



University of Catania - Department of Economics

Working Paper Series

n° 2010/03 – March 2010

Multiple Sclerosis patients'
preferences: a preliminary
study on disease
awareness and perception

by

Lara Gitto

MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS' PREFERENCES: A PRELIMINARY STUDY ON DISEASE AWARENESS AND PERCEPTION

Lara Gitto

Marzo 2010

Università di Catania and CEIS Sanità, Università di Roma "Tor Vergata"

Via Columbia 2, 00133 Roma

Tel.: 06 72595643 e-mail: Gitto@CEIS.uniroma2.it

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, disabling, and progressive illness, representing one of the most common causes of neurological disability in young and middle-aged adults. There is not a definitive treatment for MS yet. However, disease-modifying drugs (DMDs) for MS, which include interferon-beta and copolymer-1 have shown to be effective in reducing the frequency and severity of relapses and the progression of disability. The clinical efficacy of such therapies has been well documented in the medical literature. Instead, the factors underlying the decision to start the pharmacological treatment, to continue it or to drop out, have not been studied so far. Adverse drug effects, as well as patients' emotional states, therapeutic expectations, the need to assume the medicines very often, and lack of communication with medical staff, are some of the elements affecting patients' adherence to the therapy. Data from medical records of 567 MS patients referred to the MS Centre of the IRCCS Centro Studi Neurolesi (Messina) between the years 2001-2008 have been retrospectively analyzed in a first phase. Factors influencing patient decision to start a pharmacological treatment with DMDs, in agreement with the neurologist suggestion, have been evaluated by applying a multinomial logit model. The second phase of the study was cross-sectional and analyzed the data obtained through a questionnaire administered to consecutive outpatients referred to Centro Studi Neurolesi within March and May 2009 (n = 143). The probability to proceed in the treatment or to drop out was estimated through a probit model. The present research constitutes a novelty among the existing economic and medical literature: in fact, there are no, so far, studies evaluating factors underlying MS patients' decision to undergo a pharmacological treatment and to proceed it according to medical protocols. Moreover, a significant expenditure for health care systems is associated to MS treatment, both for patients who undergo the treatment (cost of medicines, productivity losses for patients who experience severe side effects, etc.) and for those who do not take the medicine or take it discontinuously. Given the documented evidence of augmenting costs (direct and indirect) with increasing disease severity, the ability of the DMDs to reduce relapse rates and slow the progression of MS may help to offset the cost of these therapies. Conversely, delayed treatment or poor compliance can dramatically increase costs and reduce benefits.

Keywords: disease modifying drugs (DMDs), compliance, multinomial logit, probit.

JEL classification: I19, C35, D89.

Background

La sclerosi multipla

La sclerosi multipla (SM) è una malattia del sistema nervoso centrale che rappresenta una delle cause principali di disabilità tra i giovani adulti.

La SM colpisce circa 2.000.000 persone nel mondo. In Italia, le persone diagnosticate con SM sono circa 50.000. La prevalenza di tale malattia è più elevata in alcune Regioni (tra cui la Sicilia).

La SM è caratterizzata da demielinizzazione a carattere infiammatorio disseminata nella sostanza bianca (mielina) del sistema nervoso centrale (costituito da encefalo e midollo spinale). Le manifestazioni della malattia differiscono a seconda delle aree colpite di encefalo e midollo. Il quadro clinico che ne consegue è caratterizzato da sintomi multiformi, variamente associati tra loro, che si susseguono e si sommano nel tempo: tra questi, vi sono deficit motori (facile affaticamento, paralisi di uno o più arti associata spesso ad un aumento del tono muscolare dell'arto compromesso, disturbi della coordinazione), ma anche disturbi sensitivi (sensazione di anestesia, formicolio), dell'equilibrio, della vista (annebbiamento, visione doppia), della parola e delle funzioni sfinteriche, soprattutto di quella vescicale.

La SM ha un decorso variabile da paziente a paziente. Nella maggior parte dei casi (85%) essa esordisce con il tipico andamento “*relapsing-remitting*” (a ricadute e remissioni – RRSM -), cioè con attacchi acuti successivi e ben delimitati seguiti da remissione totale o parziale, intervallati da periodi di benessere. Nel 15% dei casi la SM inizia con una lenta e graduale progressione dei sintomi (SM primariamente progressiva). La forma a ricadute e remissioni evolve poi, in un tempo variabile, verso una lenta progressione (SM secondariamente progressiva).

La terapia farmacologica e la sua efficacia clinica

A tutt'oggi non si dispone ancora di una cura risolutiva per la SM. Esistono, però, terapie farmacologiche “immunomodulanti” (*disease modifying drugs* DMDs), tali da ridurre la frequenza e la gravità delle ricadute, rallentare la progressione della malattia e prevenire la comparsa di nuove lesioni attive in pazienti con un andamento della malattia a ricadute e remissioni o secondariamente progressiva.

