

Gennaio 2010



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Dipartimento di Farmacologia
CReVIF
Responsabile scientifico:
Prof. Nicola Montanaro

 Regione Emilia-Romagna

Assessorato Politiche per la Salute
Servizio Politiche del Farmaco
Responsabile:
Dott.ssa Luisa Martelli



Monitoraggio regionale dei trattamenti immunomodulanti e immunosoppressori nella sclerosi multipla

V Report

Analisi dei dati pervenuti nel periodo marzo 2006 - gennaio 2009

A cura di:

C. Piccinni, C. Sacripanti, E. Poluzzi,
R. D'Alessandro, M.R. Tola, N. Montanaro
& il Gruppo Regionale Sclerosi Multipla*

*P. Avoni, M. Galeotti, F. Granella, S. Malagù, E. Montanari, L. Motti,
W. Neri, F. Rasi, A. Ravasio, M. Santangelo, P. Sola, S. Stecchi

INDICE

<u>PREMESSA.....</u>	<u>3</u>
<u>PREMESSA.....</u>	<u>3</u>
<u>ANALISI DEI DATI</u>	<u>4</u>
1 . ANDAMENTO DELLA RACCOLTA DATI.....	4
2 . DESCRIZIONE DEI PAZIENTI.....	8
3 . DESCRIZIONE DEI TRATTAMENTI	13
4 . DESCRIZIONE DELLE INTERRUZIONI DEL TRATTAMENTO	19
5 . SWITCH DEI TRATTAMENTI.....	21
6 . DESCRIZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE	23
7 . DESCRIZIONE DEI FOLLOW-UP	25
8 . DESCRIZIONE DELLE RICADUTE.....	27
9 . MSSS (MULTIPLE SCLEROSIS SEVERITY SCORE).....	28
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	<u>29</u>

Indice Tabelle

Tabella 1.1 Andamento della raccolta dati per Centro SM.....	5
Tabella 1.2 Andamento della raccolta dati per Centro in base alla tipologia delle schede compilate	6
Tabella 2.1 Caratteristiche cliniche e diagnostiche dei pazienti	10
Tabella 2.2 Quantità di sistemi funzionali compromessi	11
Tabella 2.3 Quantità delle patologie concomitanti	12
Tabella 3.1 Trattamenti inseriti nel database per ogni paziente	13
Tabella 3.2 Posologie utilizzate per i vari farmaci	15
Tabella 3.3 Scelta del trattamento in funzione dei parametri clinico-diagnostici	16
Tabella 3.4 Trattamento farmacologico delle diverse forme di SM	17
Tabella 3.5 Trattamento farmacologico per diversi valori EDSS	18
Tabella 4.1 Interruzioni transitorie dei trattamenti e relative motivazioni.....	19
Tabella 4.2 Interruzioni definitive del trattamento e relative motivazioni	20
Tabella 4.1 Switch dei trattamenti	22
Tabella 5.1 Descrizione reazioni avverse in base ai trattamenti registrati	23
Tabella 5.2 Descrizione reazioni avverse per trattamento	24
Tabella 6.1 Numero di visite per pazienti	25
Tabella 6.2 Esiti delle visite di follow-up.....	25
Tabella 6.3 Cambiamento del decorso	26
Tabella 7.1 Numero di ricadute segnalate per paziente	27
Tabella 7.2 Trattamento delle ricadute	27

Indice Figure

Figura 1.1 Andamento della raccolta dati per numero di pazienti	4
Figura 2.1 Tipologie dei sistemi funzionali compromessi	11
Figura 2.2 Tipologia delle patologie concomitanti	12
Figura 3.1 Scelta del farmaco	14
Figura 5.1 Numero di casi di reazioni avverse raggruppate per classificazione sistemica organica MedDRA.....	23
Figura 8.1 MSSS medio per trattamento farmacologico	28

PREMESSA

Attivo dal 2006, il “*Progetto di monitoraggio delle terapie immunosoppressive e immunomodulanti nella Sclerosi Multipla (SM)*” coinvolge 19 Centri SM in Emilia Romagna e si pone come obiettivo il monitoraggio dei trattamenti farmacologici (*disease modifying*) per la sclerosi multipla, con la registrazione di tutti i trattamenti immunomodulanti e immunosoppressori prescritti in Regione all’interno di un database elettronico unico. Tale progetto ha sostituito il precedente *iter* autorizzativo per la prescrizione di interferone beta e glatiramer acetato in vigore dal 1996 (in ottemperanza alla Nota AIFA 65).

I dati inseriti da ogni singolo Centro vengono condivisi tramite internet (protocollo ftp protetto da password) tra i Centri neurologici partecipanti allo studio e il Centro di raccolta dati (Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci, CReVIF) che, per conto della Commissione Regionale del Farmaco (CRF) e il Servizio Politiche del Farmaco dell’Emilia Romagna, produce report periodici sull’andamento del progetto e sull’elaborazione dei dati contenuti nel database.

Il database rappresenta un utile strumento di dialogo tra neurologi prescrittori e Autorità regolatoria regionale: il database fornisce una “fotografia” continuamente aggiornata dei comportamenti prescrittivi corredati dalle informazioni cliniche, permettendo così un confronto tra le diverse realtà della regione.

Il monitoraggio ha subito una temporanea sospensione durante l’anno 2009 a causa dei tentativi di armonizzazione con un progetto di ricerca, promosso e coordinato da Prof. Granieri (Università di Ferrara) e approvato e finanziato dall’Agenzia Sanitaria Regionale, che presentava diverse sovrapposizioni con il monitoraggio regionale esistente. Ciò risultava indispensabile sia per evitare perdite di dati, sia per agevolare il lavoro dei neurologi dei Centri SM, che in caso contrario si sarebbero trovati a inserire dati in due diversi strumenti con finalità simili, con il rischio di ridurre la qualità di entrambi i progetti. Tuttavia, per motivi non dipesi dal CReVIF, tale collaborazione ad oggi non ha prodotto alcun risultato apprezzabile, pertanto si è deciso di proseguire il monitoraggio regionale nelle modalità iniziali dello stesso.

ANALISI DEI DATI

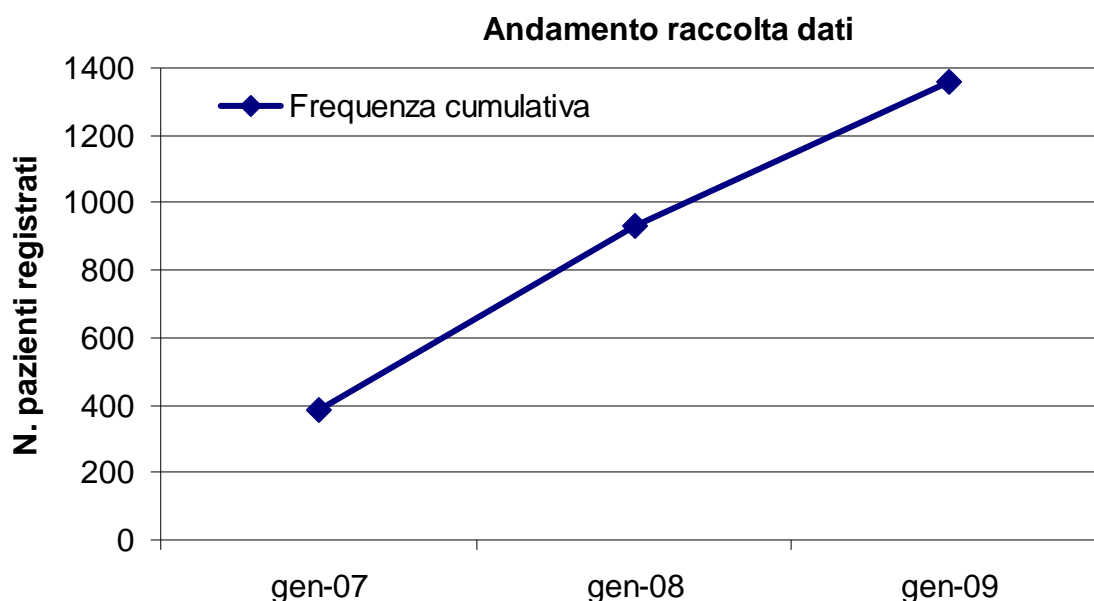
1. Andamento della raccolta dati

Di seguito vengono elencati i Centri SM regionali che hanno inserito, almeno una volta, i dati all'interno del database con l'indicazione dei Medici Responsabili e i Codici con cui vengono indicati nel resto dell'analisi.

