

Il *burden* SM alla luce delle nuove opportunità terapeutiche per il paziente e per il Centro

Sarab Rasia

SSVD Neurologia, Centro Regionale Sclerosi Multipla ASST Spedali Civili, P.O. Montichiari (BS)

La malattia, epidemiologia

La sclerosi multipla, malattia infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale, su base autoimmune, è la malattia neurologica che, dopo il trauma, più frequentemente porta a disabilità nel giovane adulto. L'età media di diagnosi è tra i 20 e 40 anni, ma possono esservi casi ad esordio pediatrico (tra il 3% e il 5% in età inferiore ai 16 anni). La malattia si presenta più frequentemente con decorso recidivante-remittente (ossia con fasi di acuzie sintomatologiche seguite dalla remissione clinica – SM-RR); tale andamento è presente in circa l'80-85% dei pazienti all'esordio di malattia. Il 60-65% di questi pazienti dopo un periodo di tempo variabile entra in una fase progressiva, dove possono non esservi più evidenti *poussée* di malattia (forma secondariamente progressiva – SM-SP). Circa il 10-15% dei pazienti presenta, *ab initio*, una forma progressiva di malattia con accumulo di disabilità più o meno lento (forme primariamente progressive – SM-PP).

Il *Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study* (GBD) fornisc

ce un metodo sistematico per definire dettagliatamente, in base a variabili demografiche e per località geografica, la perdita di salute per una determinata condizione o patologia. Tali analisi vengono effettuate attraverso la letteratura pubblicata, statistiche di popolazione e rigorosi algoritmi.

A fine 2017 è stata pubblicata un'analisi sistematica relativa alle patologie neurologiche nel periodo tra il 1990 e il 2015⁽¹⁾. Successivamente, il gruppo di studio si è focalizzato sulle singole patologie e nel marzo 2019 è stata pubblicata l'analisi per l'impatto globale, regionale e nazionale della Sclerosi Multipla tra gli anni 1990-2016. I risultati dello studio indicano che nel 2016 la prevalenza della sclerosi multipla era di 2.22 milioni di casi. La prevalenza presenta una significativa correlazione con la latitudine. I tassi di prevalenza standardizzati per età, su 100.000 abitanti, sono più alti in Nord America e Nord Europa (> 120/100.000 abitanti), moderati nel resto d'Europa e nell'Australia (60-120/100.000 abitanti), mentre risultano più bassi in Nord Africa, Medio Oriente, Africa sub-Saharia-

na, America Latina, Asia e Oceania (< 60/100.000 abitanti); è da notare che nelle aree con bassa prevalenza molti Paesi non hanno dati, per cui sono state generate delle stime sulla base di modelli matematici⁽²⁾. La prevalenza media mondiale è di 30,1 casi/100.000 abitanti e si differenzia, nelle varie età di incidenza, tra i due sessi (Fig.1); la mortalità data da malattia è più alta nella sesta decade di vita (YLLs = *years of life lost*), mentre la disabilità (YLDs = *years of life lived with disability*), aumenta progressivamente con l'età anagrafica, dalla seconda decade, raggiungendo un *plateau* tra i 40-80 anni, per poi salire più lentamente nell'ottava decade (Fig. 2).

La prevalenza di malattia in Italia è di circa 188 casi/100.000 abitanti con incidenza di circa 3.400 nuovi casi/anno⁽³⁾. Rispetto al 1990, nel 2016 i tassi di prevalenza sono aumentati del 10,4%, mentre si è registrata una riduzione della mortalità dovuta a malattia dell'11,5%.

Un altro aspetto che viene analizzato dallo studio è l'attesa di vita corretta per disabilità (DALYs = *disability-adjusted life-years*), ossia gli anni di

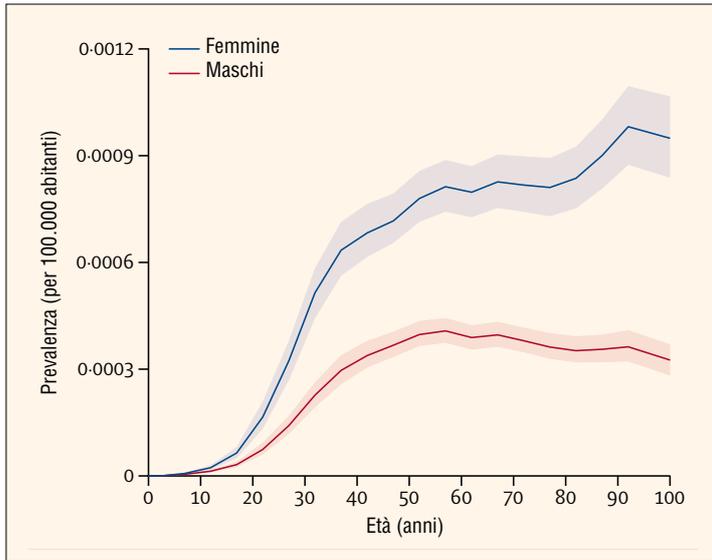


Figura 1. Prevalenza standardizzata nel 2016, per età e per sesso

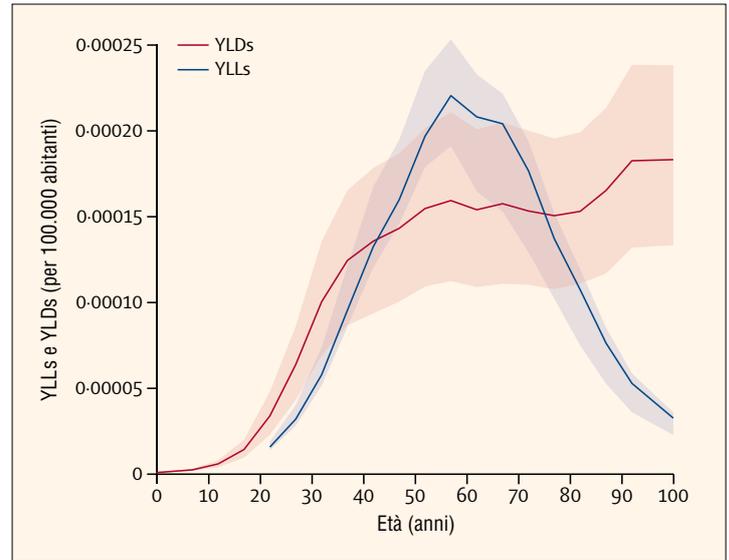


Figura 2. YLDs e YLLs dovute a sclerosi multipla nel 2016, per età.