L'evidenza scientifica ha dimostrato che, nei casi di RRSM, la terapia con DMDs è tanto più efficace quanto più precocemente viene assunta, poiché previene il danno irreversibile che progressivamente si verifica a carico della mielina: ad esempio, dagli studi di Jacobs *et al.* (2000) e Comi *et al.* (2000) si evince come la somministrazione di DMDs, soprattutto per i pazienti che sono

ad alto rischio per la severità della sintomatologia riportata, dovrebbe iniziare anche prima di una diagnosi definitiva di SM.

L'argomento, comunque, è tuttora controverso (Johnson, 2007). L'autore sottolinea come sia possibile osservare dalla risonanza magnetica dei cambiamenti significativi nel quadro clinico dei pazienti anche prima che si abbia una diagnosi definitiva di SM: ecco perché ritardare l'inizio della terapia con per attendere un successivo episodio della malattia o la comparsa di nuove lesioni potrebbe determinare un rischio per il paziente, rischio che può essere evitato¹.

Al momento attuale, i farmaci approvati per il trattamento della SM comprendono 5 immunomodulanti, e un agente antineoplastico con proprietà immunomodulanti. Precedentemente alla loro introduzione, avvenuta a partire dal 1993, la malattia veniva contrastata con farmaci corticosteroidi somministrati nel momento in cui si verificava una ricaduta (Curtiss, 2007). Fondamentale per la SM appare l'interferone beta ricombinante (IFN-beta), il primo farmaco al mondo ufficialmente registrato per il trattamento della SM nella forma a ricadute e remissioni: sebbene non sia in grado di guarire la malattia, si è dimostrato efficace nel ridurre il tempo di comparsa della prima ricaduta dopo l'inizio della terapia, la frequenza annua e la gravità delle ricadute. E' stata, inoltre, evidenziata un'efficacia del farmaco nel rallentare la disabilità accumulata nel tempo.

Le preparazioni commerciali di IFN-beta attualmente disponibili sono prodotti *biotech*, ottenuti con la tecnica del DNA ricombinante da colture di batteri o cellule di mammiferi, e si distinguono tra loro per minime differenze a livello molecolare e per diverse modalità di somministrazione: tra esse vi sono Rebif (IFN-beta 1a nelle preparazioni a 22 mcg e 44 mcg da somministrare 3 volte alla settimana), Avonex (IFN-beta 1a, disponibile nel dosaggio da 30 mcg da somministrare una volta alla settimana) e Betaferon (IFN-beta 1b, che viene somministrato con un dosaggio di 250 mcg a giorni alterni). Analogamente all'IFN-beta, il Copolimero-1 (glatiramer acetato-Copaxone) viene utilizzato per il trattamento della RISM: anche il Copolimero riduce il numero ed il volume delle lesioni, nonché la comparsa di lesioni nuove e attive.

Tutti i farmaci sopra menzionati sono somministrati tramite iniezioni sottocutanee.

Il farmaco antineoplastico che viene impiegato nel trattamento della SM è il Mitoxantrone (Novantrone).

I principali contributi presenti in letteratura sui DMDs riguardano prevalentemente analisi sull'efficacia clinica e analisi costo efficacia.

¹ La somministrazione di DMDs, come si vedrà più avanti, non è, però, senza effetti. Ecco perché potrebbero esservi delle remore da parte dei pazienti ad intraprendere in tempi brevi il trattamento con questi farmaci, tanto più se essi si trovano in una fase della malattia in cui la disabilità è ancora limitata e per cui il beneficio del trattamento farmacologico potrebbe risultare inferiore agli svantaggi che derivano da quest'ultimo (Prosser *et al.*, 2003).

La maggior parte degli studi impiega dei dati ottenuti da *trials* clinici condotti a partire dai primi anni di somministrazione dei DMDs.

Tra questi studi sono di particolare rilievo: Panitch *et al.* (2005), che fanno riferimento allo studio EVIDENCE (*Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy*), uno dei principali *trials* condotti sui pazienti affetti da SM. Nel *trial* randomizzato controllato, che ha osservato 677 pazienti presso 36 centri, affetti da RRSM, l'efficacia clinica dell'IFN-beta è stata valutata dopo 6 mesi dall'inizio dell'osservazione: si è dimostrato come una percentuale che varia dal 63,3% al 74,9% dei pazienti in trattamento con IFN-beta-1a (nelle diverse preparazioni di Avonex e Rebif 44) non abbia registrato ricadute significative. Fa sempre riferimento al *trial* EVIDENCE lo studio di Sandberg-Wollheim *et al.* (2005), centrato sul tema della sicurezza nella somministrazione del farmaco: i risultati del *trial* sono riportati a 16 mesi dall'inizio dell'osservazione, e in esso si sottolinea come il maggior beneficio (minor numero di lesioni attive dalla risonanza magnetica) legato alla somministrazione con DMDs compensi il maggior rischio rappresentato da eventi avversi conseguenti alla somministrazione stessa. I risultati conclusivi del *trial* EVIDENCE sono riportati nello studio di Schwid *et al.* (2005), che sintetizza le osservazioni a 6 mesi, 12 mesi e 18 mesi.