Centri attivi e Medici Responsabili

- Villa Mazzacorati - Centro Sclerosi Multipla - Bologna (Cod: BO1), Dott. S. Stecchi
- Clinica Neurologica, via Ugo Foscolo - Bologna (Cod: BO6), Dott.ssa P. Avoni
- Arcispedale S.Anna - Neurologia - Ferrara (Cod: FE1), Prof.ssa M.R. Tola
- Ospedale Morgagni Pierantoni - Divisione Neurologia - Forlì (Cod: FO1), Dott. W. Neri
- Ospedale Bufalini - Servizio Neurofisiopatologia - Cesena (Cod: FO2), Dott.ssa S. Malagù
- Ospedale Civile Baggiovara S.Agostino Estense - Modena (Cod: MO1), Dott.ssa P. Sola
- Aosp Civile Ramazzini - Neurologia - Carpi (Cod:MO2), Dott. M. Santangelo
- Clinica Neurologica - Università di Parma - Parma (Cod: PR1), Dott. F. Granella
- Ospedale Civile - Divisione di Neurologia - Fidenza (Cod: PR2), Dott. E. Montanari
- Ospedale Santa Maria delle Croci - Divisione Neurologica - Ravenna (Cod: RA1), Dott. F. Rasi
- P.O. di Lugo - Servizio Neurologia - Lugo (Cod: RA3), Dott. M. Galeotti
- Arcispedale S.M. Nuova - Centro Sclerosi Multipla - Reggio Emilia (Cod: RE1), Dott.ssa L. Motti
- Ospedale Infermi - Divisione Neurologica - Rimini (Cod: RN1), Dott. A. Ravasio

Figura 1.1 Andamento della raccolta dati per numero di pazienti



Il progetto di monitoraggio è attivo da maggio 2006. Dall'inizio del progetto di monitoraggio regionale sono state effettuate 5 raccolte dati (mag-06; ago-06; gen-07; mag-07; gen-08 e gen-09). Al gennaio 2009 sono stati inseriti dati relativi a 1359 pazienti totali (Fig.1.1). In un periodo di 2 anni il numero di pazienti inseriti nel monitoraggio è passato da 384 (gennaio 2007) a 1359 (gennaio 2009). Si precisa che l'aggiornamento dei dati da parte dei Centri non avviene sempre in maniera uniforme.

Tabella 1.1 Andamento della raccolta dati per Centro SM

Centro SM	N. pazienti gen-07	N. pazienti gen-08	N. pazienti gen-09
BO1	88	125	154
BO6		4	4
FE1	35	36	45
FO1	9	23	35
FO2	32	32	32
MO1		111	121
MO2	6	29	42
PR1	50	50	50
PR2		330	631
RA1	60	72	73
RA3	35	53	53
RE1	66	66	116
RN1	3	3	3
Totale	384	934	1359

Dei 20 centri SM aderenti al progetto di monitoraggio regionale, a gennaio 2009 ne risultano attivi 13. Solo 8 dei 13 centri hanno inserito nuovi pazienti a gennaio 2009, mentre i restanti 5 (BO-6, FO-2, PR-1, RA3 e RN-1) non hanno aggiornato i dati nell'ultima raccolta e pertanto sono stati presi in considerazione solo i dati forniti alla scadenza precedente (Tab.1.1).

Tabella 1.2 Andamento della raccolta dati per Centro in base alla tipologia delle schede compilate

Centro	Schede cliniche			Schede trattamento			Schede visita		
	gen-07	gen-08	gen-09	gen-07	gen-08	gen-09	gen-07	gen-08	gen-09
BO1	88	125	154	95	135	173	164	346	414
BO6		4	4		4	4			
FE1	35	36	45	35	36	46	1	21	21
FO1	9	23	35	9	23	27	1	25	25
FO2	32	32	32	34	34	34	27	27	27
MO1		111	121		126	150		375	379
MO2	6	29	42	6	39	52	2	66	82
PR1	50	50	50	46	46	47	1	1	1
PR2*		330	631		141	261		332	633
RA1	60	72	73	73	93	96	42	154	155
RA3	35	53	53	47	75	75	6	54	56
RE1	66	66	116	61	61	129	2	2	143
RN1	3	3	3	3	3	3	1	1	1
Totale	384	934	1359	409	816	1097	247	1404	1937

Centro	Ricadute			Interruzioni trattamento			Reazioni avverse		
	gen-07	gen-08	gen-09	gen-07	gen-08	gen-09	gen-07	gen-08	gen-09
BO1	20	42	45	5	15	19	73	119	195
BO6									
FE1		2	2				26	30	30
FO1					4	6		1	1
FO2	8	8	8	2	2	2			
MO1		16	25		20	39		27	31
MO2		3	9		3	6		36	64
PR1									
PR2*		5	19		3	18		2	2
RA1	1	17	22	19	30	35		1	2
RA3		8	9	14	24	28			
RE1			28	1	1	34			
RN1	1	1	1						
Totale	30	102	168	41	102	187	99	216	325

* Il Centro PR-2 ha inserito all'interno del database numerosi pazienti, registrando la corrispondente scheda clinica, ma non ha ancora inserito tutte le relative schede trattamento. Pertanto, nel corso dell'analisi non è stato possibile uniformare il dato sulle caratteristiche dei pazienti con quello sulla descrizione dei trattamenti scelti.

Come già riscontrato nelle analisi precedenti, la compilazione delle schede presenti all'interno del database non è stata eseguita in modo uniforme dai diversi Centri. Infatti, il numero di “schede cliniche” (quindi il numero dei pazienti inseriti), di “schede trattamento” e di “schede visita” generalmente è aumentato progressivamente con la prosecuzione del progetto, mentre le altre tipologie di schede, come “ricadute”, “interruzione trattamento” e “reazioni avverse” sono state compilate in modo disomogeneo (Tab. 1.2). Il diverso approccio alla raccolta dei dati da parte dei vari Centri può essere dovuto sia alle diverse esigenze di informazione dei singoli Centri, sia all'incompleto utilizzo delle sezioni del database da parte dei clinici.

Durante l'elaborazione dei dati sono emerse alcune problematiche inerenti la coerenza dei dati inseriti, in particolare 1) pazienti che presentano “schede trattamento” riferite a più farmaci che si susseguono nel tempo ma mancanti delle relative schede “interruzione trattamento”, 2) pazienti che presentano delle interruzioni di trattamenti mai registrati.

Ciò non consente di poter tracciare una storia terapeutica dettagliata e veritiera per determinati pazienti. Si è provveduto quindi all'invio ai singoli Centri delle criticità riscontrate segnalando nello specifico i pazienti per i quali si richiedevano dei chiarimenti.

2. Descrizione dei pazienti

All'interno del database sono stati inseriti dati relativi a 1359 pazienti. La Tabella 2.1 riporta le caratteristiche demografiche e cliniche di questa coorte di pazienti.

Il 70% è di sesso femminile, dato in linea con l'epidemiologia della sclerosi multipla[1].

Il 60% dei pazienti che ricevono un trattamento farmacologico *disease-modifying* ha un'età compresa tra i 30 e i 49 anni, il 21% tra "50-59", l'11% ha più di 59 anni, mentre il restante 8% ha meno di 30 anni.

Considerando l'anno di esordio della sclerosi multipla, sono stati valutati gli anni di malattia calcolati al 2009. Il 28% dei pazienti inseriti all'interno del database ha "6-10 anni" di malattia, seguiti dal 22% dei pazienti che ha "11-15 anni" di malattia e dai pazienti "fino a 5" e "16-20" anni di malattia con il 15% per entrambi.

Nel 50% dei casi sono stati utilizzati i criteri diagnostici meno recenti (criteri di Poser[2]), mentre nel 41% si è ricorso a quelli attuali di McDonald[3]; nel 3% dei casi è stata diagnosticata una "sclerosi multipla possibile", mentre nel 6% non sono state fornite informazioni circa i criteri utilizzati nella diagnosi. L'elevata percentuale di utilizzo dei criteri di Poser, nonostante siano stati sostituiti da quelli di McDonald, è dovuta al fatto che in molti pazienti la malattia è stata diagnosticata prima del 2001, anno in cui sono entrati in vigore i criteri diagnostici più recenti.