	Decessi (intervallo di incertezza al 95%)		Prevalenza (intervallo di incertezza al 95%)		DALYs (intervallo di incertezza al 95%)	
	Conteggi 2016	Variazione percentuale nei tassi standardizzati per età tra il 1990 e il 2016 (%)	Conteggi 2016	Variazione percentuale nei tassi standardizzati per età tra il 1990 e il 2016 (%)	Conteggi 2016	Variazione percentuale nei tassi standardizzati per età tra il 1990 e il 2016 (%)
Globale	18 932 (16 577 - 21 033)	-11.5% (-35.4 - -4.7)	2 221 188 (2 033 866 - 2 436 858)	10.4% (9.1 - 11.8)	1 151 478 (968 605 - 1 345 776)	-4.2% (-16.4 - 0.8)

Figura 3. Dati GBD 1990-2016.

vita che il soggetto perde a causa di morbosità, disabilità e mortalità prematura. Il DALYs è dato dalla somma tra gli anni di malattia e disabilità (YLDs) e gli anni persi per morte precoce correlata a sclerosi multipla (YLLs). Tra il 1990 e il 2016, a fronte di una riduzione di mortalità, come suddetto, non si è assistito ad una variazione significativa del DALYs. Si può quindi desumere che nel corso degli anni 1990-2016 la prevalenza di sclerosi multipla è aumentata (da considerare oltre ad un reale aumento della prevalenza, anche una maggiore definizione diagnostica nel corso degli anni presi in considerazione, la modifica dei criteri diagnostici e il miglioramento dei tassi di

sopravvivenza globali in alcune regioni più povere), con una riduzione della mortalità (YLLs) e quindi un aumento della YLDs (Fig.3).

L'evoluzione della terapia *disease-modifying*

Nel 2017 è stato pubblicato un lavoro dove sono stati analizzati i dati del *database* del Centro Sclerosi Multipla degli Spedali Civili di Brescia ⁽⁴⁾. Tale *database* è stato creato nel 1980, raccogliendo quindi dati dei pazienti da oltre 30 anni.

Nell'analisi sono stati inclusi 1.324 pazienti. Si è andati ad analizzare il tempo di raggiungimento dell'EDSS 6,0 rispetto all'età di diagnosi e al periodo in cui questa è avvenuto (Fig. 4).

Come si evince dalla figura, i pazienti diagnosticati negli anni più recenti raggiungono l'EDSS 6,0 in età più avanzata. In particolare, è evidente una chiara modificazione del decorso di malattia dopo il 2000, ossia 4 anni dopo l'introduzione in Italia della prima terapia per la sclerosi multipla (1996); altro periodo di evidente riduzione del tasso di progressione di malattia è nel 2010, quando si sono rese disponibili terapie di secondo livello (natalizumab e fingolimod) ⁽⁵⁾.

Lo sviluppo di terapie modificanti il decorso di malattia per la sclerosi multipla (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*), dopo l'introduzione dei primi farmaci iniettivi negli anni '90,

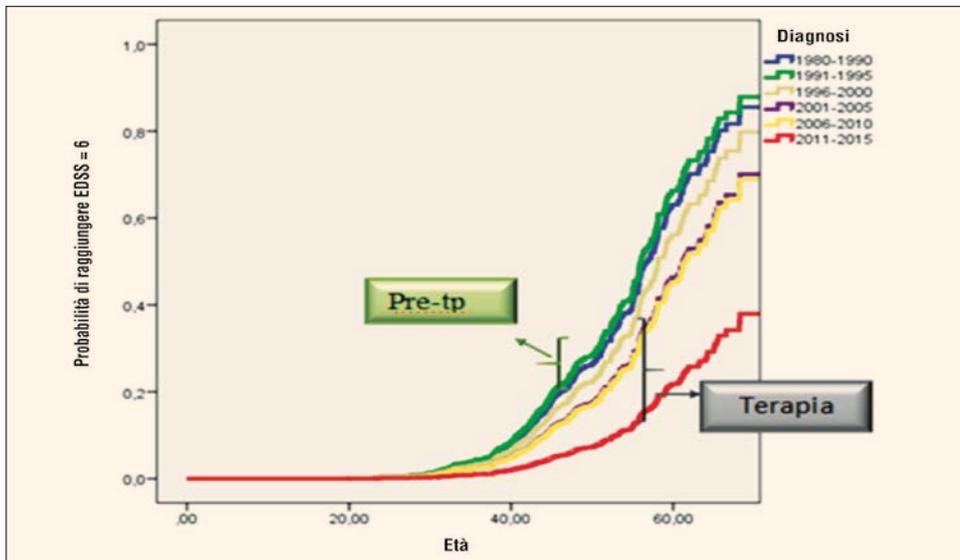


Figura 4. Probabilità cumulativa di raggiungere EDSS=6 in relazione a età ed epoca di diagnosi (aggiustando per età e frequenza delle visite).

ha avuto negli ultimi 20 anni una crescita vorticoso (Fig. 5) con l'introduzione degli anticorpi monoclonali (natalizumab, il primo, nel 2004) e, a seguire, dei farmaci orali (fingolimod e successivamente teriflunomide, dimetilfumarato e cladribina), contemporaneamente allo sviluppo e approvazione di alemtuzumab e

ocrelizumab, fino ad ottenere risultati e approvazione dalla farmacologia per la forma primariamente progressiva di malattia con ocrelizumab. Negli ultimi decenni lo sviluppo di DMTs è passato dal primario obiettivo di ridurre il numero di ricadute a cercare di ottenere un controllo completo della patologia. Per realiz-

zare tale terapia ideale, si stanno perseguendo diverse esigenze ⁽⁶⁾:

- ritardare ulteriormente la progressione e trovare un trattamento per le forme primariamente e secondariamente progressive;
- neuroprotezione;
- ridurre la sintomatologia;
- ritardare o evitare l'invalidità;
- identificare biomarcatori di risposta alla terapia;
- individualizzare la terapia;
- ridurre i monitoraggi;
- ridurre o prevenire gli effetti collaterali;
- limitare gli effetti dell'immunosoppressione;
- aumentare l'aderenza.

Si è assistito, quindi, ad una riduzione del carico legato alle somministrazioni (sia in termini di frequenza, che di modalità, con l'introduzione delle terapie orali) (Fig. 6), ma correlato ad aumento del peso del monitoraggio (Figg. 7,8).