Il confronto diretto tra interferone beta 1-b (Betaferon) e interferone beta 1-a (Rebif) viene posto nello studio di Koch-Henriksen *et al.*, studio multicentrico, controllato, randomizzato, della durata di 16 mesi, svolto su pazienti affetti da RRMS tra 18 e 55 anni con valutazione EDSS minore o uguale a 5,5 e sottoposti a trattamento con IFN-beta-1-a (Rebif, 143 pazienti) e IFN-beta 1-b (Betaferon, 158 pazienti). Nell'analisi si impiegano le curve Kaplan-Meier per valutare il tempo in cui il paziente non ha avuto alcuna ricaduta della malattia. Si richiamano le conclusioni dello studio EVIDENCE in termini di efficacia.

Un altro importante *trial* sull'interferone è lo studio PRISMS (*Prevention of Relapses and Disability by Interferon-b-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis*) multicentrico, in doppio cieco e controllato con placebo, condotto presso 22 centri sperimentali distribuiti in 9 Paesi. Allo studio PRISMS fanno riferimento i contributi di PRISMS Group (2001), svolto su 359 pazienti per un periodo di tempo lungo 4 anni che ha valutato l'efficacia di Rebif 22 e 44 vs. placebo. Oger *et al.* (2005) prendono avvio dai risultati già raggiunti dallo studio PRISMS, ampliando il campione fino ad osservare 560 pazienti: per i primi due anni di osservazione il confronto riguarda il placebo vs. interferone beta. I pazienti che hanno ricevuto il placebo, dal terzo anno in poi hanno iniziato ad aver somministrato interferone, mostrando un sensibile miglioramento nei tassi di ricaduta (da 2,6 ricadute in media nel biennio, a 1,2 ogni due anni). Si riscontrano, però, numerosi effetti collaterali a seguito della somministrazione di interferone.

Bonavita *et al.* (2006), in uno studio condotto per l'Italia hanno osservato 597 pazienti presso 8 centri per 2 anni. Il confronto è posto tra Avonex, Betaferon, Rebif 22 e Rebif 44. I risultati confermano il *trend* già evidenziato dagli altri studi sull'evidenza clinica dell'IFN-beta.

Studi più ampi sono quelli che confrontano con il placebo oltre all'IFN-beta anche il Copolimero: così, ad esempio, Chilcott *et al.* (2003), o Prosser *et al.* (2004) che sviluppano un modello finalizzato a stimare la variazione dei costi della malattia al variare della disabilità del paziente (misurata con la *Expanded Disability Status Scale* – EDSS – Kurtzke, 1983). In questo lavoro, le diverse strategie terapeutiche vengono valutate lungo un orizzonte temporale di 10 anni, al termine dei quali vi è un rapporto incrementale di costo efficacia pari a 2.200.000 dollari per QALY per le donne e 1.800.000 dollari per QALY per gli uomini, rispetto alla situazione in cui non viene intrapresa alcuna terapia con DMDs. Per una terapia della durata di 5 anni o meno, invece, l'alternativa più conveniente dal punto di vista del rapporto costo-efficacia è quella che non prevede alcun trattamento, dato che, come sottolineano gli autori, i benefici attesi dal trattamento non sono ancora apprezzabili e non compensano gli effetti collaterali indotti dallo stesso. Gli autori sostengono, implicitamente, come un trattamento terapeutico debba protrarsi per diversi anni prima che sia possibile effettuare una reale valutazione dei benefici e dei costi. La stessa argomentazione è ripresa da Noseworthy (2006), il quale esamina le ragioni per cui dovrebbero preferirsi *trials* clinici a lungo termine per analizzare l'efficacia degli interferoni. Tuttavia, l'autore sottolinea come allungando il periodo di osservazione si potrebbe perdere accuratezza nello studio: nel tempo, infatti, diminuisce il numero dei controlli medico-neurologici a cui i pazienti sono sottoposti (i *trials* clinici prevedono che i pazienti vengano sottoposti a visita inizialmente ogni 3-4 mesi, poi ogni sei mesi e per gli ultimi anni di osservazione è prevista, di solito, una visita per anno). L'impressione è che anche gli studi a lungo termine siano finalizzati a valutare l'efficacia a breve termine dell'interferone più che gli effetti sulla progressione di malattia nel tempo: futuri sviluppi della letteratura medico-economica in quest'ambito dovrebbe tenere in considerazione, in primo luogo, l'ampliamento dell'orizzonte temporale entro cui svolgere l'analisi².

