

Trattamento nei pazienti con diagnosi accertata di sclerosi multipla recidivante o di forme progressive di malattia

Mirko Piola

U.O. di Neurologia ASST-Valleolona, Ospedale di Saronno (VA)

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria demielinizante del sistema nervoso centrale caratterizzata da infiammazione, demielinizzazione e neurodegenerazione. La SM abitualmente esordisce tra i 20 e i 40 anni, colpisce due volte più il sesso femminile e costituisce la prima causa di disabilità neurologica non traumatica nella popolazione giovanile⁽¹⁾.

L'incidenza della SM varia tra le diverse aree con un massimo di 8-10 casi per 100-000 abitanti nelle aree a maggiore diffusione^(2,3). Le stime attuali suggeriscono una prevalenza di circa 700.000 persone in Europa e 2,5 milioni di persone nel mondo⁽⁴⁾. L'esordio giovanile e la disabilità che spesso si sviluppa nel corso della patologia si traducono in elevati costi diretti e indiretti, rendendo la scelta terapeutica un momento chiave per il paziente, il caregiver e i potenziali costi sociali conseguenti da un ritardato o inadeguato accesso alle terapie^(5,6).

La maggior parte dei pazienti (85-90%) esordisce con un decorso recidivante-remittente caratterizzato da ricadute e remissioni dei sintomi

neurologici associate con aree di infiammazione agli esami radiologici (RMN encefalo e midollo) e, nel corso di due decenni, più della metà dei pazienti non trattati evolve ad un decorso progressivamente ingravescente in maniera indipendente dagli attacchi infiammatori acuti^(7,8).

Le forme progressive possono presentarsi all'esordio in circa il 10% dei pazienti (forme primariamente progressive di SM) oppure nel corso degli anni dopo una fase recidivante-remittente (forme secondariamente progressive di SM)^(9,10).

Attualmente non esiste una terapia causale di malattia per la SM, e gli obiettivi delle terapie attuali sono quelli di ridurre la frequenza delle ricadute e il rischio potenziale di disabilità. Negli ultimi 35 anni la forma recidivante-remittente di SM è passata da essere una condizione neurologica a gestione sintomatica ad una patologia con un ricco armamentario terapeutico. Questo cambiamento terapeutico è diverso da quello di qualsiasi altra patologia neurologica⁽¹¹⁾. Gli attuali trattamenti disponibili presentano una eterogeneità di meccanismi d'azione (anche se alcuni re-

stano non completamente chiariti) e variano in termini di efficacia, via di somministrazione, profilo di sicurezza e tollerabilità.

L'approccio e l'accesso alla terapia possono variare considerevolmente, ma esiste un crescente consenso a favore dell'intervento precoce⁽¹²⁾, facilitato dalla revisione dei criteri diagnostici che consentono una diagnosi più precoce ed accurata⁽¹³⁾. Termini come terapia di prima linea e di seconda linea, protocollo di induzione o *escalation therapy* sono usati sempre più frequentemente, e anche gli obiettivi della terapia immunomodulante si sono progressivamente modificati con il goal terapeutico di *No Evidence of Disease Activity* (NEDA) ovvero completa assenza di attività clinico-radiologica (Fig. 1)⁽¹⁴⁾.

L'attuale varietà delle terapie immunomodulanti ha permesso di sviluppare il concetto di terapia personalizzata⁽¹⁵⁾ e rappresenta una sfida per il percorso decisionale da parte del medico e del paziente.

Se, da un lato, la molteplicità delle terapie, con diversi profili di efficacia, sicurezza e tollerabilità rappresen-

ta una risorsa per modulare il trattamento in relazione all'evoluzione clinico-radiologica della patologia, dall'altro occorre sottolineare che la sclerosi multipla è una malattia con uno spettro clinico estremamente eterogeneo e non esistono strumenti certi, soprattutto al momento della prima diagnosi, per identificare il decorso in termini di ricadute e disabilità nel singolo paziente. In questo scenario il neurologo rischia, talvolta, di avere un'ampia disponibilità di farmaci, ma di non sapere con certezza quale sia la terapia più efficace e i tempi corretti per iniziare o modificare il trattamento. Le recenti linee guida sviluppate dall'*European*

Committee for Treatment and Research in MS (ECTRIMS) e dall'*European Academy of Neurology (EAN)* rappresentano il primo tentativo di produrre un documento di supporto nel percorso decisionale circa l'utilizzo delle terapie modificanti il decorso della malattia (DMTs) nella sclerosi multipla^(16,17). Nel documento non vengono considerati i casi pediatrici di SM. Le linee guida europee sono basate sul sistema *GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)*⁽¹⁸⁾.

