- \* anamnesi familiare che sottolinei soprattutto la presenza di patologie neurologiche e psichiatriche;
- \* anamnesi fisiologica, dove riportare i fattori che potrebbero avere un ruolo nell'espressione della demenza quali: livello di

istruzione, eta' della menopausa, consumo di alcool, etc.;

\* anamnesi farmacologica dove indicare in dettaglio tipo e quantita' di farmaci in uso o recentemente utilizzati che possano aver influito sullo stato delle funzioni cognitive del soggetto;

\* anamnesi patologica, sia remota che prossima, che permette di evidenziare l'eventuale presenza di comorbidita', di patologie gravi/scompenstate che possano peggiorare il quadro cognitivo (insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco, diabete, crisi ipertensive, etc.);

\* esame obiettivo generale che dovra' essere particolarmente accurato e focalizzato a definire la presenza di patologie organiche che possano complicare il quadro dementigeno ed il cui riconoscimento e trattamento rappresentano un momento terapeutico fondamentale della demenza. Anche la valutazione dello stato funzionale non puo' prescindere dal riconoscimento di tutte quelle condizioni patologiche che, sommandosi alla demenza, riducono il livello di autosufficienza del paziente;

\* esame obiettivo neurologico che prenda in considerazione anche segni e sintomi che possano indirizzare verso deficit focali (sospetta vascolarita'), nonche' segni di liberazione (grasping, etc.) arricchito di strumenti e scale utili per la diagnosi differenziale fra le diverse forme (es. l'Ischemic Score di Hachinski, per la diagnosi differenziale fra le demenze degenerative e quelle vascolari) (Tab. A1);

\* valutazione psicometrica e comportamentale, basata sull'uso di test che esplorano varie aree cognitive (memoria, orientamento temporo-spaziale, linguaggio, prassia, ideazione e giudizio, etc.), nonche' lo stato affettivo (ansia, depressione) e la presenza di disturbi comportamentali e psichici (allucinazioni, deliri, etc.); la valutazione neuropsicologica, oltre ad essere fondamentale nella diagnostica fra le varie forme di demenza, permette il rilevamento di condizioni caratterizzate da deficit cognitivi molti lievi, quali il "mild cognitive impairment" che potrebbero esprimere quadri benigni a scarsa evolutivita' o il prodotto di una vera e propria demenza;

\* esami ematologici ed ematochimici di routine che comprendano anche VES, dosaggio sierico di vitamina B12 e folati, sierologia per la lue, TSH, esame urine;

\* Rx torace, ECG;

\* esami di neuroimaging (TC/RMN).

Questo percorso diagnostico, nel sospetto di specifici quadri di demenza di meno frequente riscontro, puo' essere integrato da ulteriori indagini quali:

\* studi di flusso e metabolismo cerebrale

\* esame del liquor cerebrospinale

- \* studio della dinamica liquorale
- \* EEG e PE
- \* ricerca delle proteine prioniche
- \* sierologia per HIV

La diagnosi differenziale verra' posta in particolare verso le seguenti forme di demenza:

#### DEMENZE VASCOLARI

Caratterizzate da: presenza di fattori di rischio, neuroimaging positivo per lesioni vascolari, andamento clinico correlabile ad una malattia cerebrovascolare (tipo di esordio, fluttuazioni, deterioramento a scalini).

#### DEMENZE DEGENERATIVE PRIMARIE

Nell'ambito delle demenze degenerative primarie bisogna differenziare la malattia di Alzheimer dalle altre patologie neurologiche con demenza quali la malattia di Parkinson, la paralisi sopranucleare progressiva e la degenerazione cortico-basale, la malattia a corpi di Lewy diffusi, la corea di Huntington, le malattie da prioni, le demenze frontotemporali inclusa la malattia di Pick.

Questo compito e' di pertinenza dell'Unita' valutativa che adottera' i criteri clinici consigliati per le varie forme.