Il gruppo di pazienti analizzati presenta nel 55% dei casi un decorso di tipo *relapsing remitting*, seguiti dall'8% con una forma *relapsing progressive*, 5% con sclerosi multipla *secondary progressive*, e 2% con *primary progressive*. Tuttavia, risultano numerosi i pazienti per i quali non è stato inserito alcun dato sul sottotipo di sclerosi multipla nella scheda clinica (30%).

Dall'analisi del grado di disabilità, valutato tramite la scala EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale), emerge che il 22% dei pazienti ha un valore EDSS compreso tra 1 e 1,5, il 15% tra 2 e 2,5, il 9% "4 e oltre", l'8% tra 3 e 3,5 e il restante 7% valori EDSS "minori di 1". Anche per questo dato risultano numerosi i pazienti senza l'indicazione del grado di disabilità (39%).

Come *markers* dell'infiammazione inclusi nei criteri diagnostici recenti, sono stati raccolti i dati relativi agli esami del liquor e alla risonanza magnetica (MRI), sia cerebrale che spinale.

L'esame del liquor ha mostrato nel 54% dei casi la presenza di bande oligoclonali, delle quali il 54% presenta un IgG index patologico positivo e il 13% un IgG index negativo; nel 33% dei casi non è stato indicato alcun IgG index. Solo nel 10% dei casi non sono state riscontrate bande oligoclonali. È rilevante il grande numero di dati mancanti (36%).

L'MRI cerebrale è stato eseguito sul 79% dei pazienti. Di questi il 29% presenta lesioni attive, il 42% lesioni non attive, mentre il 24% presenta lesioni di natura non definita.

L'MRI spinale è stato eseguito sul 49% dei pazienti. Di questi il 18% presenta lesioni attive, il 49% lesioni non attive, mentre il 13% non ha riportato alcuna lesione. Nel 57% dei casi non è stato svolto l'MRI spinale.

Per ciò che concerne il numero delle riaccensioni a 12 e a 36 mesi dalla diagnosi, il dato risulta particolarmente incompleto e pertanto poco indicativo; il dato mancante si attesta al 34% per le riaccensioni a 12 mesi e 39% per quelle a 36 mesi. Considerando le sole riaccensioni a 12 mesi si nota che il 23% dei pazienti non ha registrato alcuna ricaduta nel corso dell'anno, mentre il 42% ne ha registrate 1 o 2 (Tab. 2.1).

Tabella 2.1 Caratteristiche cliniche e diagnostiche dei pazienti

Caratteristiche	N. pazienti	% sul totale	Caratteristiche	N. pazienti	% sul totale
Pazienti totali	1359	100%	Pazienti totali	1359	100%
F:M	957:402	70:30	Esame liquor alla diagnosi		
Classi di età al 2008			Presenza di bande	730	54%
minore di 30	109	8%	IgG index positivo	393	54%
30-39	372	27%	IgG index negativo	93	13%
40-49	442	33%	dato mancante	244	33%
50-59	292	21%	Assenza di bande	137	10%
60 e oltre	144	11%	dato mancante	492	36%
Anni di malattia al 2009			Esame MRI cerebrale alla diagnosi		
fino a 5	205	15%	Esame eseguito	1079	79%
6-10	374	28%	Lesioni attive	315	29%
11-15	302	22%	Lesioni non attive	456	42%
16-20	199	15%	Lesioni presenti ma nnd*	257	24%
21-25	122	9%	No lesioni	44	4%
maggiore di 25	128	9%	dato mancante	7	1%
dato mancante	29	2%	Esame non eseguito	280	21%
Criteri diagnostici			Esame MRI spinale alla diagnosi		
MS (secondo McDonald)	558	41%	Esame eseguito	579	43%
MS (secondo Poser)	684	50%	Lesioni attive	106	18%
MS possibile	38	3%	Lesioni non attive	283	49%
no MS	2	0%	Lesioni presenti ma nnd*	77	13%
CIS	2	0%	No lesioni	108	19%
dato mancante	75	6%	dato mancante	2	5
Sottotipo di SM alla diagnosi			Esame non eseguito	780	57%
RR (Relapsing Remitting)	750	55%	Riacconsioni a 12 mesi dalla diagnosi		
SP (Secondary Progressive)	73	5%	0	313	23%
PP (Primary Progressive)	27	2%	1	367	27%
RP (Relapsing Progressive)	103	8%	2	152	11%
dato mancante	406	30%	3	46	3%
Classi EDSS alla diagnosi			>3	16	1%
minore di 1	93	7%	dato mancante	465	34%
1-1,5	299	22%	Riacconsioni a 36 mesi dalla diagnosi		
2-2,5	206	15%	0	327	24%
3-3,5	115	8%	1	186	14%
4 e oltre	120	9%	2	168	12%
dato mancante	526	39%	3	81	6%
			4	34	3%
			>4	35	3%
			dato mancante	528	39%

*nnd: natura non determinata

Figura 2.1 Tipologie dei sistemi funzionali compromessi

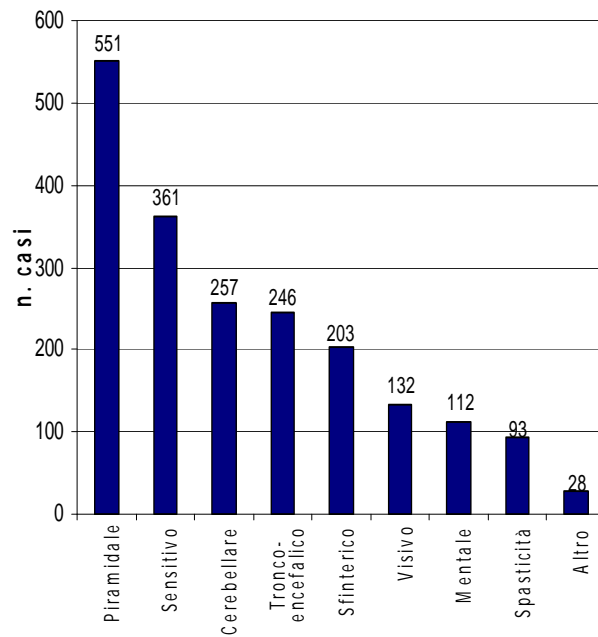


Tabella 2.2 Quantità di sistemi funzionali compromessi

N° Sistemi funzionali compromessi	N° pazienti
Uno	155
Due	173
Tre	144
Quattro	90
Cinque	46
Sei	30
Sette	7
Otto	12
Nove	15
<i>Dato mancante</i>	687
Totale	1359

Il sistema piramidale è il più colpito (551 casi), seguito dal sensitivo (361 casi), dal tronco-encefalico (257 casi) e dal cerebellare (248 casi) (Fig. 2.1). L'11% dei pazienti risulta avere un sistema funzionale compromesso, il 13% due sistemi, e l'11% tre sistemi funzionali compromessi (Tab. 2.2); il numero dei casi diminuisce all'aumentare del numero dei sistemi compromessi contemporaneamente. Oltre la metà dei pazienti (51%) non presenta tale informazione.