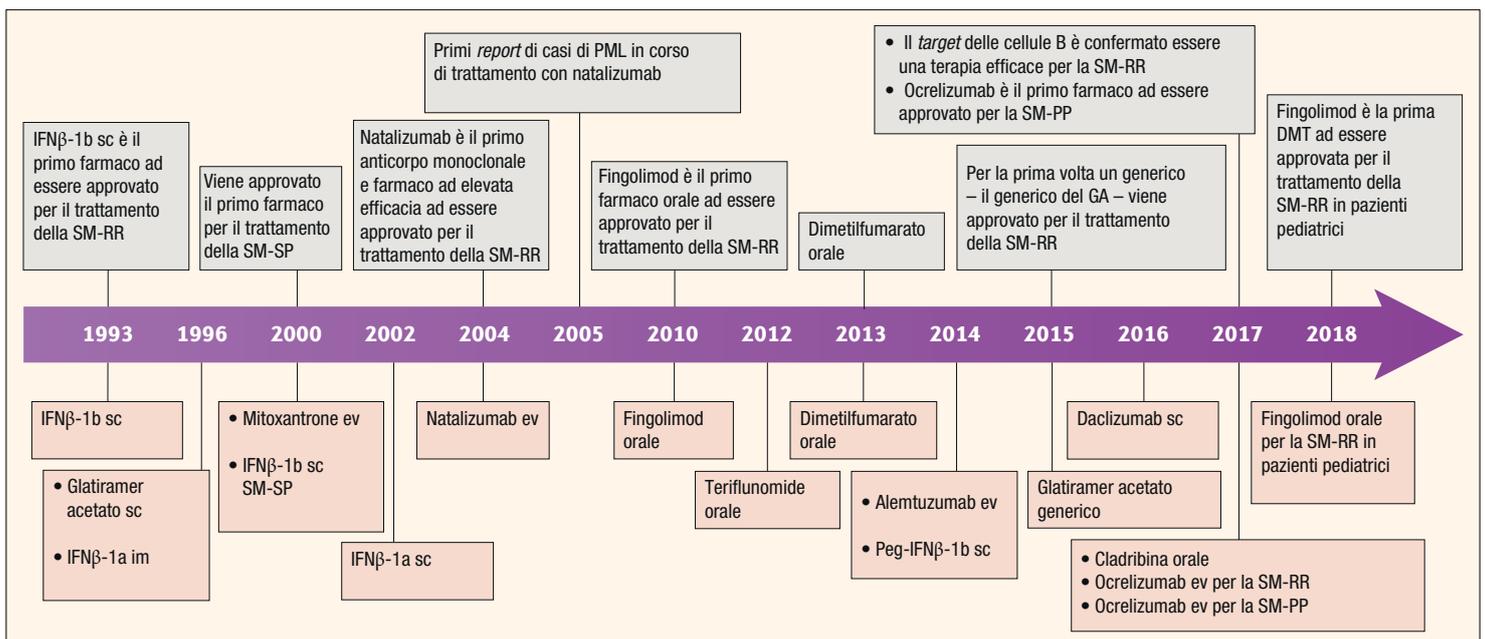


Figura 5. Introduzione negli anni delle DMTs.

La gestione integrata della sclerosi Multipla nell'era della e-Health

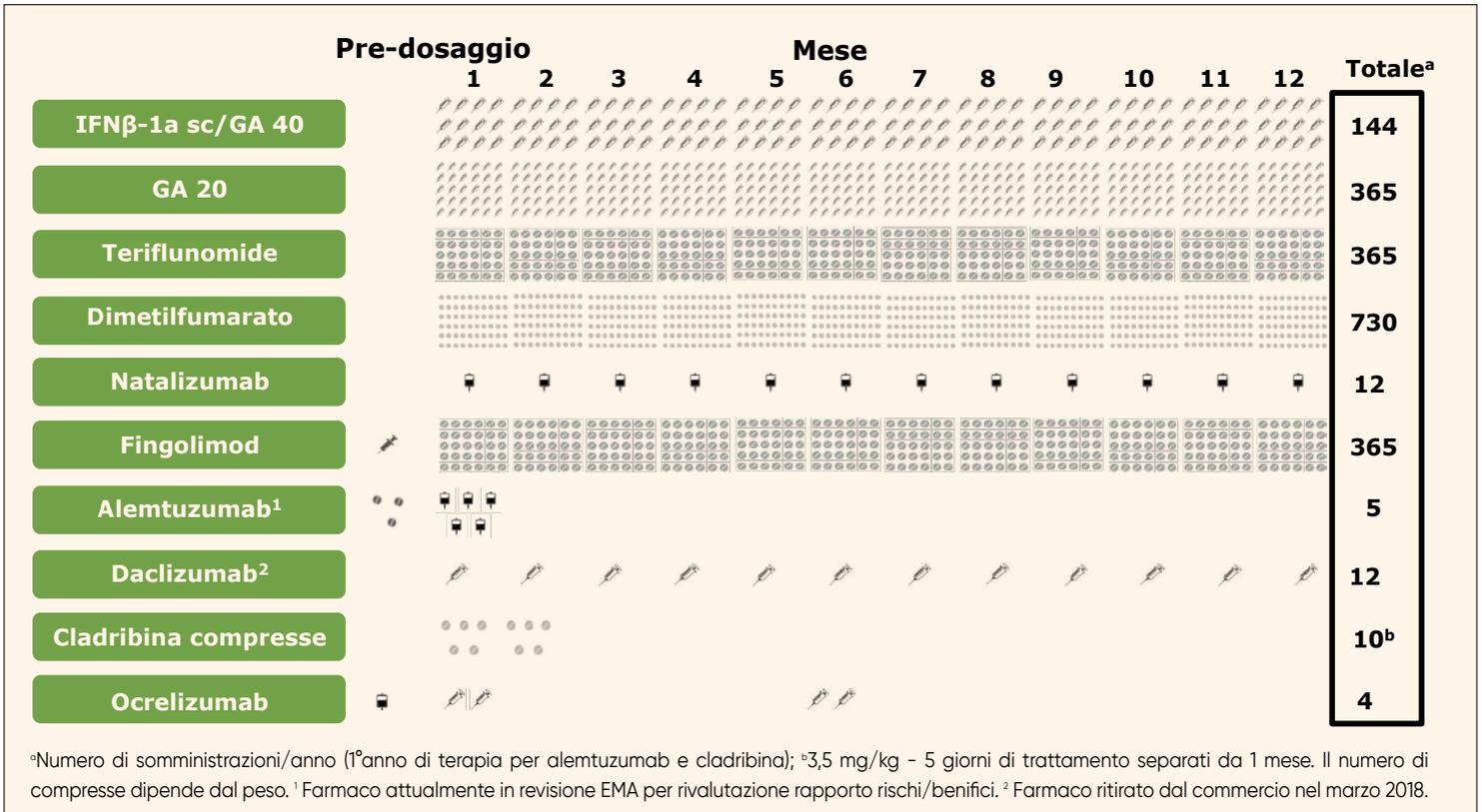


Figura 6. La frequenza del trattamento varia a seconda del farmaco - Può impattare l'aderenza

	IFNβ-1a	Glatiramer acetato	Teriflunomide	Dimetil fumarato	Fingolimod	Natalizumab	Cladribina	Ocrelizumab	Alemtuzumab ¹
Monitoraggio addizionale			∇		∇	∇			∇
Infezioni			♣		♣	♣	♣	♣	♣
Linfopenia				♣	♣		♣	♣	
Esami ematochimici	♣		♣	♣	♣		♣		♣
Pressione arteriosa			♣	♣	♣				
Funzionalità epatica	♣		♣	♣					
Funzionalità renale									♣
PML				♣	♣	♣		♣	
Oftalmologia					♣				

Figura 7. Monitoraggio secondo RCP EMA. (¹ Farmaco attualmente in revisione EMA per rivalutazione rapporto rischi/benefici).