In Italia la terapia con DMDs è prescrivibile a carico del SSN esclusivamente nei centri autorizzati, stabiliti da apposito decreto legislativo, che devono provvedere alla dispensazione dei farmaci, alla selezione dei pazienti e al monitoraggio clinico degli stessi (nota 65).

In particolare, l'IFN-beta può essere prescritto ai pazienti con forma di malattia “*relapsing-remitting*” con EDSS non superiore a 5,5 (cioè deambulanti autonomamente per almeno 500 metri)

² Più volte è stata sottolineata la mancanza, in letteratura, di *trials* clinici di qualità, caratterizzati da un ampio numero di osservazioni, un lungo orizzonte temporale, e misure di efficacia clinicamente significative: queste circostanze fanno sì che il vero costo della malattia non sia noto.

Un'altra critica riguarda il confronto tra effetti clinici ed economici dei DMDs, che non sono quasi mai adeguatamente aggiustati per tener conto delle differenze tra gruppi di pazienti e tipo di trattamento.

e che abbiano presentato almeno due ricadute nei due anni precedenti. L'IFN-beta può essere prescritto anche a pazienti con SM secondariamente progressiva che abbiano presentato almeno due ricadute o un punto di incremento nell'EDSS nei due anni precedenti (criteri stabiliti in base a quanto evidenziato nei lavori di Poser, 1983 e, più recentemente, Mc Donald, 2000)³.

La compliance verso il trattamento farmacologico

I pazienti diagnosticati con SM devono fronteggiare una notevole incertezza riguardo al futuro, per quanto riguarda i sintomi che potranno presentarsi e la progressione della malattia; per coloro che si sottopongono al trattamento con DMDs, ulteriore incertezza è determinata dalla capacità di procedere nella terapia e dagli effetti collaterali che la stessa potrà comportare.

A fronte di numerosi contributi incentrati sull'efficacia clinica della terapia con DMDs non sono stati ancora sufficientemente analizzati i fattori che sono alla base della decisione dei pazienti di iniziare il trattamento farmacologico, di proseguirlo o di abbandonarlo.

L'aderenza al trattamento terapeutico potrebbe, infatti, essere inficiata dagli effetti collaterali della terapia o da una inadeguata comunicazione tra medico e paziente sui benefici della stessa. Subito dopo la diagnosi, i pazienti non scelgono liberamente quale trattamento farmacologico seguire (con DMDs, con corticosteroidi al momento di ogni ricaduta, con immunosoppressori, etc.)⁴. Tale scelta spetta al neurologo, così come la scelta di quale, tra i diversi farmaci – interferone beta 1-a, interferone beta 1-b, copolimero – somministrare, che avviene, di solito, tenuto conto delle caratteristiche del paziente. Al paziente si richiede impegno e collaborazione per proseguire la terapia con continuità (l'IFN-beta deve, infatti, essere somministrato settimanalmente – Avonex-, trisettimanalmente – Rebif-, o a giorni alterni – Betaferon-), dato che la durata di quest'ultima non è predeterminata.

La frequente somministrazione richiesta per il farmaco e gli effetti collaterali ad esso connessi rendono la terapia con DMDs poco “gradita” ai pazienti. Dopo che il paziente ha iniziato il trattamento farmacologico potrebbe verificarsi un abbandono o una sua prosecuzione in modo discontinuo, con ciò vanificando i benefici che potrebbero ottenersi e aumentando il rischio di ricadute e/o di progressione della disabilità.

Gli effetti collaterali dell'IFN-beta non sono infrequenti e consistono prevalentemente in: sintomi simil-influenzali, sintomi locali (arrossamento della cute nel punto di inoculazione, necrosi cutanea,

³ Invece, il trattamento delle forme progressive o dei casi che non rispondono all'IFN-beta o al copolimero avviene con farmaci immunosoppressori (mitoxantrone, aziatioprina, ciclofosfamida, metotressato, ciclosporina, sulfasalazina, etc.).

⁴ In verità, non essendovi ancora una cura risolutiva per la SM, la scelta è limitata a poche alternative, enunciate nel precedente paragrafo, e si centra, piuttosto, sul momento più opportuno per iniziare la terapia

etc.), depressione, spasticità, fatica, insonnia, riduzione dei globuli bianchi e/o dei globuli rossi⁵, alterazione dei valori di funzionalità epatica, disfunzioni tiroidee.