Figura 2.2 Tipologia delle patologie concomitanti

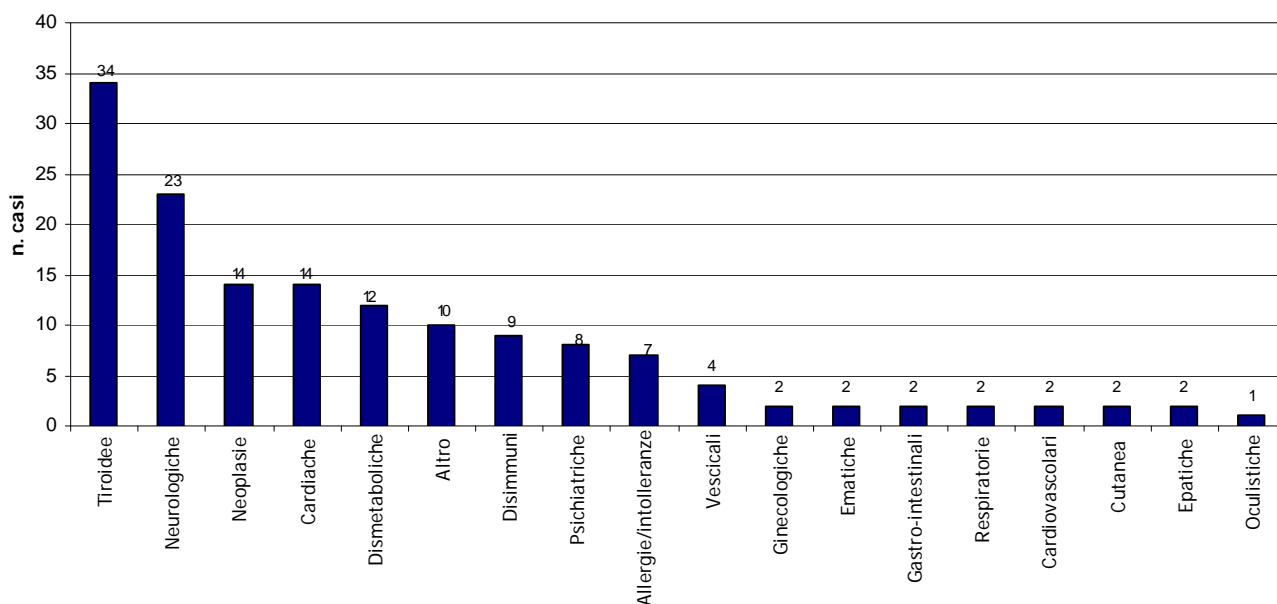


Tabella 2.3 Quantità delle patologie concomitanti

N° Patologie concomitanti	N° pazienti
Nessuna patologia concomitante	1237
1 patologia concomitante	98
2 patologie concomitanti	21
3 patologie concomitanti	2
4 patologie concomitanti	1
Totale	1359

Per il 91% dei pazienti non è stata registrata alcuna patologia concomitante mentre il 7% ne presenta una (Tab.2.3). Quelle segnalate più di frequente sono le patologie tiroidee (34 casi), le patologie neurologiche (23 casi), le neoplasie (14 casi) e le cardiache (14 casi) (Fig. 2.2).

3. Descrizione dei trattamenti

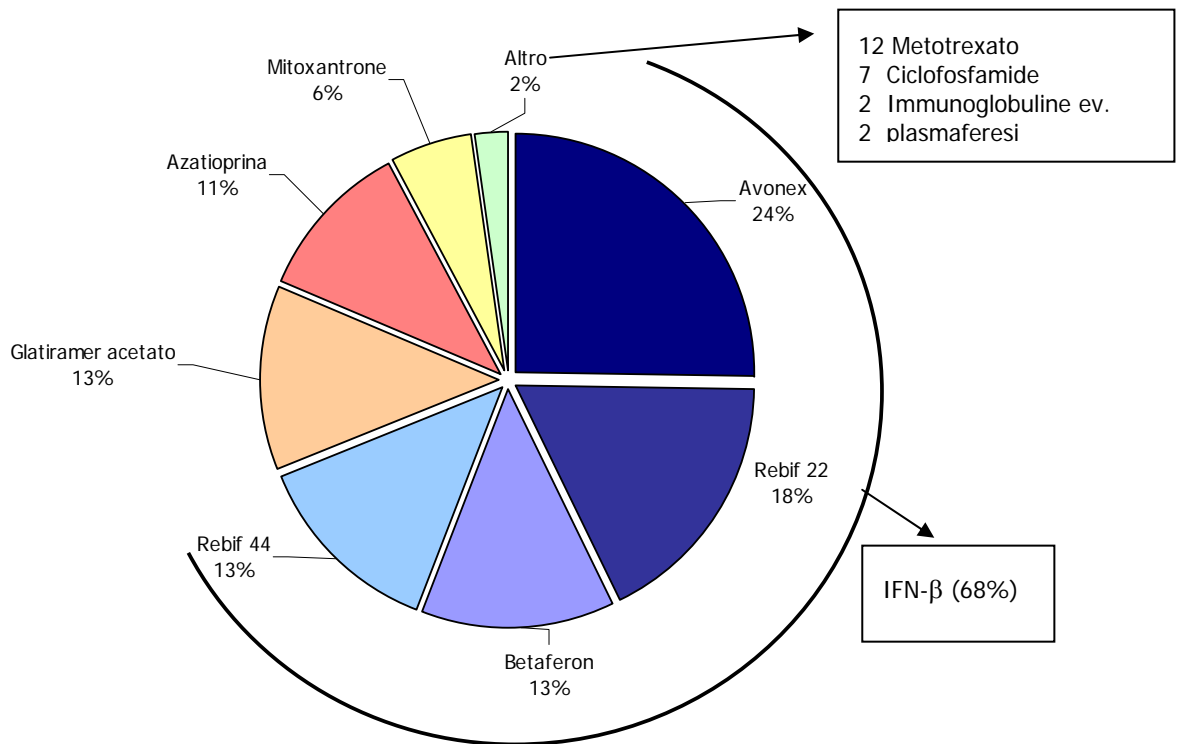
All'interno del database sono state inserite 1097 "schede trattamento" che si riferiscono ai pazienti che tuttora sono in cura presso i Centri sclerosi multipla sopra citati. Tali trattamenti sono stati iniziati in un periodo compreso tra il 1990 e il 2008, come indicato nel campo "data inizio trattamento". Per l'analisi dei dati non sono stati considerati i trattamenti inseriti come "trattamenti precedenti" all'interno della "scheda clinica principale". Occorre precisare che alcuni Centri hanno inserito solo i trattamenti relativi a pazienti che hanno cominciato la terapia con immunomodulanti e immunosoppressori a partire dalla data di inizio del progetto di monitoraggio (marzo 2006), mentre altri hanno registrato anche i dati relativi a pazienti che hanno iniziato la terapia in data precedente.

Tabella 3.1 Trattamenti inseriti nel database per ogni paziente

Pazienti per i quali è stato registrato	Numero
Nessun trattamento	411
1 trattamento	836
2 trattamenti	87
3 trattamenti	17
4 trattamenti	6
5 trattamenti	1
6 trattamenti	1
Totale	1359

Confrontando le "schede cliniche" con le "schede trattamento", si nota come per 441 dei 1359 pazienti (32%) non è stato inserito alcun trattamento, mentre la stragrande maggioranza dei pazienti - 836 (62%) - possiede 1 scheda trattamento compilata, 87 pazienti (6%) 2 schede trattamento e i restanti da 3 a 6 schede trattamento; tali trattamenti sono riferiti a farmaci diversi che si sono susseguiti nel tempo per la terapia di ciascun paziente (Tab. 3.1).

Figura 3.1 Scelta del farmaco



La scelta del farmaco è ricaduta nel 68% dei casi sull'interferone (24% Avonex, 18% Rebif 22, 13% Betaferon e 13% Rebif 44), nel 13% sul glatiramer acetato, nell'11% sull'azatioprina, nel 6% sul mitoxantrone; sono stati registrati anche 12 casi di trattamenti con metotrexato, 7 con ciclofosfamide e 2 casi in cui la scelta dei clinici è ricaduta rispettivamente sull'utilizzo di immunoglobuline endovena e sulla plasmaferesi.

Tabella 3.2 Posologie utilizzate per i vari farmaci

Farmaco	N° trattamenti con posologia standard	N° trattamenti con posologia difforme	N° trattamenti con posologia non indicata	Totale
Avonex	271 (1/sett)	5 (uno 2/sett; due 3/sett; due 1/mese)	1	277
Rebif 22	187 (3/sett)	6 (sei 2/sett)		193
Betaferon	139 (a gg alterni)	4 (tre 2/sett; uno 1/giorno)	1	144
Rebif 44	138 (3/sett)	3 (due 2/sett; uno 1/giorno)		141
Glatiramer acetato	133 (1/die)	4 (quattro 3/sett)	1	138
Azatioprina	115 (1/die)	5 (uno 1/sett; uno 2/sett; uno 3/sett; due 4/sett)		120
Mitoxantrone	35 (4/anno o 1/mese)	8 (tre 2/anno; quattro 1/sett; uno 1/giorno)	18	61
Metotrexato	10 (3/sett o 1/sett)	1 (uno 1/giorno)	1	12
Ciclofosfamide	5 (1/mese)	1 (uno 4/anno)	1	7
Immunoglobuline ev.	1 (5/sett)		1	2
Plasmaferesi	1 (2/sett)		1	2
Totale	1035	37	25	1097

La posologia indicata in scheda tecnica è stata rispettata nel 74% dei casi. Solo nel 3% dei casi si è riscontrato un regime posologico differente e, nel 2% dei casi, non è stato fornito il dato sulla posologia attuata. La più alta percentuale di posologie difforme da quelle standard si è riscontrata nel caso del mitoxantrone per il quale il 29% dei pazienti trattati con questo farmaco ha ricevuto un trattamento personalizzato (Tab. 3.2).