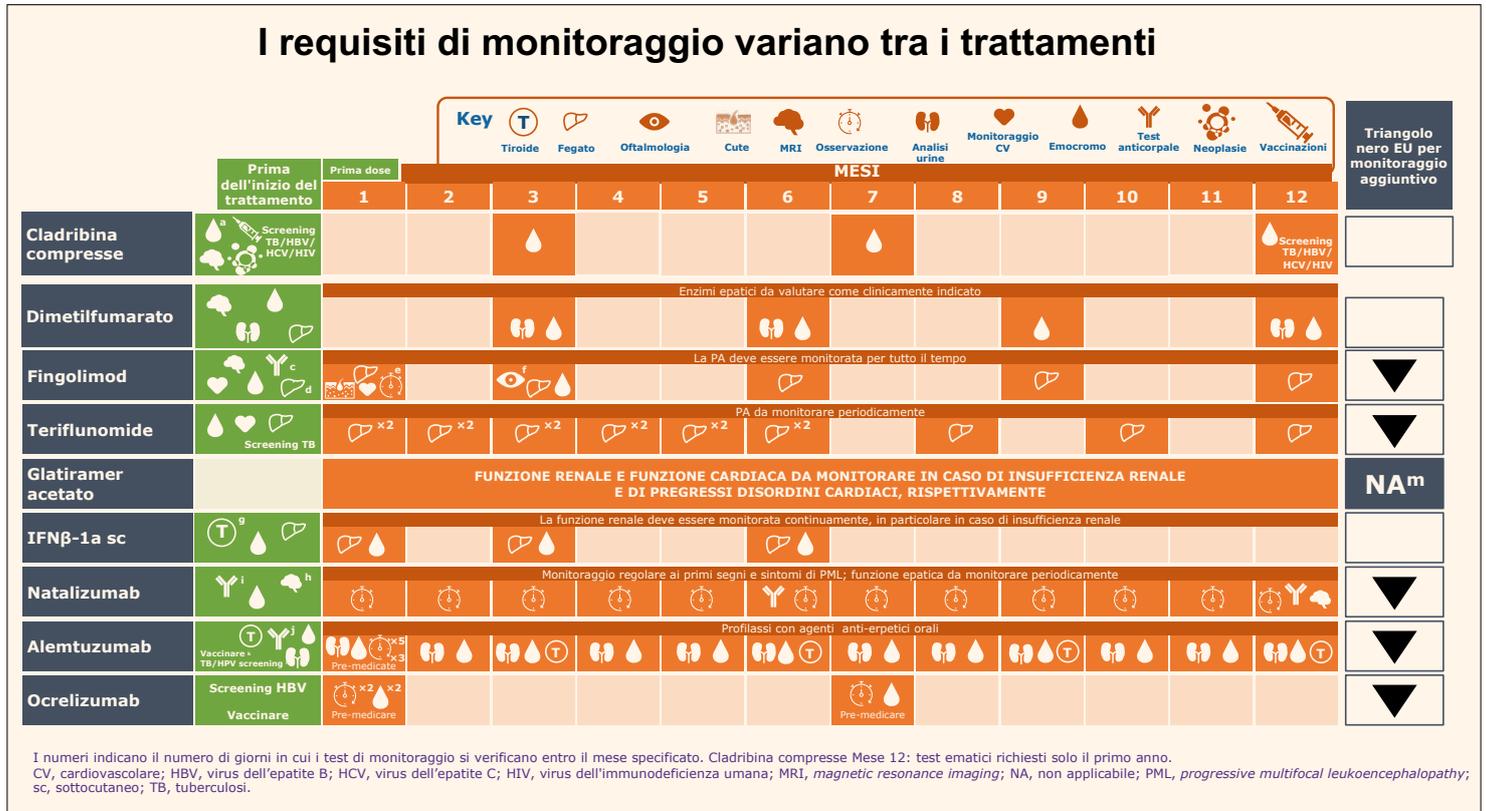


Figura 8. Carico di monitoraggio.

È noto che la terapia immunosoppressiva cronica pone maggiori rischi infettivi, sia comuni che in termini di infezioni opportunistiche (da *herpes virus*, JC virus, *Listeria*, criptococco, tubercolosi, etc.) e tumorali (Fig. 9). Oltre ai dati di eventi avversi evidenziati dagli studi registrativi e codificati nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), per molti farmaci nel corso della pratica clinica si rendono evidenti ulteriori complicazioni. Basti pensare alla leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*) natalizumab-correlata, al ritiro dal commercio di daclizumab o alla recente procedura di revisione aperta da EMA per alemtuzumab, del rapporto rischio/beneficio. Diventa pertanto di importanza no-

tevole l'osservazione *post-marketing* e la farmacovigilanza. Da qualche anno è iniziato un progetto di farmacovigilanza attivo, specifico per malattia, inizialmente a coinvolgere i Centri della Rete SM Lombardia, con l'obiettivo di estendere il progetto al territorio del Nord Italia. Tale progetto prevede l'estrazione e l'analisi periodica dei dati riguardanti i farmaci utilizzati nella sclerosi multipla e la condivisione degli stessi tra il gruppo di neurologi e farmacisti partecipanti. Nella figura 10 sono indicate le segnalazioni del 2018 a livello nazionale e della Regione Lombardia. Vengono indicati il numero di eventi avversi correlati all'uso di un farmaco, o le reazioni nocive ad un medicinale (ADR, *Adverse Drug Re-*

action), le dosi giornaliere medie dei farmaci utilizzati per la loro indicazione principale nell'adulto (DDD, *Defined Daily Dose*, che è l'unità di misura *standard* della prescrizione farmaceutica), ma soprattutto il rapporto ADR/DDD, che è la misura dell'incidenza delle reazioni avverse ai farmaci in relazione al consumo. Quest'ultimo rapporto è quindi un indice del profilo di sicurezza di un farmaco; più il rapporto è basso, maggiore sarà la sicurezza della terapia; viceversa, più alto è il rapporto e più alta l'incidenza di eventi avversi. Al medico è quindi richiesto sempre più avere competenze non solo neurologiche, ma anche immunologiche *in primis*, oltre che infettive, ematologiche, oncologiche, vaccinali, etc.

RISCHI ASSOCIATI ALLA IMMUNOSOPPRESSIONE PROLUNGATA			
	Infezioni opportunistiche eccetto PML	PML	NEOPLASIE
INFβ-1a sc	Non specificato in RCP	Non specificato in RCP	Non specificato in RCP
Glatiramer acetato	Non specificato in RCP	Non specificato in RCP	Sì (cancro della pelle)
Teriflunomide	Non specificato in RCP	Non specificato in RCP	Non evidenza di rischio aumentato
Dimetilfumarato	Non specificato in RCP	Warning incluso in RCP	Non specificato in RCP
Natalizumab	Sì (herpes simplex / varicella zoster / encefalite / meningite)	Warning incluso in RCP	Non specificato in RCP
Fingolimod	Sì (varicella zoster / herpes simplex / meningite criptococcica)	Warning incluso in RCP	Sì (carcinoma basocellulare)
Alemtuzumab	Sì (varicella zoster / cervicale / HPV / tubercolosi)	Non specificato in RCP	Non stabilito (possibile rischio di cancro alla tiroide)
Cladribina	Sì (herpes zoster)	Non specificato in RCP	Non specificato in RCP
Ocrelizumab	Sì (varicella zoster / HSV)	Warning incluso in RCP	Non evidenza di rischio aumentato

Figura 9. Rischi associati all'immunosoppressione cronica secondo RCP EMA.