Alcuni studi in letteratura si sono soffermati sulle ragioni che potrebbero determinare una scarsa aderenza al trattamento farmacologico con DMDs, avanzando possibili spiegazioni. O'Rourke e Hutchinson (2005) evidenziano tre principali ragioni per interrompere il trattamento: la prima è legata agli effetti collaterali connessi alla somministrazione di IFN-beta e copolimero, che potrebbero rendere intollerabile al paziente la sua prosecuzione; la seconda si riferisce, invece, al "fallimento" della terapia, rilevato quando non si verifica alcuna diminuzione nel tasso medio di ricaduta e/o vi sia un incremento di almeno 1 punto nella scala EDSS, rilevato in un arco temporale di 6 mesi. Una terza ragione è legata alla *non compliance*, definita dagli autori come la situazione in cui il paziente interrompe spontaneamente il trattamento farmacologico senza previamente consultarsi con il neurologo (in questa situazione è più difficile verificare l'effettiva interruzione, dato che il paziente di solito non informerà il medico; una verifica indiretta potrebbe evincersi qualora il paziente mostrasse un tasso di ricaduta superiore alla media nei mesi successivi all'interruzione del trattamento e registrasse un incremento della disabilità). Gli autori osservano nel loro studio 394 pazienti, diagnosticati con SM a ricadute e remissioni e SM secondariamente progressiva: 109 pazienti dopo 3 anni dall'inizio risultano avere interrotto il trattamento farmacologico: la percentuale di pazienti varia dal 14% dopo 3 anni per i pazienti con RRMS al 23% per i pazienti con SM secondariamente progressiva, percentuali che aumentano, negli anni successivi, fino al 19% e al 43% per i due gruppi di pazienti.

Gli effetti collaterali giustificano la maggior parte degli abbandoni e/o interruzioni: il 23% è motivato dal manifestarsi di sintomi simil-influenzali, il 21% dalla comparsa di alterazioni del tono dell'umore (depressione), il 16% dalla fatica e dal dolore avvertito nel sito della somministrazione. La percentuale di pazienti non aderenti al trattamento farmacologico è notevolmente inferiore rispetto a quanto riportato in altri lavori. Uno studio italiano (Milanese *et al.*, 2003) evidenzia una percentuale di abbandoni della terapia pari al 43% per i pazienti in trattamento con Betaferon e Rebif e del 68% per i pazienti in trattamento con Avonex. Interruzioni del trattamento farmacologico significative – pari al 39% dei pazienti che assumono IFN-beta e che hanno cambiato la somministrazione con altre formulazioni di interferone o con Copolimero -1 - sono state riportate anche da uno studio multicentrico canadese (Tremlett e Oger, 2003).

⁵ Con riferimento a quest'effetto collaterale della terapia con interferone beta, Rieckmann *et al.* (2004) hanno osservato retrospettivamente 2.482 pazienti per valutare gli effetti sugli esami ematologici a seguito della somministrazione di interferone beta. Si evidenzia come solo una piccola proporzione di pazienti (0,8%) abbia ridotto la somministrazione o interrotto il trattamento a seguito della comparsa di effetti collaterali ematici. La conclusione dello studio è che questo tipo di effetti collaterali è, di solito, di breve durata e non influisce significativamente sull'aderenza alla terapia.

Uno studio di Rio *et al.* (2005), condotto su 632 pazienti, sottolinea come il 17% dei pazienti osservati presso il centro neurologico catalano dove lo studio è stato svolto, prosegue in modo discontinuo il trattamento con DMDs: tale percentuale, già contenuta di per sé, va diminuendo nel tempo (quindi, quanto maggiore la durata del trattamento, tanto minore il numero di coloro che lo interrompono). Su un orizzonte temporale di 8 anni la percentuale di abbandoni della terapia che è stata osservata va dal 21,5% nel primo anno al 2,8% nell'ultimo anno, con un picco di 27,1% nel secondo anno. Lo studio presenta anche la descrizione del *follow up* per i pazienti che hanno interrotto la somministrazione di DMDs, mostrando come l'incremento della disabilità si verifichi in modo consistente per quei pazienti che hanno interrotto per inefficacia del trattamento; effetti negativi sono associati, seppure in misura minore, all'interruzione del trattamento su spontanea decisione del paziente (quindi per intolleranza agli effetti collaterali più che ad un'inefficacia della terapia stessa).

Uno studio osservazionale più recente è quello svolto da Twork *et al.* (2007) su 681 pazienti diagnosticati con RRMS e SM secondariamente progressiva. Di questi, il 75,5% dei pazienti è rimasto in trattamento per più di due anni, mentre gli effetti collaterali e il parere del medico in merito all'inefficacia del trattamento farmacologico hanno determinato l'abbandono della terapia. Gli autori rilevano come anche forti condizioni di disabilità (identificati dall'utilizzo della sedia a rotelle o di altri presidi) e la diagnosi di SM secondariamente progressiva determinino una bassa *compliance*.