Sono stati formulati dei quesiti clinici relativi agli interventi terapeutici attualmente disponibili e relativa-

mente alla gestione clinica del paziente. I quesiti sono stati sviluppati secondo il *format Patients-Intervention-Comparator-Outcome (PICO)* e per ogni quesito è stata proposta una lista di *outcomes*. Gli *outcomes* sono stati stratificati in ordine di importanza in una scala con punteggi da 1 a 9. Venivano quindi classificati *outcomes* di bassa importanza (punteggio 1-3), importanti ma non critici nel percorso decisionale (punteggio 4-6), e *outcomes* importanti dal punto di vista decisionale (punteggio 7-9). Solo gli *outcomes* classificati come importanti o critici nel percorso decisionale sono stati analizzati.

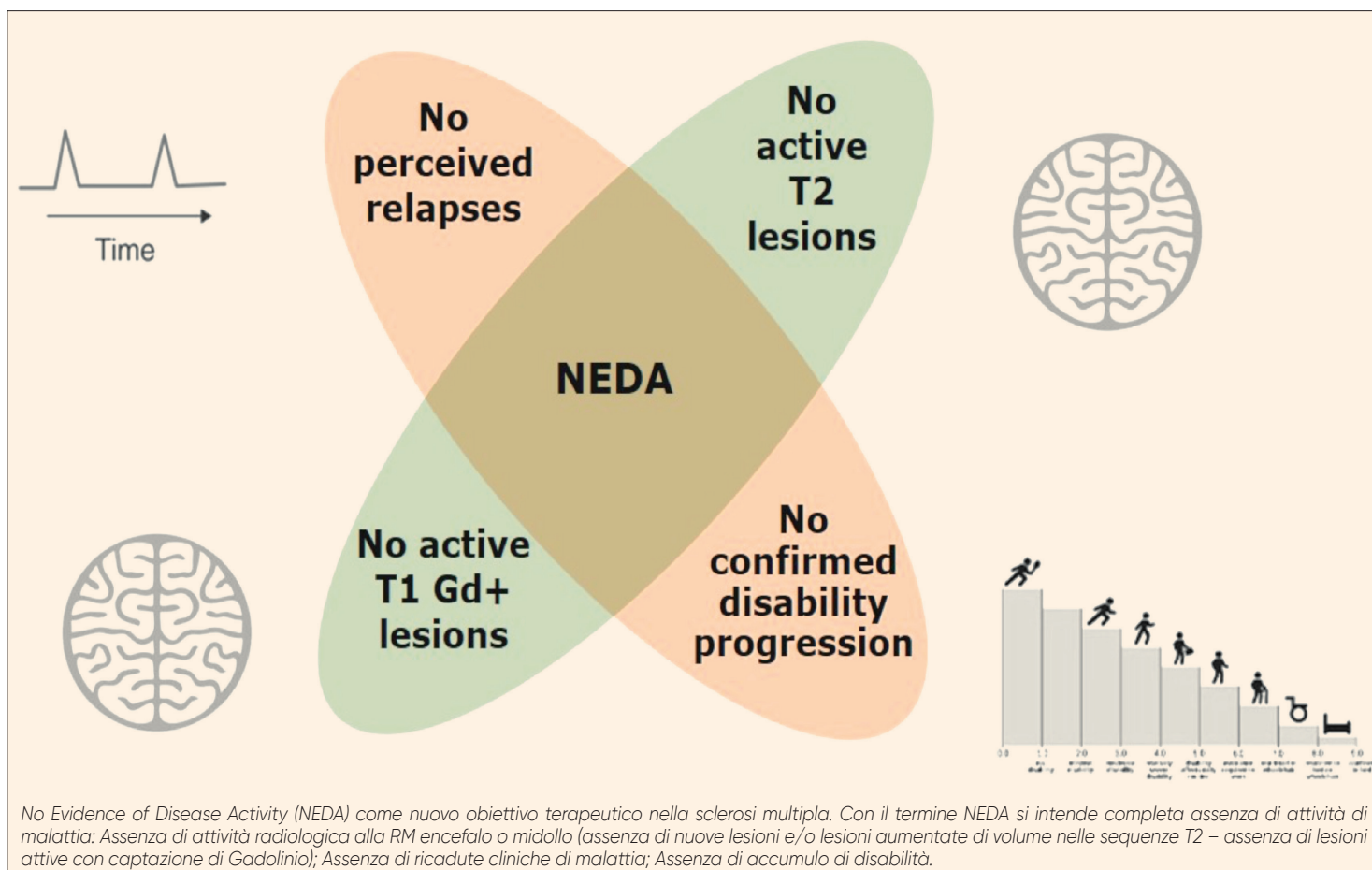


Figura 1. No Evidenze of Disease Activity (NEDA): assenza di attività clinico-radiologica come nuovo obiettivo della terapia per la Sclerosi Multipla.

Dopo la definizione dei quesiti clinici e degli *outcomes* rilevanti è stata effettuata una ricerca delle evidenze scientifiche presenti in letteratura. La qualità delle evidenze cliniche è stata suddivisa in 4 categorie (alta, moderata, bassa, molto bassa) in relazione al tipo di studio clinico e al rischio di *bias*. Gli studi clinici randomizzati controllati partono da una qualità elevata, mentre gli studi osservazionali da una qualità più bassa. La qualità elevata delle evidenze implica che sicuramente l'effetto reale è vicino a quello espresso dalla stima dell'effetto; scendendo con la qualità l'effetto reale potrebbe essere sostanzialmente diverso dalla stima. Vengono quindi formulate delle raccomandazioni con un livello di forza variabile (da forte a debole) in relazione alla qualità delle evidenze e al profilo rischio-beneficio. In caso di raccomandazione forte il gruppo ritiene che gli effetti desiderabili dell'aderenza a una raccomandazione siano nettamente superiori agli effetti indesiderabili. In caso di assenza di evidenze sufficienti in letteratura, il consenso tra gli esperti è stato raggiunto utilizzando *the modified nominal group technique*.