Gennaio-Dicembre 2018	ADR	DDD	ADR/DDD x 10000
ITALIA			
OCRELIZUMAB	58	45.866	12,65
ALEMTUZUMAB	438	365.540	11,98
FINGOLIMOD	680	2.718.277	2,50
GLATIRAMER ACETATO	384	2.553.408	1,50
NATALIZUMAB	262	1.744.980	1,50
TERIFLUNOMIDE	157	1.455.888	1,08
INTERFERONE BETA	1.047	10.971.021	0,95
DELTA-9-THC/CBD	45	621.776	0,72
DIMETILFUMARATO	249	3.614.304	0,69
LOMBARDIA			
ALEMTUZUMAB	59	61.385	9,61
OCRELIZUMAB	6	19.422	3,09
GLATIRAMER ACETATO	73	497.906	1,47
DELTA-9-THC/CBD	11	79.796	1,38
DIMETILFUMARATO	74	640.006	1,16
TERIFLUNOMIDE	35	358.501	0,98
FINGOLIMOD	49	534.472	0,92
INTERFERONE BETA	83	1.622.154	0,51
NATALIZUMAB	14	280.050	0,50

Figura 10. Farmacovigilanza: segnalazioni nazionali e della Regione Lombardia nel 2018

Ovviamente si rende necessaria la creazione di una stretta collaborazione tra professionisti di diverse specialità e la formazione, laddove possibile, di un *team* multidisciplinare. Ruolo fondamentale deve rivestire anche il medico di medicina generale (MMG), con il quale il Centro SM deve costantemente interagire. Il MMG è tra i primi interlocutori del paziente ed avere la possibilità di confronto con il neurologo è essenziale per poter meglio capire il funzionamento di un DMD e ricercare, individuare e gestire eventuali eventi avversi o effetti collaterali lamentati. Sarebbe utile in questo senso inviare, o sollecitare i pazienti a consegnare ai propri MMG i fogli informativi delle terapie prescritte ed eventuali aggiornamenti nel corso del tempo.

L'approccio alla terapia: il punto di vista del medico e del paziente

Da quanto esposto, negli ultimi 30 anni, e in modo particolare nell'ulti-

mo decennio, si è reso necessario un significativo cambiamento dell'approccio del neurologo sia al paziente, sia alla terapia (Fig. 11). Mentre inizialmente il consenso informato alla terapia prevedeva una singola proposta e il paziente riceveva informazioni rispetto a rischi e benefici, negli ultimi anni il medico sempre più spesso valuta quali siano i farmaci più idonei per il singolo paziente (medicina personalizzata), proponendone più d'uno, illustrando le alternative, i benefici, gli effetti collaterali e gli eventi avversi. Diversi fattori incidono sulla scelta della terapia e il medico deve considerare:

- la forma di malattia del soggetto in questione
- l'attività di malattia
- la qualità di vita
- le controindicazioni
- la comorbidity
- il monitoraggio
- l'efficacia
- l'aderenza
- il meccanismo d'azione

- i costi
- la tollerabilità
- le interazioni
- la sicurezza
- la durata di terapia prevista.

Devono essere garantite al paziente spazio e libertà di scelta⁽⁷⁾. Tale scelta per il soggetto sarà sì ponderata sulle caratteristiche farmacologiche della terapia e in base alla percentuale di risposta (ossia alle informazioni ricevute dal medico), ma va soprattutto inserita nella sua quotidianità (lavoro, famiglia e impegni sociali) e valutata in base alla predisposizione (ad esempio, disponibilità ad effettuare terapie iniettive, predisposizione al rischio di esperire effetti collaterali o di avere eventi avversi seri, seppur rari).

Nell'ambito della sclerosi multipla non ci sono farmaci che possiamo definire curativi; i pazienti stanno ancora aspettando la terapia che "curi" e non sia solo in grado di modificare e/o rallentare il decorso di malattia. Nel 2017 è stato effettuato

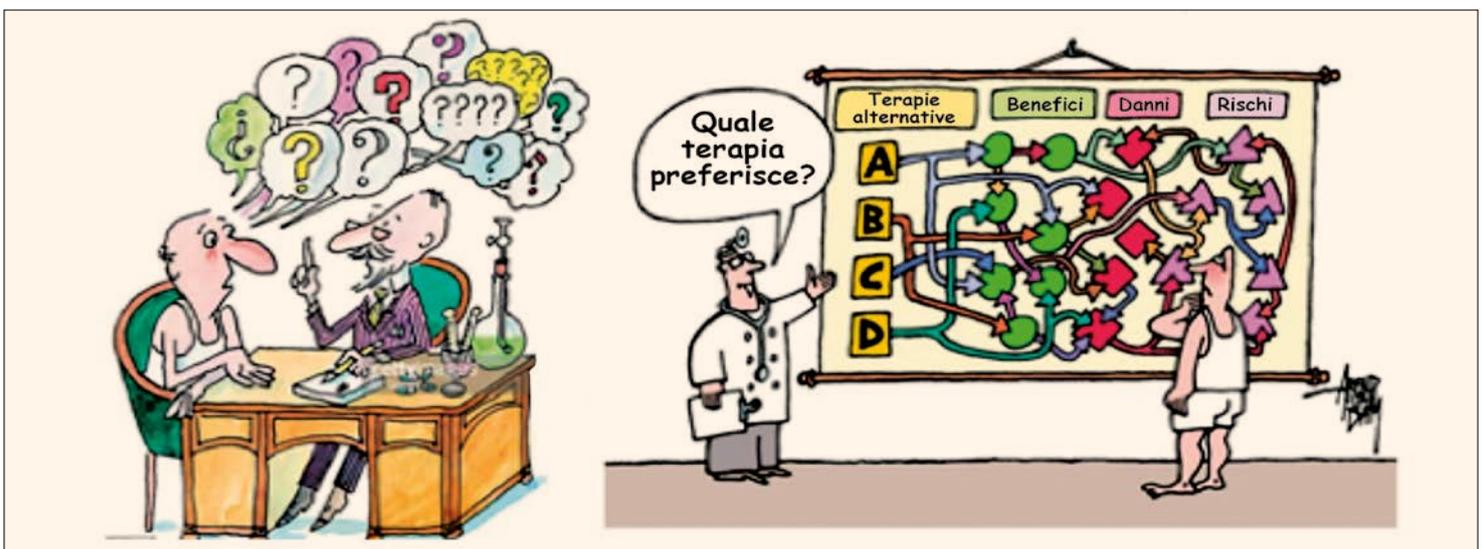


Figura 11. L'evoluzione del consenso informato delle DMTs per la sclerosi multipla.