Secondo Prosser *et al.* (2003), la decisione del paziente di interrompere il trattamento farmacologico dipende dalla percezione del paziente che gli effetti collaterali sperimentati a seguito della somministrazione siano equivalenti o peggiori, in termini di utilità negativa, dei sintomi della malattia che essi dovrebbero evitare o ridurre. Un'analoga spiegazione viene fornita anche da Milanese *et al.* (2003), a commento dell'elevato tasso di abbandoni nella terapia: a fronte di una sintomatologia della SM tale da determinare una disabilità molto bassa e una prognosi benigna sul decorso della malattia, i pazienti (in prevalenza le donne) potrebbero mostrarsi meno tolleranti nei confronti di una terapia che induce effetti collaterali frequenti di maggiore gravità. In altre parole, al paziente che inizia il trattamento con DMDs si chiede di "stare male oggi", a seguito della somministrazione del farmaco, a fronte di una probabile riduzione nel tasso di ricadute e nella severità delle stesse in futuro.

Il *trade off* tra una situazione di relativo benessere a fronte di una situazione connotata da una minore qualità della vita al momento presente in vista di un potenziale e non specificato beneficio in futuro si risolve a vantaggio della prima opzione.

Tuttavia, non dovrebbero trascurarsi i benefici in termini di salute e QALYs guadagnati nel lungo periodo (Benito-Leon *et al.*, 2003). Le perdite di produttività di un paziente con maggiore disabilità, tali da ostacolare in modo permanente lo svolgimento delle quotidiane attività, dovrebbero essere confrontate con le perdite di produttività indotte dalla terapia con DMDs (ad esempio, i sintomi simil-influenzali comporteranno fatica e spossatezza nelle 24 ore successive alla somministrazione ma, nella maggior parte dei casi, scompariranno senza lasciare ulteriori conseguenze fino alla somministrazione successiva).

Alla luce della “difficoltà” da parte dei pazienti nell’iniziare e nel proseguire regolarmente la terapia farmacologica, evidenziata nella breve rassegna fin qui condotta, il fine principale della presente ricerca è quello di valutare i fattori che influenzano la decisione dei pazienti di iniziare il trattamento farmacologico e, soprattutto, di proseguirlo con regolarità.

La prosecuzione regolare del trattamento farmacologico è un indice della *compliance* del paziente, nonché una *proxy* della consapevolezza della malattia da parte del paziente e della conoscenza sui benefici del trattamento farmacologico. E’ chiaro, infatti, che, quanto più il paziente è informato su questi ultimi, a fronte delle conseguenze, spesso irreversibili, che successive ricadute della malattia possono avere, sarà maggiormente propenso a proseguire nella terapia.

I pazienti che interrompono il trattamento farmacologico, come si è detto, sono maggiormente a rischio di ricadute: una preventiva identificazione dei fattori che possono determinare una minore *compliance*, può essere di aiuto ai medici per intraprendere con il paziente altri approcci terapeutici⁶.

Aspetti economici nel trattamento della SM e delle ricadute

Una spesa significativa per il sistema sanitario è associata al trattamento della SM, sia per i pazienti che intraprendono e proseguono regolarmente nel trattamento con DMDs, sia per i pazienti che non assumono tali farmaci o li assumono in modo discontinuo.

La maggior parte dei costi diretti per la SM include: il costo per la terapia con DMDs, il costo dei trattamenti per i sintomi indotti dalla malattia (ad esempio, farmaci mio-rilassanti per contrastare la

⁶ Tappenden *et al.* (2009), in un recentissimo lavoro sottolineano la mancanza di specifiche linee guida, negli Stati Uniti, per evitare la prosecuzione discontinua del trattamento farmacologico con DMDs, ed evidenziano anche i vantaggi (in termini di costo-efficacia) che, per converso, derivano dalla *compliance*.

Analogamente, Morrow (2007) ribadisce come la base di ogni programma sanitario in quest’ambito deve consistere nell’identificazione delle barriere che ostacolano la *compliance*. Tra le soluzioni proposte vi sono: una serie di colloqui con il medico, visite domiciliari da parte di personale infermieristico specializzato che possa assistere i pazienti al momento della somministrazione del farmaco, altre iniziative a supporto del paziente, tra cui anche assistenza finanziaria (un paziente che sperimenta dei severi effetti collaterali, tali da determinare una consistente perdita di produttività – assenze dal lavoro, calo del rendimento, etc. – potrebbe decidere di proseguire egualmente nel trattamento farmacologico qualora avesse la garanzia che nessuna perdita finanziaria gli occorrerà nel caso in cui la terapia risultasse troppo gravosa).

spasticità), i costi per il trattamento di fattori di comorbidità acuti che potrebbero insorgere ed essere determinati dalla patologia (ad esempio, infezioni del tratto urinario), il costo del trattamento degli effetti collaterali, eventuali altri costi legati a servizi sanitari (costi della degenza ospedaliera, assistenza infermieristica, fisioterapia ed altre terapie che risultassero necessarie).