Allo scopo di indagare le modalità di scelta dei diversi trattamenti *disease modifying*, per ogni parametro clinico-diagnostico e demografico è stato definito un *cut-off* per distinguere due gruppi di esposizione e successivamente sono stati calcolati i *non-adjusted odds ratio* (una misura della probabilità che un evento si verifichi rispetto alla probabilità che non si verifichi) con un intervallo di confidenza al 95%, fissando come trattamento di riferimento l'Avonex, in quanto maggiormente utilizzato (Tab. 3.5).

Tabella 3.3 Scelta del trattamento in funzione dei parametri clinico-diagnostici

Farmaco	Sottotipo SM		Grado di disabilità		Esito MRI cerebrale	
	forme progr sul totale	OR [IC 95%]	EDSS ≥3 sul totale	OR [IC 95%]	lesioni attive sul totale	OR [IC 95%]
Avonex	9/243	Ref	30/230	Ref	65/193	Ref
Rebif 22	7/162	1.17 [0.39-3.53]	25/154	1.29 [0.70-2.38]	67/132	2.03 [1.26-3.28]*
Rebif 44	6/115	1.43 [0.44-4.53]	32/108	2.81 [1.54-5.15]*	47/96	1.89 [1.11-3.21]*
Betaferon	31/129	8.22 [3.59-19.37]*	51/126	4.53 [2.60-7.92]*	39/83	1.75 [1.00-3.05]*
Glatiramer acetato	7/134	1.43 [0.47-4.32]	29/129	1.93 [1.06-3.53]*	47/94	1.97 [1.16-3.36]*
Mitoxantrone	26/53	23.21 [9.19-60.15]*	26/52	6.67 [3.26-13.70]*	14/40	1.06 [0.49-2.29]
Azatioprina	32/62	27.73 [11.33-69.79]*	23/45	6.97 [3.28-14.90]*	16/50	0.93 [0.45-1.89]

*dato statisticamente significativo

Farmaco	Sesso		Età	
	Femmine sul totale	OR [IC 95%]	Età ≥50 sul totale	OR [IC 95%]
Avonex	204/277	Ref	54/223	Ref
Rebif 22	127/163	0.69 [0.49-1.05]	28/165	0.70 [0.41-1.19]
Rebif 44	98/141	0.82 [0.51-1.31]	10/131	0.32 [0.15-0.67]*
Betaferon	96/144	0.72 [0.65-1,14]	48/96	2.06 [1.28-3.34]*
Glatiramer acetato	106/138	1,19 [0.72-1.97]	33/105	1.30 [0.77-2.18]
Mitoxantrone	37/61	0,55 [0.30-1.03]	19/42	1.87 [0.96-3.61]
Azatioprina	80/120	0.72 [0.44-1.17]	71/49	5.98 [3.64-9.85]*

*dato statisticamente significativo

3.1.1 Sottotipo SM

Tabella 3.4 Trattamento farmacologico delle diverse forme di SM

Farmaco	RR (%)	RP (%)	SP (%)	PP (%)	Tipo SM non indicata	Totale
Avonex	234 (30%)	5 (8%)	3 (6%)	1 (6%)	34	277
Rebif22	155 (20%)	4 (7%)	3 (6%)		31	193
GA	127 (16%)	2 (3%)	3 (6%)	2 (11%)	4	138
Rebif44	109 (14%)	5 (8%)	1 (2%)		26	141
Betaferon	98 (12%)	15 (25%)	13 (26%)	3 (17%)	15	144
Azatioprina	30 (4%)	18 (31%)	7 (14%)	7 (39%)	58	120
Mitoxantrone	28 (4%)	8 (14%)	16 (32%)	1 (6%)	8	61
Metotrexato	3 (-)	1 (2%)		3 (17%)	5	12
Ciclofosfamide	2 (-)	1 (2%)	3 (6%)	1 (6%)		7
Plasmaferesi	2 (-)					2
Immunoglobuline e.v.	1 (-)		1 (2%)			2
Totale	789 (100%)	59 (100%)	50 (100%)	18 (100%)	181	1097

Nella forma *relapsing remitting* (n. 789) l'IFNβ1-a (Avonex e Rebif) è stato somministrato nel 64% dei casi, nel 16% il glatiramer acetato, seguiti dal Betaferon (12%), dall'azatioprina (4%) e dal mitoxantrone (4%). Nel trattamento della forma *relapsing remitting*, l'utilizzo di immunosoppressori, quali azatioprina e mitoxantrone, rappresenta una seconda o terza scelta terapeutica dopo che altri trattamenti sono risultati inefficaci o intollerabili da parte del paziente. I trattamenti farmacologici maggiormente impiegati per il trattamento della forma *relapsing progressive* (n. 59), sono: azatioprina nel 31% dei casi, Betaferon 25% e mitoxantrone nel 14%. Nella forma *secondary progressive* (n. 50), il 32% dei pazienti ha ricevuto un trattamento con mitoxantrone, nel 26% si è scelto Betaferon e nel 14% azatioprina.

Poiché per la forma di malattia *primary progressive* non esistono trattamenti con indicazione registrata, risulta importante analizzare le scelte dei clinici in questa circostanza. Nel 39% dei casi la scelta è ricaduta sull'azatioprina, seguita da Betaferon e metotrexato entrambi scelti nell'17% dei casi. I casi rimanenti sono stati trattati con Avonex nel 7% dei casi e con glatiramer acetato nel 4%.

Tra gli immunosoppressori il trattamento più utilizzato è l'azatioprina, usata in tutte le forme della malattia: 30 casi per la *relapsing remitting*, 18 casi per la *relapsing progressive*, 7 casi per la *secondary progressive* e 7 casi per la *primary progressive*.

Come si può notare dall'analisi statistica (Tab.3.4), nelle forme progressive della malattia (*relapsing progressive*, *primary progressive* e *secondary progressive*) i pazienti sono stati trattati più spesso con Betaferon, mitoxantrone e azatioprina ed esiste una forte associazione tra decorso progressivo e la

scelta di tali farmaci rispetto all'IFNB1-a, che viene invece preferito nel caso di forme recidivanti (*relapsing remitting*).

3.1.2 Grado di disabilità

Tabella 3.5 Trattamento farmacologico per diversi valori EDSS

Farmaco	EDSS <di 1 (%)	EDSS 1-1,5 (%)	EDSS 2-2,5 (%)	EDSS 3-3,5 (%)	EDSS 4 e oltre (%)	EDSS non indicato	Totale
Avonex	22 (26%)	115 (36%)	63 (28%)	22 (19%)	8 (7%)	47	277
GA	19 (22%)	48 (15%)	33 (15%)	14 (12%)	15 (13%)	9	138
Rebif22	16 (19%)	65 (20%)	48 (21%)	13 (11%)	12 (11%)	39	193
Rebif44	12 (14%)	41 (13%)	23 (10%)	23 (20%)	9 (8%)	33	141
Betaferon	10 (12%)	30 (9%)	35 (15%)	27 (24%)	24 (21%)	18	144
Azatioprina	4 (5%)	8 (2%)	10 (4%)	9 (8%)	14 (13%)	75	120
Mitoxantrone	2 (2%)	11 (3%)	13 (6%)	3 (3%)	23 (21%)	9	61
Ciclofosfamide		2 (1%)			3 (3%)	2	7
Immunoglobuline e.v.		1 (-)			1 (1%)		2
Metotrexato			1 (-)	3 (3%)	3 (3%)	5	12
Plasmaferesi		2 (-)					2
Totale	85 (100%)	323 (100%)	226 (100%)	114 (100%)	112 (100%)	237	1097

L'analisi della distribuzione dei trattamenti in base al valore EDSS (Tab. 3.5) del paziente rivela che l'IFNB1-a e il glatiramer sono più utilizzati nei casi con disabilità bassa (EDSS fino a 2,5); mentre Betaferon e immunosoppressori vengono impiegati maggiormente con l'aumentare del grado di disabilità. In particolare nei casi con EDSS superiore a 3,5 i farmaci prevalentemente impiegati sono Betaferon e mitoxantrone, entrambi usati nel 21% dei casi.