uno studio in Polonia ⁽⁸⁾ che ha analizzato la propensione al rischio del paziente; è stato pubblicato *online* su un *forum* un questionario e sono state raccolte 180 risposte. L'analisi della *survey* ha messo in luce come la maggior parte dei pazienti accetterebbe un rischio dell'1% di mortalità se il farmaco promettesse una "cura" definitiva. In realtà, nell'autovalutazione del paziente, la soglia di rischio di mortalità, per un trattamento che risolva i sintomi da malattia è del 20% per il paziente che ha già utilizzato da 1 a 3 DMDs, e sale al 68% per chi ha provato più farmaci (Fig.12). Questo è indice della disperazione di alcuni pazienti che hanno sperimentato più fallimenti terapeutici. D'altro lato è necessario, come clinici, prestare molta attenzione perché il soggetto che è predisposto ad accettare questi rischi di mortalità è anche predisposto a tentare terapie "alternative" che promettano risultati e bassi rischi, ma che non presentano alle lo-

ro spalle adeguati *trials*. La maggiore tolleranza al rischio si associa al sesso maschile, ad una giovane età, a gradi maggiori di disabilità, a chi è già in terapia rispetto al paziente *naïve* e al paziente in terapia con farmaci infusivi rispetto a farmaci iniettivi ⁽⁹⁾.

La scelta della terapia è quindi personalizzata, concordata, responsabile. Senza queste caratteristiche si rischia di non ottenere una corretta e adeguata aderenza alla terapia da parte del paziente, invalidando il rapporto di fiducia medico/paziente che negli anni ha acquisito fondamentale importanza.

Viene stimato che una percentuale tra il 15% e il 51% dei pazienti con sclerosi multipla non sia aderente al proprio regime terapeutico. Tra i fattori che maggiormente riducono l'aderenza alla terapia vi sono la percezione di disturbo cognitivo, depressione, abuso di alcool, una lunga durata di malattia e una bassa disabilità ⁽¹⁰⁾. Vanno inoltre considerate le

caratteristiche proprie del farmaco in uso: *in primis* gli effetti collaterali, la modalità di somministrazione e la durata della terapia, ma riveste un ruolo importante anche la frequenza stessa delle somministrazioni, che appare essere una delle maggiori cause di dimenticanza di una dose di terapia ⁽¹¹⁾. Il 61-96% dei pazienti preferisce un regime terapeutico intermittente piuttosto che giornaliero ⁽¹²⁾. Programmi strutturati di gestione del paziente con malattia cronica potrebbero giocare un ruolo positivo sulle aspettative del paziente stesso e sulla gestione degli effetti collaterali, aumentando quindi l'aderenza alla terapia e riducendo di conseguenza i costi sclerosi multipla-correlati nel tempo ⁽¹³⁾.

I costi della sclerosi multipla

I costi medi della sclerosi multipla in Europa sono stimati in 14,5 miliardi di Euro ⁽¹⁴⁾; in Italia circa 5 miliardi/anno ⁽³⁾ (Fig. 13). Tali costi sono il

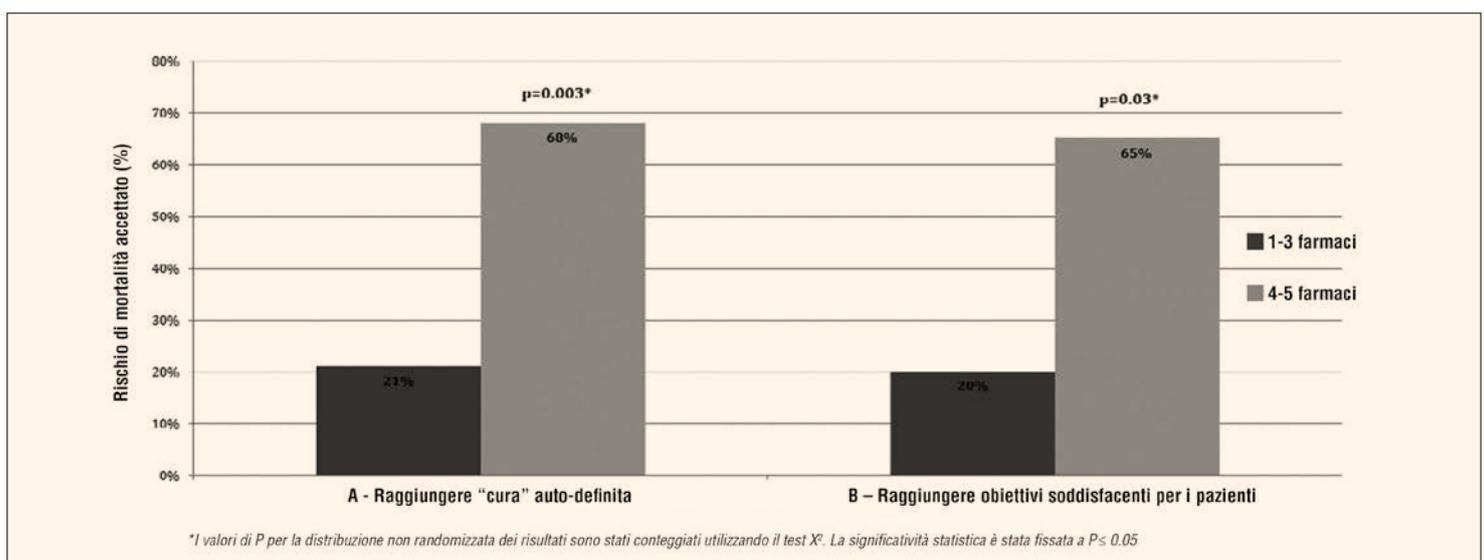


Figura 12. Correlazione tra numero di DMDs utilizzati e rischio di mortalità accettato: A) per terapia ritenuta di "cura" B) per terapia che ottenga un risultato soddisfacente.

è stata fatta un'ulteriore correlazione, oltre che con l'EDSS, anche con il fenotipo di malattia. Sono stati analizzati i dati di 871 pazienti con età media di 37,9 anni, nel periodo 2004-2010; in questo periodo più dell'8% ha sviluppato una forma secondariamente progressiva di sclerosi multipla. I costi più alti dei pazienti SM-RR sono confermati essere in correlazione con le terapie immunomodulanti, con un basso impatto associato al costo delle ricadute (405 Euro per *relapse*). I pazienti con forma *relapsing-remitting* riportano un tasso di *switch* di terapia del 12,1 per 100 persone-anno. I pazienti primariamente progressivi riportano i costi annui medi più bassi per paziente (Figg. 16, 17).

Fatica, difficoltà cognitive, accumulo di disabilità e riduzione della produttività sono inoltre tra loro strettamente correlate^(14, 15) in reciproci rapporti di causa/effetto (Figg. 18,19); si assiste inoltre ad una riduzione del salario medio annuo rispetto alla popolazione generale negli anni post-diagnosi⁽¹⁷⁾ (Fig. 20).