#### FORME POTENZIALMENTE TRATTABILI E REVERSIBILI DA INDIVIDUARE PRECOCEMENTE E INDIRIZZARE A UNA TERAPIA SPECIFICA

- \* Infezioni del SNC, caratterizzate da rapida insorgenza e progressione del disturbo cognitivo, con immunodeficienza, febbre, segni meningei e neurologici focali, per le quali effettuare esame del liquor e immediata terapia antinfettiva.
- \* Disfunzioni della tiroide, paratiroide e ipofisi, malattia di Cushing e di Addison possono dare quadri di deficit cognitivo reversibile con la correzione della patologia di base.
- \* Patologie polmonari croniche, scompenso cardiaco, insufficienza epatica, renale, diabete possono dare una diminuzione del livello di ossigenazione cerebrale e/o un danno vascolare con deficit cognitivo.
- \* Carenza di vitamina B12, acido folico e tiamina possono provocare un decadimento cognitivo progressivo reversibile con la risoluzione dello stato carenziale.
- \* Depressione, con il quadro della pseudodemenza depressiva,

frequente nella popolazione anziana e suscettibile di miglioramento con adeguata terapia antidepressiva.

\* Idrocefalo normoteso, caratterizzato dalla triade demenza-aprassia della marcia-incontinenza urinaria, con quadro di neuroimaging tipico, puo' essere risolto brillantemente, se diagnosticato precocemente, con intervento di derivazione.

\* Cause occupanti spazio, per esempio meningiomi ed ematomi subdurali, reversibili con terapia chirurgica.

\* Da farmaci: alfametildopa, aloperidolo, clonidina, barbiturici, litio, anticolinergici, altro.

TABELLA A1

HACHINSKI ISCHEMIC SCORE

Inizio acuto	(2)
Deterioramento a scalini	(1)
Fluttuazione dei sintomi	(2)
Confusione notturna	(1)
Conservazione relativa della personalita'	(1)
Depressione	(1)
Disturbi somatici (segni e sintomi neurologici non focali)	(1)
Labilita' emotiva (riso e pianto spastico)	(1)
Ipertensione	(1)
Pregresso ictus cerebrale	(2)
Sintomi focali lateralizzati	(2)
Segni di aterosclerosi in altri distretti (es; IMA o AOAI)	(2)

TOTALE

PUNTEGGIO:

minore/uguale	=	demenza degenerativa
5-6	=	area di transizione
maggiore/uguale 7	=	demenza vascolare

REFERENZA BIBLIOGRAFICA:

Hachinski V.C., Iliff L., Duboulay G.H., McAllister V., Marshall J., Ross Russel R.W., Symon L.: Cerebral blood flow in dementia. Arch Meurol 32: 632-637, 1975.

MONITORAGGIO DEI PIANI DI TRATTAMENTO  
FARMACOLOGICO PER LA MALATTIA DI  
ALZHEIMER

Istituto Superiore Di Sanita'

Ministero Della sanita'

SCHEMA DI INIZIO TRATTAMENTO

DATI GENERALI

Regione \_\_\_\_\_

Unita' valutativa \_\_\_\_\_

Cognome e nome \_\_\_\_\_ Codice regionale \_\_\_\_\_

Comune di residenza \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_\_\_\_ Sesso M F

ASL di residenza \_\_\_\_\_

Medico curante \_\_\_\_\_ Telefono \_\_\_\_\_

DIAGNOSI

\_\_\_ Probabile demenza di Alzheimer secondo i criteri NINCDS-ADRDA  
Prima diagnosi \_\_\_\_\_  
data

MMSE \_\_\_\_\_ MMSE corretto \_\_\_\_\_ IADL \_\_\_\_\_ ADL \_\_\_\_\_

PRESENZA DI MALATTIE CONCOMITANTI CHE RICHIEDONO  
PARTICOLARI CAUTELE D'USO

___ Diabete	___ Asma	___ Insufficienza epatica
___ Ipertensione	___ Broncopneumopatia ostruttiva	___ Ulcera gastroduodenale
___ Disturbi del ritmo cardiaco	___ Insufficienza renale	___ Disturbi SNC