Nelle linee guida sono state formulate 10 domande e 21 raccomandazioni. Occorre sottolineare che delle 21 raccomandazioni formulate dalle linee guida europee, solo 3 sono classificate come forti, mentre 9 presentano un grado debole di evidenza e 9 sono basate su una dichiarazione di consenso di esperti. Questo porta a concludere che le indicazioni pre-

sentano un livello di evidenza che raramente si dimostra robusto come si potrebbe sperare.

Appare quindi evidente che, malgrado le linee guida costituiscano un valido aiuto per il clinico, non possono sostituire una valutazione estensiva clinico-strumentale e che il paziente rimane sempre il fulcro della decisione terapeutica.

La storia della terapia immunomodulante inizia nel 1993, quando l'interferone ottenne indicazione come terapia specifica per la SM. Da allora numerosi farmaci sono stati approvati e, nel corso degli anni, i *trials* clinici hanno dimostrato l'efficacia di nuove molecole. Considerando la data della stesura delle linee guida, risultano disponibili 11 molecole, sia orali che iniettive, approvate dall'*European Medicine Agency* (EMA) per il trattamento delle forme attive di malattia.

Le terapie oggi approvate si distinguono, in funzione del livello di efficacia e profilo di sicurezza, in terapie di I linea (interferoni-beta 1a e 1b, glatiramer acetato, teriflunomide, dimetilfumarato), e terapie di II linea (fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina). Il progressivo complicarsi dello scenario terapeutico ha aperto la strada ad una terapia individualizzata, dove vengano opportunamente pesati efficacia del farmaco, potenziali effetti collaterali, tollerabilità, modalità di infusione, co-patologie e *compliance* del paziente rispetto all'assunzione del trattamento del farmaco e al monitoraggio.

Tuttavia i diversi meccanismi d'azione, i profili di rischio e le modalità di monitoraggio variabile rendono la medicina centrata sul paziente un compito difficile per il clinico^(19,20). Occorre inoltre evidenziare come sia ancora controversa l'efficacia relativa dei diversi farmaci in quanto scarseggiano studi di confronto diretti. Lo scenario appare ulteriormente complicato dal fatto che, nonostante l'identificazione di numerosi fattori prognostici, non esiste una definizione condivisa di pazienti "ad alto rischio" o "a basso rischio" che consenta di stratificare l'uso delle diverse DMTs⁽²¹⁻²³⁾.