Il traguardo da raggiungere è una terapia personalizzata, concordata, precoce, con basso impatto sulla qualità di vita del paziente, efficace, con un alto rapporto benefici/rischi, in grado di ridurre significativamente la progressione di disabilità, la fatica, di preservare la riserva cognitiva, e che determini quindi un'elevata efficienza in ambito lavorativo.

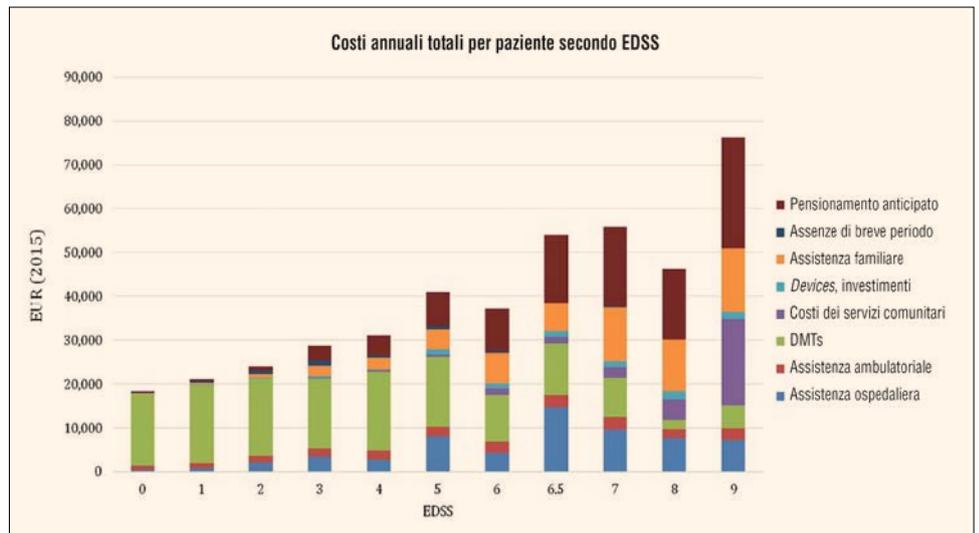


Figura 15. Costi annuali medi, in Italia, per livello di disabilità (secondo EDSS).

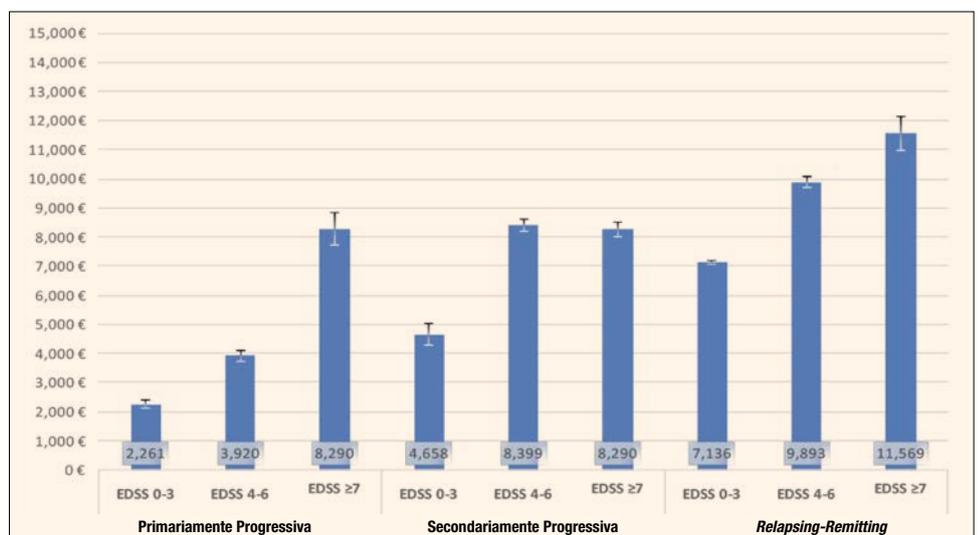


Figura 16. Costo per paziente/anno stratificato per decorso di SM e EDSS.

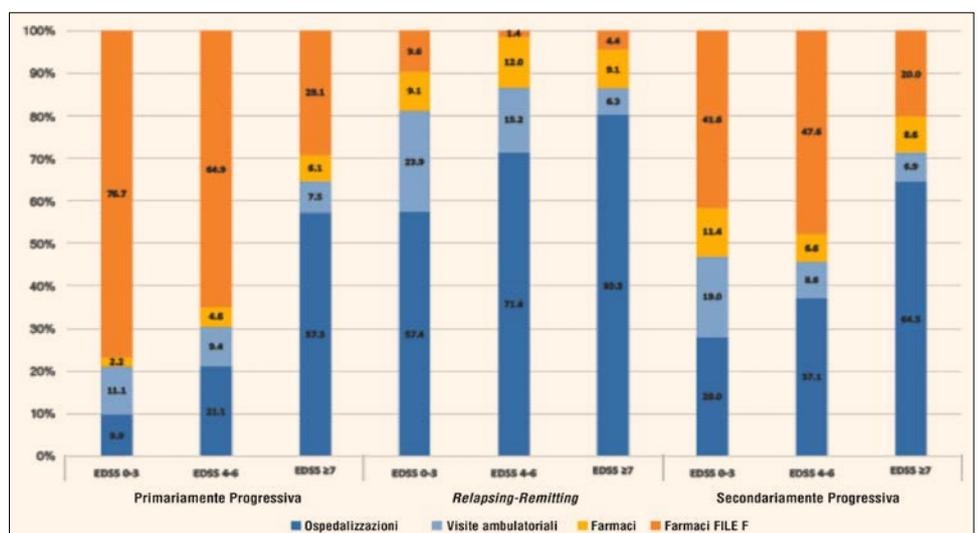


Figura 17. Costi suddivisi, stratificati per tipologia di decorso e per severità.