L'analisi statistica (Tab. 3.2) rivela che per valori di disabilità elevati ($EDSS \geq 3$) si preferisce l'utilizzo di trattamenti a somministrazione giornaliera più frequente (Betaferon), a dosaggi più elevati (Rebif44) oppure con principi attivi alternativi all'interferone. Infatti, per i pazienti con $EDSS \geq 3$ vengono preferiti all'Avonex in ordine crescente i seguenti trattamenti: glatiramer acetato ($OR=1,93$), Rebif44 ($OR=2,81$), Betaferon ($OR=4,53$), mitoxantrone ($OR=6,67$) e azatioprina ($OR=6,97$). Per tutti questi farmaci esiste un'associazione statisticamente significativa tra la loro scelta e un'elevata disabilità del paziente.

3.1.3 Esito MRI cerebrale

Per valutare la scelta del trattamento in funzione dell'esito MRI cerebrale, sono stati considerati i soli pazienti per i quali era stato eseguito l'esame ed era stata rilevata la presenza di lesioni. La scelta del trattamento è stata analizzata in funzione della tipologia delle lesioni distinguendo tra "lesioni attive" e "non attive": sono stati quindi considerati 702 dei 1097 trattamenti totali (64%). Dall'analisi statistica

si evince che in caso di presenza di lesioni attive all'MRI cerebrale vengono preferiti all'Avonex, le altre specialità di l'IFNB1-a (Rebif22 OR=2,03 e Rebif44 OR=1,89), il Betaferon (OR=1,75) e il glatiramer acetato (OR=1,97).

3.1.4 Sesso ed età

Dall'analisi della scelta del trattamento in base al sesso e all'età dei pazienti, emerge che il sesso non rappresenta un discriminante di scelta per alcuno dei trattamenti. Al contrario, ponendo come valore di *cut-off* un'età di 50 anni, emerge che tra gli IFN-B1a il Rebif44 viene preferito all'Avonex in maniera statisticamente significativa nei pazienti più giovani (OR = 0,32). Al contrario nei pazienti più anziani vengono scelti, maggiormente, l'IFN-B1b (Betaferon) e l'immunosoppressore azatioprina, con un valore di OR rispettivamente di 2,06 e di 5,98 statisticamente significativi.

4. Descrizione delle interruzioni del trattamento

All'interno del database sono state compilate 187 schede "interruzione trattamento", di cui 29 si riferiscono ad un'interruzione temporanea del farmaco e 158 ad un'interruzione definitiva del trattamento.

Tabella 4.1 Interruzioni transitorie dei trattamenti e relative motivazioni

Farmaco	Interruzione transitoria	Motivazioni interruzioni transitorie				
		Effetti collaterali	Interruzione volontaria	Gravidanza	Interruzione per altra patologia	Vaccinazione antimalarica
Rebif 22	9	4	1	3		1
Avonex	8	4	2		2	
Rebif 44	5	2	2	1		
Betaferon	4	3	1			
Glatiramer acetato	2	2				
Mitoxantrone	1	1	1			
Totale	29	15	7	4	2	1

Delle 29 interruzioni temporanee registrate all'interno del database, 15 sono avvenute in seguito ad effetti collaterali (quattro per l'Avonex e per il Rebif22, tre per il Betaferon, due per il Rebif44 e per il glatiramer acetato rispettivamente e una per il mitoxantrone), 7 sono avvenute per interruzione volontaria del paziente (due in trattamento con Avonex e Rebif44 e uno con Betaferon, Rebif22 e mitoxantrone rispettivamente); 4 sono avvenute per gravidanza (tre per il Rebif22 e una per il

Rebif44); 2 si riferiscono all'Avonex che è stato interrotto per complicazione per altra patologia e 1 interruzione si è avuta per il Rebif22 in seguito a vaccinazione antimalarica (Tab.4.1).

Tabella 4.2 Interruzioni definitive del trattamento e relative motivazioni

Farmaco	Interruzione definitiva	Motivazioni interruzioni definitive							
		Effetti collaterali	Interruzione volontaria	Peggioramento	Evoluzione benigna	Raggiungimento dose prevista	Inefficacia	Interruzione per altra patologia	Altro
Avonex	40	10	2	19	4	2			3
Betaferon	32	12	1	8	1		2	1	7
Rebif 22	26	9		13	2		1	1	
Rebif 44	22	9	1	9	1			2	
Glatiramer acetato	15	5	2	4	1		2		1
Mitoxantrone	11			3		8			
Azatioprina	10	6	1		1		1		1
Metotrexato	2			1					1
Totale	158	51	7	57	10	10	6	4	13

Delle 158 interruzioni definitive del trattamento, il numero più alto (57 casi) riguarda i casi di peggioramento con passaggio ad altra terapia (diciannove casi per l'Avonex, tredici per il Rebif22, nove per il Rebif44, otto per il Betaferon, quattro per il glatiramer acetato, tre per il mitoxantrone e una per il metotrexato); si sono registrati 51 casi di interruzione definitiva per effetti collaterali (dodici a carico del Betaferon, dieci per l'Avonex, nove per Rebif22 e Rebif44 rispettivamente, sei per l'azatioprina e cinque per il glatiramer acetato); seguono 10 casi di interruzione per raggiungimento della dose prevista (quasi tutti, come prevedibile, a carico del mitoxantrone), altri 10 casi per evoluzione benigna della malattia, 7 per autogestione da parte del paziente, 6 per inefficacia del farmaco, 4 per complicazioni con altre patologie e le ultime 13 sono dovute a cause di vario tipo (Tab.4.2).

5. *Switch* dei trattamenti

In questo paragrafo vengono riportati gli *switch* dei trattamenti valutati analizzando le schede trattamento e le schede interruzione trattamento.

Il numero più alto di *switch* si è avuto per l'Avonex (34 casi su 277 prescrizioni, 14 dei quali hanno avuto un passaggio al Rebif44, 9 al glatiramer acetato e 6 al Rebif22), seguito dal Betaferon (23 casi su 144 prescrizioni, 9 dei quali hanno avuto un passaggio al glatiramer acetato, 4 all'Avonex e 3 all'azatioprina), dal Rebif22 (21 casi su 193 prescrizioni, 9 dei quali sono passati a una terapia con Rebif44, 5 all'Avonex e 4 al glatiramer acetato) e dal Rebif44 (15 casi su 141 prescrizioni, 7 dei quali hanno avuto un passaggio al Rebif22 e 4 al mitoxantrone). Inoltre, per il mitoxantrone si sono avuti 12 *switch* su 61 prescrizioni dove si è passati in 5 casi a un trattamento con Avonex, in altri 2 al glatiramer acetato e ciclofosfamide rispettivamente e in 1 caso al Rebif22, Betaferon e azatioprina rispettivamente (Tab.5.1).

Tabella 5.1 Switch dei trattamenti

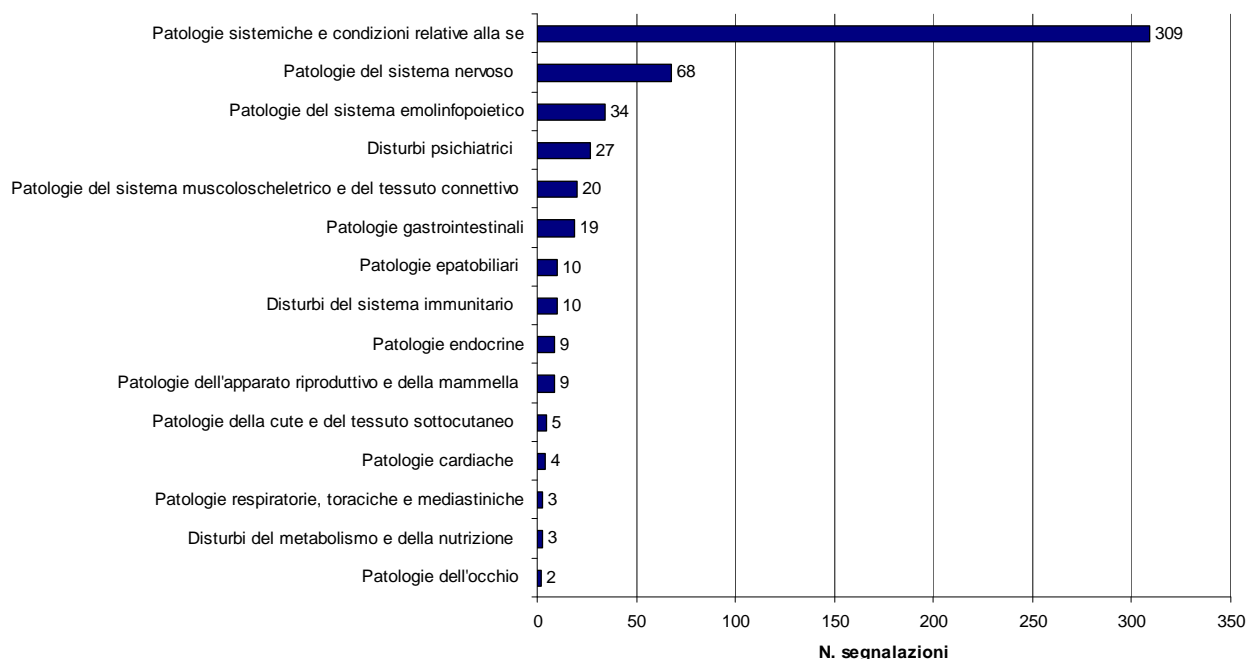
Da:	A::	Avonex	Rebif22	Rebif44	Betaferon	GA	MIT	AZA	CYC	IgG	Plasmaferesi	Totale	% su prescrizioni
Avonex		6	14	2	9			2		1		34	12%
Azatioprina					1		1			1		3	3%
Betaferon		4	2	1	9		2	3			2	23	16%
Glatiramer acetato		2	3	1			1					7	5%
Mitoxantrone		5	1		2			1	2			12	20%
Rebif22		5		9	1	4	1			1		21	11%
Rebif44		2	7				4	2				15	11%
Plasmaferesi							1					1	50%
Totale		18	19	25	4	25	10	8	2	3	2	116	11%