Alla luce delle difficoltà sopraesposte, il gruppo di esperti ha tentato di fare chiarezza rispondendo a 3 quesiti specifici sui possibili interventi terapeutici:

- 1) Nei pazienti con sindrome clinicamente isolata (CIS), indipendentemente dal fatto che rispettino o meno i criteri diagnostici per la SM, qual è il beneficio di intraprendere una terapia precoce rispetto a non trattare?
- 2) Nei pazienti con forma recidivante-remittente di SM (SM-RR) e forma secondariamente-progressiva (SM-SP), qual è il beneficio di trattare con una DMT rispetto ad un'altra o rispetto a non somministrare alcuna terapia?
- 3) Nei pazienti con forma primariamente progressiva di SM (SM-PP), qual è il beneficio di trattare con una DMT rispetto a non trattare?

Di seguito l'analisi delle evidenze scientifiche:

- In merito al trattamento nei pazienti con CIS, argomento del primo quesito, vengono considerate le evidenze della letteratura derivate da 3 studi per interferone⁽²⁴⁻²⁶⁾, 1 studio per glatiramer acetato⁽²⁷⁾ e 1 studio per teriflunomide⁽²⁸⁾, tutti controllati con placebo. In tutti gli studi risulta un maggiore tempo per la conversione a SM clinicamente definita e una riduzione del numero di lesioni nuove o estese in T2 e delle lesioni captanti gadolino alla risonanza magnetica nel gruppo in trattamento attivo.
- In merito all'utilità delle DMTs rispetto a placebo e/o rispetto ad un'altra DMT nei pazienti con SM-RR, sono stati valutati complessivamente 28 studi randomizzati controllati: 16 *trials* controllati con placebo suddivisi per interferone, glatiramer acetato, teriflunomide, dimetilfumarato, fingolimod, natalizumab, cladribina e declizumab e 12 studi *head-to-head* con comparatore attivo. Le evidenze suggeriscono che tutte le DMTs valutate determinano, rispetto al placebo, una riduzione della frequenza di ricadute e una riduzione del carico lesionale alla risonanza magnetica espressa come numero di nuove lesioni o lesioni aumentate di volume in T2 e nuove lesioni captanti gadolinio. Gli studi di confronto evidenziano una sostanziale sovrapponibilità tra glatiramer acetato e interferone, ma una minore attività di malattia clinico-radiologica per i pazienti trattati con fingolimod, alemtuzumab e ocrelizumab rispetto ad interferone.

Relativamente ai pazienti con SM-RR, le linee guida ECTRIMS/EAN raccomandano fortemente l'introduzione di un trattamento che sia in grado di modulare l'attività immunologica del paziente, riducendo il rischio di nuove *relapse* cliniche e di un aumento del carico lesionale. A tal proposito le nuove linee guida sottolineano come la scelta terapeutica debba essere effettuata sulla base di diversi fattori, i quali includono le caratteristiche del paziente e le sue comorbidità, l'aggressività della malattia, il profilo di sicurezza del farmaco e l'adeguatezza del Centro nel monitoraggio della terapia stessa. In questo senso, le linee guida ECTRIMS/EAN lasciano la scelta al binomio medico-paziente, evidenziando quali siano i fattori da prendere in considerazione, ma senza stabilire degli schemi troppo stretti, che potrebbero costituire un ostacolo alla personalizzazione del trattamento. Più complessa è la questione terapeutica dei pazienti con forma secondariamente progressiva (SM-SP). I *trials* condotti sono complessivamente 5, di cui 4 riguardanti interferone⁽²⁹⁻³²⁾ controllati con placebo e 1 riguardante mitoxantrone⁽³³⁾ controllato con placebo. I dati risultanti per interferone sono controversi e hanno evidenziato un effetto modesto sulla disabilità sostenuta a 3 mesi, ma non confermata a 6 mesi; i dati sembrano lievemente più robusti nello studio eseguito con mitoxantrone senza tuttavia essere conclusivi. Ad oggi, le linee guida

ECTRIMS/EAN suggeriscono (non raccomandano, perché le evidenze di efficacia sono deboli) che la scelta terapeutica, sempre condivisa tra medico e paziente, si concentri per lo più sull'utilizzo di interferoni beta-1a o -1b o di mitoxantrone.