I costi indiretti della SM includono: perdite di produttività, perdite salariali della famiglia del paziente qualora quest'ultimo necessitasse di essere assistito per svolgere le sue quotidiane attività, costi per rimuovere le barriere architettoniche dalla propria abitazione, altri costi opportunità (Grudzinski *et al.*, 2000, O'Brien *et al.*, 2003).

La maggior parte dei costi, sia diretti che indiretti, sono la conseguenza delle varie ricadute e della naturale progressione della malattia, che determina, nel corso del tempo, una disabilità irreversibile (anche se la correlazione dei tassi di ricaduta con la disabilità a lungo termine non è molto chiara, data l'evoluzione in gran parte imprevedibile della malattia).

Si è dimostrato come i costi (diretti e indiretti) legati alla SM aumentino all'aumentare della severità della malattia e della disabilità da essa comportata (Kobelt *et al.*, 2007).

Una strategia per ridurre i costi consiste, pertanto, nel ridurre il numero delle ricadute. Di solito le ricadute nella SM sono trattate con elevate somministrazioni di corticosteroidi, terapia a cui il paziente può sottoporsi sia in ospedale che a casa. Il costo di una ricaduta è direttamente correlato al livello di assistenza e prestazioni sanitarie erogate: proprio perché la malattia si caratterizza per la variabilità nella severità delle ricadute, le caratteristiche individuali del paziente, e la qualità e quantità di assistenza che può essere erogata, il costo effettivo di una ricaduta sfugge ad un calcolo accurato. Una stima approssimativa effettuata da O'Brien *et al.* (2003) ha mostrato come il costo medio per un episodio di ricaduta particolarmente severa (che richiede ospedalizzazione e riabilitazione) è pari a 12.870 dollari⁷. Il costo medio di un episodio di ricaduta di gravità moderata (tale da richiedere consulenza medico-neurologica urgente e somministrazione della terapia con cortisonici in ospedale o al domicilio del paziente) è pari a 1.847 dollari, e, infine, il costo medio di un episodio lieve (tale da richiedere delle visite di controllo e le prescrizioni mediche e farmacologiche necessarie per contrastare i nuovi sintomi) è pari a 243 dollari.

La maggior parte dei costi è imputabile a costi diretti e al prezzo dei farmaci (Kobelt *et al.*, 2007, Goldberg *et al.*, 2009). La stima non è, però, esauriente, perché, come già accennato, nel corso di una ricaduta il paziente sopporta dei costi opportunità, legati alle opportunità perdute e al tempo che deve dedicare alle cure ospedaliere o domiciliari e che potrebbe, altrimenti, dedicare al lavoro o alle attività domestiche svolte abitualmente.

⁷ In base al valore del dollaro nel 2002.

In aggiunta ai potenziali costi opportunità, i pazienti devono sopportare dei costi addizionali, legati all'assistenza per lo svolgimento delle attività quotidiane, e le eventuali spese per il trasporto. E' chiaro che, se i pazienti devono spendere parte del proprio reddito per fronteggiare tutte le necessità scaturenti dalla propria disabilità, il reddito non è più disponibile per altri usi.

Lo schema della ricerca

La presente analisi si articola in due momenti.

In una prima fase della ricerca, l'obiettivo è stato quello di valutare gli elementi noti ai pazienti e al medico prima dell'inizio della terapia con DMDs.

Il campione osservato è costituito da 567 pazienti diagnosticati con SM presso il Centro Studi Neurolesi di Messina, dove l'analisi è stata condotta. Le informazioni sui pazienti concernenti dati anagrafici, sintomatologia avvertita all'esordio della malattia, tipo di trattamento farmacologico prescritto, informazioni sull'eventuale ospedalizzazione sono state desunte dall'esame delle schede informatizzate disponibili per ciascun paziente, compilate presso il Centro Studi Neurolesi a partire dal 2001 fino al 2008. Come si vedrà, non tutti i pazienti diagnosticati sono tuttora in cura presso lo stesso Centro. Ad eccezione dei pazienti che hanno iniziato la terapia con DMDs o che, pur non avendo intrapreso alcun percorso terapeutico, si recano periodicamente al Centro per il controllo sul proprio stato di salute e il monitoraggio della progressione della malattia, la maggior parte di essi, soprattutto se la malattia all'esordio è caratterizzata da una sintomatologia non eccessivamente severa, tende a diminuire la frequenza dei controlli medici; potrebbe anche darsi che il paziente, se residente in luoghi situati a notevole distanza dal Centro dove la diagnosi è stata formulata, e qualora manifestazioni successive della malattia non si verificano a breve termine, decida di essere monitorato presso altri centri e/o presidi ospedalieri più vicini al proprio domicilio.