6. Descrizione delle reazioni avverse

Sono state inserite 325 “schede di segnalazione reazioni avverse”, per un totale di 532 reazioni (in alcune schede sono stati riportati più effetti collaterali riferibili al farmaco in uso).

Le reazioni avverse sono state organizzate secondo la classificazione sistemica organica MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Le reazioni più numerose appartengono alla categoria delle “*patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*” (58% delle reazioni), relative soprattutto a IFN-β e glatiramer acetato, seguite da “*patologie del sistema nervoso*” (13%) e da “*patologie del sistema emolinfopoietico*” (6%) soprattutto a carico degli immunosoppressori.

Figura 6.1 Numero di casi di reazioni avverse raggruppate per classificazione sistemica organica MedDRA



Ta

Tabella 6.1 Descrizione reazioni avverse in base ai trattamenti registrati

Farmaco	N. schede di segnalazione	N. reazioni avverse	Trattamenti registrati	% reaz. avverse/ trattamenti
Avonex	100	142	277	51%
Betaferon	82	136	144	94%
Rebif22	49	98	193	51%
GA	46	63	138	46%
Rebif44	41	76	141	54%
MIT	4	10	61	16%
AZA	3	7	120	6%
Altri farmaci			23	0%
Totale	325	532	1097	48%

Nel complesso, per il 48% dei trattamenti è stata registrata almeno una reazione avversa. Il tasso più elevato di segnalazioni rispetto al numero di trattamenti registrati per un determinato farmaco è attribuibile al trattamento con Betaferon (94%), seguono Rebif44 (54%), Avonex e Rebif22 (51% rispettivamente), glatiramer acetato (46%), mitoxantrone (16%) e azatioprina (6%, Tab. 6.1).

Tabella 6.2 Descrizione reazioni avverse per trattamento

MedDRA	Avonex	Betaferon	Rebif22	Rebif44	GA	MIT	AZA	Totale	%
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di iniezione	84	93	34	48	47	2	1	309	58%
Patologie del sistema nervoso	28	16	10	8	3	1	2	68	13%
Patologie del sistema emolinfopoietico	3	6	12	9	2	2		34	6%
Disturbi psichiatrici	6	5	15	1				27	5%
Patologie del sistema muscoloscheletrico	9	3	4	3	1			20	4%
Patologie gastrointestinali	2	1	8	3	1	2	2	19	4%
Disturbi del sistema immunitario	1	1	2	1	5			10	2%
Patologie epatobiliari		3	5				2	10	2%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	2	2	1		1	3		9	2%
Patologie endocrine	3	3	2	1				9	2%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	2	3						5	1%
Patologie cardiache			4					4	1%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				1	2			3	1%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	2				1			3	1%
Patologie dell'occhio			1	1				2	0%
Totale	142	136	98	76	63	10	7	532	100%

Le “*patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*” sono state registrate nel 30% dei casi in seguito ad un trattamento con Betaferon, nel 27% con Avonex. Le “*patologie del sistema nervoso*” sono state registrate nel 41% dei casi in seguito ad un trattamento con Avonex e nel 24% con Betaferon. Le “*patologie del sistema emolinfopoietico*” sono state registrate nel 35% dei casi in seguito a Rebif22. Le reazioni avverse da evidenziare per la loro importanza sono i *disturbi psichiatrici* (5%) registrati nel 55% dei casi in seguito a Rebif22 (Tab. 6.2).

7. Descrizione dei follow-up

All'interno del database sono state compilate 1937 "schede visita" relative a 1359 pazienti. Il 17% dei pazienti (229 casi) non ha registrato alcuna visita successiva alla prima scheda clinica inserita, mentre l'83% dei pazienti (1130 casi) ne ha registrata almeno una (Tab. 7.1).

Tabella 7.1 Numero di visite per pazienti

Pz per i quali è stata registrata	Numero
Nessuna visita	229
1 visita	790
2 visite	119
3 visite	99
4 visite	62
5 visite	26
6 visite	19
7 visite	4
8 visite	8
9 visite	2
10 visite	1
Totale	1359

Tabella 7.2 Esiti delle visite di *follow-up*

Esito della visita	Si	%	No	Dato mancante
Interruzione trattamento	111	8%	1479	347
Nuovo trattamento	92	7%	1428	417
Osservazione ADR	221	16%	1279	437
Osservazione ricaduta	125	9%	1381	431

Il 16% delle visite ha portato a una segnalazione di una reazione avversa, il 9% a un'osservazione di una ricaduta, l'8% a un'interruzione del trattamento e il 7% al cambiamento di terapia (Tab. 7.2).

Tabella 7.3 Cambiamento del decorso

Cambio decorso	Totale
RR --> SP	13
RR --> RP	8
RP --> SP	5
RP --> RR	2
SP --> RR	2
RR --> RP --> SP	2
PP --> SP	1
RR --> SP --> RP	1
cambiamenti dubbi	10
Totale	44

Sono stati registrati 44 casi di cambiamento di decorso, riferiti sia a cambiamenti avvenuti dalla prima scheda clinica alla visita successiva, sia a cambiamenti registrati tra diverse visite del paziente. Di questi, 13 sono relativi a un passaggio da una forma *relapsing remitting* a una *secondary progressive*, 8 da una *relapsing progressive* a una *relapsing progressive*; 5 da una *relapsing progressive* ad una *secondary progressive*, 2 casi da una *relapsing progressive* o *secondary progressive* ad una *relapsing remitting* rispettivamente, 1 caso da una *primary progressive* ad una *secondary progressive*. Ci sono anche 2 casi in cui si è avuto un triplice cambiamento del decorso passando da una *relapsing remitting* a una *relapsing progressive* quindi ad una *secondary progressive* e 1 caso passando da una *relapsing remitting* ad una *secondary progressive* quindi ad una *relapsing progressive*.

Infine, sono stati registrati 10 cambiamenti di decorso difficilmente giustificabili da un punto di vista clinico, probabilmente dovuti a errori di registrazione del dato. Pertanto, sono stati classificati come “dubbi” (Tab.7.3).

8. Descrizione delle ricadute

Sono state registrate 168 ricadute riferite a 136 pazienti, di cui l'85% presenta una sola ricaduta, il 9% due ricadute, il 5% tre ricadute e solo l'1% quattro ricadute. Il 90% dei pazienti inseriti all'interno del database non registra alcuna ricaduta.

Delle 168 ricadute registrate, il 92% (155 casi) presenta una terapia della ricaduta mentre l'8% (13 casi) non ha richiesto alcun tipo di trattamento per far fronte all'evento.