- Infine, relativamente ai pazienti con SM primariamente progressiva (SM-PP), in cui la componente neurodegenerativa è prevalente, le evidenze scientifiche riguardano 5 studi tutti *vs* placebo: 2 studi riguardanti interferone, 1 studio glatiramer acetato, 1 fingolimod e 1 studio ocrelizumab.

I *trials* clinici finora condotti hanno dimostrato una scarsa efficacia dei diversi principi farmacologici ad eccezione di ocrelizumab, che evidenzia un maggior tempo per la progressione di disabilità e nel carico lesionale T2 e relativamente al volume cerebrale. Si tratta di un anticorpo monoclonale anti-CD20 che, agendo sulle cellule B, sembrerebbe essere in grado di rallentare il processo di neurodegenerazione.

In attesa dell'approvazione dell'AI-FA, le linee guida ECTRIMS/EAN suggeriscono di considerare questa molecola per il trattamento delle forme SM-PP.

Considerati i quesiti e le evidenze in letteratura per il trattamento di pazienti con diagnosi accertata di sclerosi multipla recidivante o di forme progressive di malattia, vengono formulate le seguenti raccomandazioni:

1. L'intero spettro di farmaci delle DMTs dovrebbe essere prescritto solo nei Centri dotati di in-

- infrastrutture idonee per garantire un adeguato monitoraggio dei pazienti, una valutazione completa, la rilevazione degli effetti collaterali e la capacità di intervenire correttamente (*Dichiarazione di consenso*).
- Somministrare interferone o glatiramer acetato ai pazienti con CIS e reperti anomali alla risonanza magnetica (RM) con lesioni che suggeriscono una SM, ma che non soddisfano i criteri completi per SM (*Forte*).
 - Somministrare un trattamento precoce con DMTs in pazienti con SM recidivante-remittente (SM-RR) attiva, definita da ricadute cliniche e/o attività RM (lesioni attive: lesioni che assumono il mezzo di contrasto oppure lesioni in T2 nuove o manifestamente ingrandite valutate almeno una volta l'anno) (*Forte*).
 - Nella SM-RR attiva scegliere tra l'ampia gamma di farmaci disponibili (interferone beta-1b, interferone beta-1a, sc o im, interferone pegilato beta-1a, glatiramer acetato, teriflunomide, dimetilfumarato, cladribina, fingolimod, natalizumab, ocrelizumab e alentuzumab), da quello più modestamente efficace a quello più altamente efficace in dipendenza di: caratteristiche del paziente e comorbidità, gravità-attività della malattia, profilo di sicurezza del farmaco, accessibilità al farmaco (*Dichiarazione di consenso*).
 - Considerare il trattamento con interferone beta-1a (sc) o 1b nei pazienti con SM secondariamente progressiva (SM-SP) tenendo conto, nel *counselling* con il paziente, dell'incerta efficacia, così come del profilo di sicurezza e di tollerabilità (*Debole*).
 - Considerare il trattamento con mitoxantrone nei pazienti con SM-SP attiva, tenendo conto dell'efficacia e, in particolare, del profilo di sicurezza e tollerabilità di questo agente (*Debole*).
 - Considerare ocrelizumab o cladribina per i pazienti con forme attive di SM-SP (*Debole*).
 - Considerare ocrelizumab per i pazienti con SM primaria progressiva (*In attesa di approvazione europea*).
 - Consultare sempre il riassunto delle caratteristiche del prodotto per i dosaggi, le avvertenze speciali e le precauzioni d'uso, le controindicazioni e il monitoraggio degli effetti collaterali e dei danni potenziali (*Dichiarazione di consenso*).
 - Considerare la combinazione di misure cliniche e di RM per valutare l'evoluzione della malattia nei pazienti trattati (*Debole*).
 - Durante il monitoraggio della risposta al trattamento nei pazienti in terapia con DMTs, eseguire la RM cerebrale di riferimento standardizzato entro 6 mesi dall'inizio della terapia e confrontare i risultati con quelli di ulteriori RM cerebrali, tipicamente eseguite 12 mesi dopo l'inizio del trattamento. Regolare l'intervallo tra le RM, tenendo conto del meccanismo e della velocità d'azione del farmaco e dell'attività di malattia, includendo le misure cliniche e di RM (*Dichiarazione di consenso*).
 - Durante il monitoraggio della risposta al trattamento nei pazienti trattati con DMTs, la misurazione di lesioni T2 nuove o inequivocabilmente ampliate è il metodo preferito alla RM, integrato dal rilevamento di lesioni captanti gadolinio, per controllare la risposta al trattamento. La valutazione di questi parametri richiede scansioni RM standardizzate di alta qualità e un'interpretazione da parte di refertatori altamente qualificati con esperienza nella SM (*Dichiarazione di consenso*).
 - Durante il monitoraggio della sicurezza del trattamento nei pazienti trattati con DMTs, eseguire ogni anno la RM standard di riferimento in pazienti a basso rischio per leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e, più frequentemente (da 3 a 6 mesi), in pazienti ad alto rischio per PML (positività al virus JC, durata del trattamento con natalizumab superiore a 18 mesi) e nei pazienti ad alto rischio per PML che cambiano i farmaci nel momento in cui il trattamento in corso viene interrotto ed è avviato il nuovo trattamento (*Dichiarazione di consenso*).