PRECEDENTI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

___ DONEPEZIL	___ ANTICOLINERGICI	___ ANTIPSICOTICI
___ RIVASTIGMINA	___ ANTICONVULSIVANTI	___ ALTRI FARMACI SNC
	___ ANTIDEPRESSIVI	

PIANO TERAPEUTICO ASSEGNATO

	DOSI/die	Durata (settimane)
___ DONEPEZIL	----- mg	4
___ RIVASTIGMINA	----- mg	4
___ Altri farmaci SNC		
-----	----- mg	-----
-----	----- mg	-----
-----	----- mg	-----

Medico prescrittore \_\_\_\_\_ Data della visita \_\_\_\_\_

All. 3

MONITORAGGIO DEI PIANI DI TRATTAMENTO  
FARMACOLOGICO PER LA MALATTIA DI  
ALZHEIMER

Istituto Superiore di Sanita'

Ministero della sanita'

VISITE SUCCESSIVE

Regione \_\_\_\_\_

Unita' valutativa \_\_\_\_\_

Cognome e nome \_\_\_\_\_ Codice regionale \_\_\_\_\_

Comune di residenza \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_\_\_\_ Sesso M F

ASL di residenza \_\_\_\_\_

Medico curante \_\_\_\_\_ Telefono \_\_\_\_\_

VALUTAZIONE

Data \_\_\_\_\_ MMSE \_\_\_\_\_ MMSE corretto \_\_\_\_\_ ADL \_\_\_\_\_ ADL \_\_\_\_\_

DATI SULLA COMPLIANCE E SULLA TOLLERABILITA'

Assunzione della terapia dal \_\_\_\_\_ al \_\_\_\_\_

in caso di compliance parziale compilare il seguente prospetto:

	Sosp.	Ridotto	Dose	Motivo
DONEPEZIL	___	___	.....	_____
RIVASTIGMINA	___	___	.....	_____

nessun evento avverso rilevato \_\_\_

EVENTI AVVERSI POSSIBILMENTE CORRELATI AL TRATTAMENTO

Evento	Evento
-----	-----
-----	-----
-----	-----

MODIFICHE ALLA TERAPIA

Vengono apportate modifiche al piano terapeutico? \_\_\_ Si \_\_\_ No

Se si': \_\_\_ Donezepil mg/die \_\_\_\_\_ \_\_\_ Rivastigmina mg/die \_\_\_\_\_

Durata (settimane) \_\_\_\_\_ Durata (settimane) \_\_\_\_\_

EVENTUALE FINE TERAPIA

Motivo \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

Medico prescrittore \_\_\_\_\_ Data della visita \_\_\_\_\_

Istituto Superiore di Sanita'

Ministero della Sanita'

MONITORAGGIO DEI PIANI DI TRATTAMENTO  
FARMACOLOGICO PER LA MALATTIA DI

ALZHEIMER

SCHEDA PER LA SEGNALAZIONE DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO

Regione \_\_\_\_\_ ASL \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_ Fax \_\_\_\_\_

Persona di contatto \_\_\_\_\_  
Nome e cognome

Periodo di osservazione dal \_\_\_\_\_ al \_\_\_\_\_

Numero di nuovi pazienti ammessi al trattamento \_\_\_\_\_

Numero di pazienti che hanno interrotto il trattamento \_\_\_\_\_

Al \_\_\_\_\_ risultano in trattamento \_\_\_\_\_ pazienti  
data numero

Firma \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Da inviare quadrimestralmente al Ministero della sanita' -  
Dipartimento per la Valutazione dei medicinali e la  
Farmacovigilanza - Fax 06/59943456



**Tutti i Diritti Riservati**