Tabella 8.1 Numero di ricadute segnalate per paziente

N ricadute segnalate x pz	N pz	%
1 ricaduta	115	85%
2 ricadute	12	9%
3 ricadute	7	5%
4 ricadute	2	1%
Totale	136	100%

Tabella 8.2 Trattamento delle ricadute

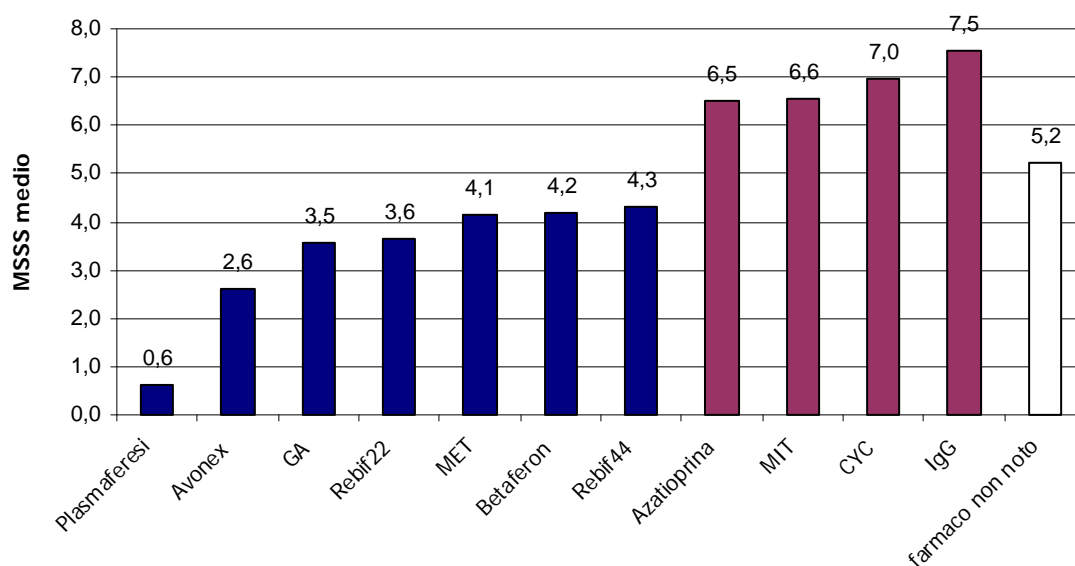
Terapia della ricaduta	Numero	%
No	13	8%
Si	155	92%
Totale	168	100%

9. MSSS (Multiple Sclerosis Severity Score)

Il Multiple Sclerosis Severity Score è un utile metodo per valutare la progressione della malattia in un gruppo di pazienti. Si tratta di un metodo matematico che corregge l'EDSS con la durata della malattia in anni, in modo tale da poter raffrontare la disabilità di pazienti con lo stesso periodo di durata della malattia. Tale metodo sfrutta un algoritmo che, partendo dal valore degli anni di malattia e dall'EDSS valutato all'ultima visita, fornisce un ulteriore parametro: l'MSSS. Esso rappresenta la velocità di progressione di quel paziente rispetto all'intero gruppo preso in considerazione. Ad esempio un paziente con MSSS pari a 9,0 è in rapida progressione della malattia, poiché ha una progressione più rapida del 90% della popolazione[4]

A partire dai dati relativi ai 1359 pazienti inseriti all'interno del database, sono stati selezionati solo i pazienti con un valore EDSS all'ultima visita e sono stati calcolati gli anni di malattia a partire dalla data della diagnosi. Sono stati esclusi i pazienti con meno di 1 anno di malattia, in quanto il metodo dell'MSSS non è applicabile. Pertanto sono stati selezionati 349 pazienti (26% del totale) che rispondevano a questi criteri. Tali dati sono stati elaborati tramite il programma MSSStest[®] che ha permesso di calcolare il valore MSSS per ogni singolo paziente. Successivamente è stato associato a ogni paziente il farmaco con cui era in trattamento al momento della valutazione dell'EDSS. Per ogni tipo di trattamento è stato calcolato il valore medio dell'MSSS di tutti i pazienti in cura con quel farmaco.

Figura 9.1 MSSS medio per trattamento farmacologico



È possibile notare (Fig.9.1) come i trattamenti immunomodulanti (IFN-B, glatiramer acetato) vengano utilizzati preferenzialmente per valori di MSSS medio relativamente bassi ($MSSS \leq 5$, lenta progressione della malattia), mentre i farmaci immunosoppressori (azatioprina, mitoxantrone, ciclofosfamide) trovano impiego quando la malattia progredisce più rapidamente ($MSSS \geq 5,5$). Inoltre, il parametro

dell'MSSS mette ancora più in luce la scala di scelta del trattamento in base alle condizioni patologiche del paziente, descrivendo nel complesso le diverse le opzioni di scelta operate dai clinici.

BIBLIOGRAFIA

1. Duquette P, Pleines J, Girard M, Charest L, Senecal-Quevillon M, Masse C. The increased susceptibility of women to multiple sclerosis. *Can.J.Neurol.Sci.* 1992; 19:466-471.
2. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann.Neurol.* 1983; 13:227-231.
3. McDonald WI, Compston A, Edan G *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann.Neurol.* 2001; 50:121-127.
4. Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T *et al.* Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology.* 2005; 64:1144-1151.

Tutte le informazioni sul Gruppo Regionale Sclerosi Multipla e sul monitoraggio dei trattamenti immunomodulanti e immunosoppressori per la sclerosi multipla sono pubblicate sul sito del CReVIF nella sezione dedicata al progetto:

http://www.crevif.it/neuroer/Gruppo_SM/index.htm

The screenshot shows a Mozilla Firefox browser window displaying the website 'Gruppo Regionale SM - Crevif'. The address bar shows the URL 'http://www.crevif.it/neuroer/Gruppo_SM/index.htm'. The website header includes the CReVIF logo and navigation links: 'home page', 'contatti', and 'link'. A 'stampa' (print) icon is also visible.

The main content area is titled 'Progetti in Neurologia' and features a sub-section for 'Gruppo Sclerosi Multipla'. Below this, there is a paragraph: 'Il Gruppo Regionale SM nasce con lo scopo di monitorare l'utilizzo e la scelta dei trattamenti immunomodulanti e immunosoppressori per la sclerosi multipla'.

Below the paragraph, there are several sections with descriptions:

- Tappe del progetto**: In questa sezione vengono descritte le tappe peculiari del progetto di monitoraggio regionale.
- Elenco Partecipanti**: In questa sezione vengono elencati tutti i Centri SM partecipanti al progetto e i relativi specialisti neurologi responsabili.
- Condivisione dati**: In questa sezione vengono descritte le modalità per condividere i dati tra i Centri SM e il CReVIF.
- Analisi dei dati**: In questa sezione vengono pubblicati i report contenenti le analisi periodiche dei dati raccolti.
- Avvisi e Comunicazioni**: In questa sezione vengono pubblicate le comunicazioni di servizio per il Gruppo Regionale SM.
- Documenti e Letteratura**: In questa sezione sono disponibili i Documenti ufficiali e la Letteratura di rilievo inerenti i trattamenti farmacologici della sclerosi multipla.

On the right side, there is a vertical menu with the following items: 'Tappe del Progetto', 'Elenco Partecipanti', 'Condivisione dati', 'Analisi dei dati', 'Avvisi e Comunicazioni', and 'Documenti e Letteratura'. Below this menu, there are links for 'Contatti' and 'Home Progetti Neurologia'.

On the left side, there is a sidebar with the following links: 'Quesiti on line sui farmaci', 'L'archivio dei quesiti al CReVIF', 'Il consumo dei farmaci in Emilia-Romagna', 'Pharmanews', 'L'attività della commissione regionale del farmaco', 'Le segnalazioni di reazioni avverse nella regione', 'Farmaci e intervallo QT', 'Therapeutic innovation', 'Selezione della letteratura', 'Le pubblicazioni del CReVIF', 'Il consumo dei farmaci di fascia C', and 'Progetti in Neurologia'. Below these links, there is a section titled 'IL CReVIF' with sub-links: 'Presentazione', 'Il Servizio di Informazione sui Farmaci', 'Fonti di documentazione', and 'Staff'.

At the bottom of the main content area, there is a note: 'Per accedere alle sezioni specifiche utilizzare il menù di destra'.

CENTRO REGIONALE DI VALUTAZIONE E INFORMAZIONE SUI FARMACI
VIA IRNERIO, 48 - 40126 BOLOGNA - TEL. 051-2091899 - TELEFAX 051-248862
E-MAIL: crevif.farmacologia@unibo.it
WEB: www.crevif.it