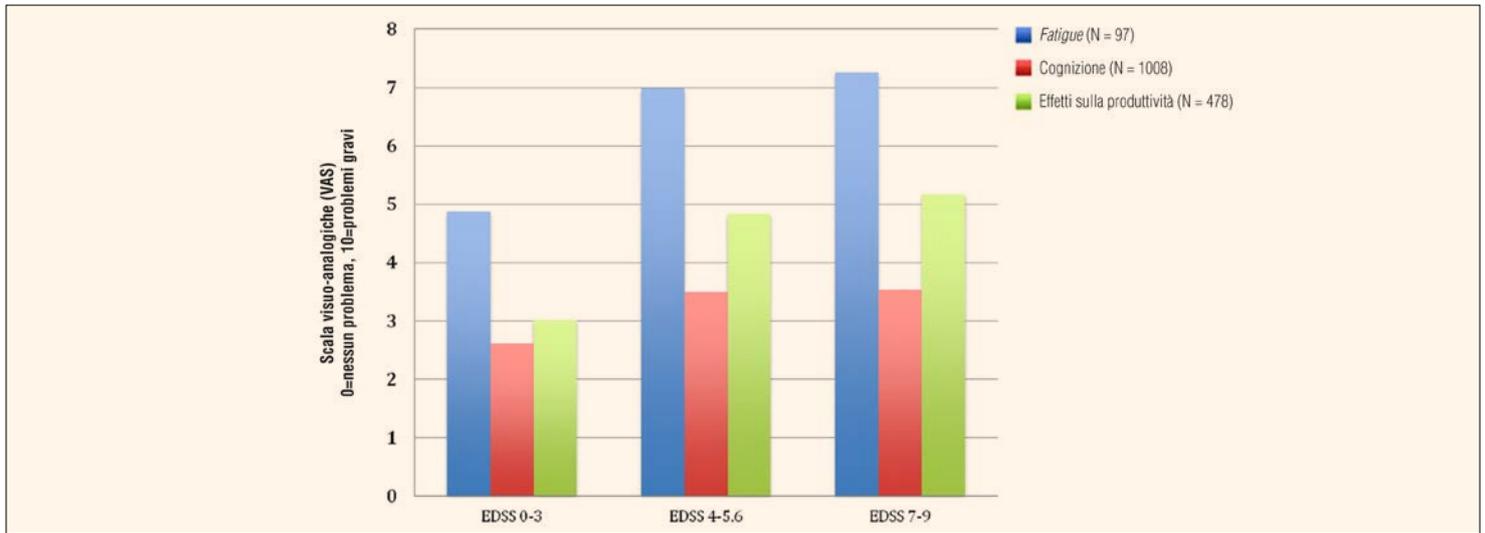


Figura 18. Fatica, difficoltà cognitive e riduzione dell'attività lavorativa correlate alla disabilità. Dati italiani.



Figura 19. Proportione di pazienti sotto l'età pensionabile che ancora lavorano correlata alla disabilità. Dati italiani.

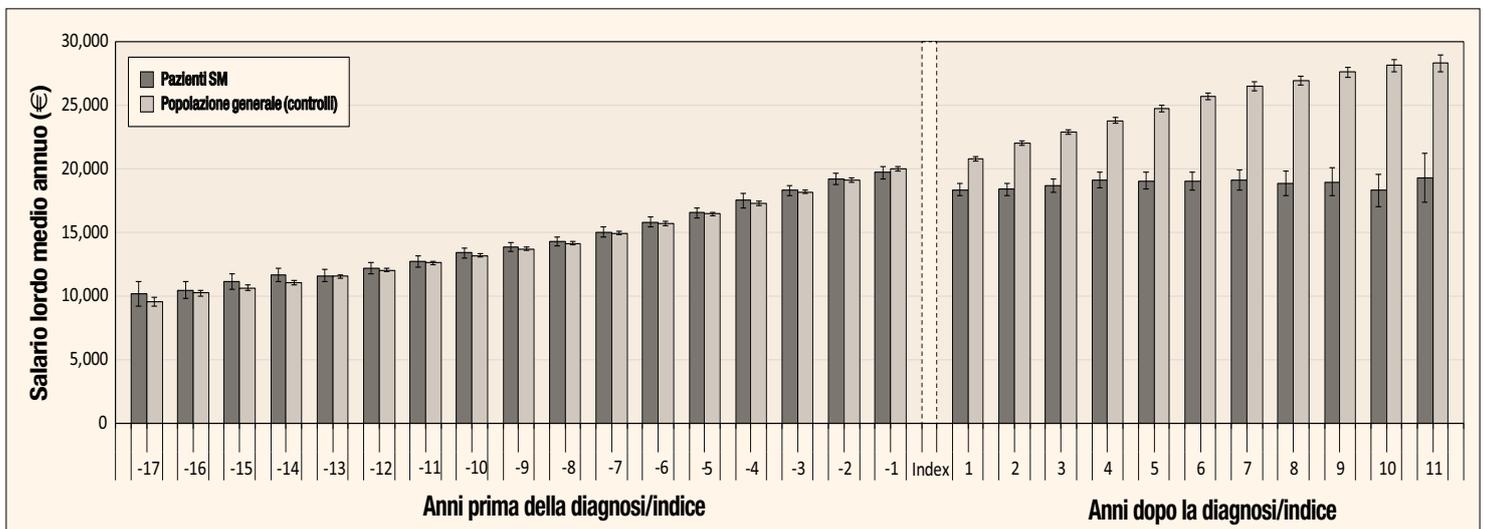


Figura 20. Salario lordo annuo stratificato per anno nel periodo pre-diagnosi rispetto al post-diagnosi.

Bibliografia

1. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):877–897.
2. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):269–285.
3. Barometro della Sclerosi Multipla 2018. AISM
4. Capra R, Cordioli C, Rasia S, et al. Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. *Mult Scler.* 2017;23(13):1757–1761.
5. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis – success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(1):53–58.
6. Mehr SR, Zimmerman MP. Reviewing the Unmet Needs of Patients with Multiple Sclerosis. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8(8):426–31.
7. Legge sulla promozione della salute e coordinamento sanitario (Legge Sanitaria LSan) 1986. Diritto ad un'informazione adeguata (LSan art. 6). Diritto all'autodeterminazione (LSan artt. 7–8–9).
8. Chacina W, Brzostowska M, Nojszewska M, et al. "Cure" for multiple sclerosis (MS)–Evolving views of therapy goals in patients on different stages of the disease: A pilot study in a cohort of Polish MS patients. *Brain Behav.* 2017;7(6): e00701.
9. Fox RJ, Cosenza C, Cripps L, et al. A survey of risk tolerance to multiple sclerosis therapies. *Neurology.* 2019;92(14):e1634–e1642.
10. McKay KA, Tremlett H, Patten SB, et al; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS). Determinants of non-adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: a cross-Canada prospective study. *Mult Scler.* 2017;23(4):588–596.
11. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, et al; GAP Study Group. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011;18(1):69–77.
12. Kruk ME, Schwalbe N. The relation between intermittent dosing and adherence: preliminary insights. *Clin Ther.* 2006;28(12):1989–95.
13. Katsarava Z, Ehken B, Limmroth V, et al; C.A.R.E. Study Group. Adherence and cost in multiple sclerosis patients treated with IM IFN beta-1a: impact of the CARE patient management program. *BMC Neurol.* 2015;15:170.
14. Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al; MSCOI Study Group; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler.* 2017;23(8):1123–1136.
15. Battaglia M, Kobelt G, Ponzio M, et al; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Italy. *Mult Scler.* 2017;23(2_suppl):104–116.
16. Cozzolino P, Cortesi PA, Cesana G, Capra R, Mantovani LG. The economic burden of different multiple sclerosis phenotypes. *Value in health* 20 (2017); A399–A811: PND20.
17. Landfeldt E, Castelo-Branco A, Svedbom A, et al. Personal Income Before and After Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Value Health.* 2018;21(5):590–595.

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