Bibliografia

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *N Eng J Med.* 2000; 343(13):938-52.
2. Kingwell E, Zhu F, Marrie RA, et al. High incidence and increasing prevalence of multiple sclerosis in British Columbia, Canada: findings from over two decades (1991-2010). *J Neurol.* 2015;262(10):2352-63.
3. Grytten N, Aarset JH, Lunde MH, Myhr KM. A 60-year follow up of incidence and prevalence of multiple sclerosis in Hordaland Country, Western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87(1):100-5.
4. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014;83(11):1022-4.
5. Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al. New insight into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler.* 2017;23(8):1123-1136.
6. Stawowczyk E, Malinowski KP, Kawalec P, Močko P. The indirect costs of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15(5):759-86.
7. Confavreux C and Vukusik S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 2006;129(Pt 3):606-16.
8. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain.* 1989;112(Pt 1):133-46.
9. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2007;6(10):903-12.
10. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, et al. Primary-progressive multiple sclerosis. *Brain.* 1997;120(Pt 6):1085-96.
11. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J. Multiple Sclerosis. *Lancet.* 2018;391(10130):1622-1636.
12. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016; 9(Suppl 1):S5-S48.
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revision of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17 (2):162-173.
14. Miller AE. Multiple sclerosis should be treated using a step-down therapy rather than a step-up strategy-Commentary. *Mult Scler.* 2016;22(11):1402-1404.
15. Gafson A, Craner MJ, Matthews PM. Personalized medicine for multiple sclerosis care. *Mult Scler.* 2017;23(3):362-369.
16. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(2):96-120.
17. Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018;25(2):215-237.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G. GRADE guidelines:4. Rating the quality of evidence-study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):407-15.
19. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, et al. Disease-modifying therapies and infections risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(4):217-33.
20. Subei AM and Ontaneda D. Risk mitigation strategies for adverse reactions associated with the disease-modifying drugs in multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2015;29(9):759-71.
21. Tintore M, Rovira À, Rio J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain.* 2015;138(Pt 7):1863-74.
22. Jokubaitis VG, Soelman T, Kalincik T, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2016;80(1):89-100.
23. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, et al. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(12):672-82.
24. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(1):33-41.
25. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Eng J Med.* 2000;343(13):898-904.
26. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndrome. *Neurology.* 2006;67(7):1242-9.
27. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al; PreCISe Study Group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patient with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9700):1503-11.
28. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al; TOPIC Study Group. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomized, double blind, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(10):977-86.
29. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet.* 1998;352(9139):1491-7.
30. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology.* 2001;56(11):1496-504.
31. Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(5):706-10.
32. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology.* 2004;63(10):1788-95.
33. Hartung HP, Gonsette R, König N, et al; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002;360(9350):2018-25.

Segreteria Organizzativa



MediMay Communication Srl
Via G. Antonelli, 47
00197 Roma
e-mail: info@medimay.it

Provider



MAPY Consulenza & Servizi Sas
Viale G. Matteotti, 1 - 50121 Firenze
e-mail: info@mapyformazione.it
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di