Le alternative a disposizione dei pazienti che sono state considerate, alla luce delle informazioni riportate nelle schede, sono le seguenti:

- 1) inizio della terapia entro 3 mesi dalla diagnosi;
- 2) inizio della terapia entro 6 mesi;
- 3) inizio della terapia entro 12 mesi;
- 4) inizio della terapia dopo un anno dalla diagnosi;
- 5) nessuna terapia con immunomodulanti: in questo caso, il paziente non rimane senza assistenza, in quanto, nel caso in cui abbia luogo una ricaduta, gli verranno somministrati corticosteroidi; lo stesso paziente potrà essere ricoverato qualora la ricaduta fosse particolarmente severa.

Può ipotizzarsi come la scelta dei pazienti sul momento più opportuno per iniziare la terapia dipenda dall'informazione che viene fornita dal neurologo e dalla percezione del proprio stato di salute.

Da un punto di vista metodologico, il problema può essere inquadrato nell'ambito della *random utility theory* (Manski, 1977, McFadden, 1981). I modelli *random utility* costituiscono un approccio valido per modellizzare le scelte dei consumatori quando queste ultime sono discrete (quando, cioè, si riferiscono a specifiche alternative: nel caso in esame, se iniziare il trattamento farmacologico a breve distanza dalla diagnosi o no).

Una maggior precisione nella definizione delle scelte dei pazienti sarebbe possibile, invece, qualora si facesse ricorso a *stated preferences*, che scaturiscono da una valutazione razionale da parte dei pazienti sul loro stato di salute.

Le preferenze rivelate risultano *ex post*, sulla base della scelta effettuata dal paziente. Dal punto di vista analitico, nei modelli *random utility* la funzione di utilità indiretta V_{nj}^* per un individuo n è composta da una parte deterministica e una parte casuale:

$$V_{nj}^* = \mathbf{b} \mathbf{x}'_{nj} + e_{nj}$$

La scelta y_n è rappresentata dal vettore $\mathbf{y} = [y_1, y_2]$, che include le seguenti variabili dicotomiche:

1 se la scelta è per l'alternativa y_1 (nel nostro caso, iniziare il trattamento farmacologico entro 3, 6, o 12 mesi)

$y_1 =$

0 altrimenti

1 se la scelta è per y_2 (nessun trattamento farmacologico)

$y_2 =$

0 altrimenti

La scelta per ciascun paziente dipende dal livello di utilità associato ad ogni alternativa:

$y_n = 1$ se $V_{n1}^* \geq V_{ni}^*$ per ogni $i \neq 1$

$y_n = 2$ se $V_{n2}^* \geq V_{ni}^*$ per ogni $i \neq 2$

In questo contesto, la strategia di stima selezionata quella di un modello *multinomial logit*. La specificazione del modello è condizionale alla stima di \mathbf{b} ; i disturbi, nel modello stimato, sono identicamente e indipendentemente distribuiti (IID) (Maddala, 1983).

La probabilità di scegliere ciascuna alternativa j , può, perciò, esprimersi come segue:

$$P_{nj} = e^{b_j \mathbf{x}'_n} / \sum_{i=1}^J e^{b_i \mathbf{x}'_n}$$

dove J rappresenta tutte le scelte possibili.

La variabile dipendente nell'analisi è la scelta tra le diverse alternative che sono tra loro mutualmente esclusive; le variabili esplicative sono relative a caratteristiche cliniche dei pazienti, sintomatologia da essi riportata, presenza di ansia e di altri fattori di comorbidità, etc.

In una seconda fase dell'analisi, invece, sono stati osservati quei pazienti che hanno già iniziato la terapia con DMDs. In questo caso l'obiettivo è quello di valutare la probabilità che il trattamento farmacologico venga regolarmente seguito o che possano esservi delle interruzioni e/o degli abbandoni nel corso della terapia.

Da un punto di vista empirico, l'analisi è stata svolta impiegando un modello *probit*: la variabile dipendente assume valore = 1 se vi sono state delle irregolarità nella prosecuzione del trattamento farmacologico e = 0 se la terapia è stata seguita con regolarità.

Le variabili impiegate in questa seconda parte dell'analisi riguardano: caratteristiche cliniche dei pazienti (età, sesso, numero di ricadute, anni trascorsi dalla diagnosi, etc.) e altre variabili di controllo (istruzione, distanza in km dalla propria residenza al Centro Studi Neurolesi, etc.); variabili relative agli effetti collaterali imputabili al trattamento con DMDs, unitamente alla valutazione del paziente sulla "disutilità" connessa a ciascun effetto collaterale; ai pazienti è stato anche richiesto di descrivere la sintomatologia legata alla SM dall'esordio della malattia fino al momento dell'intervista.

Le statistiche descrittive sul campione di pazienti osservato nella prima fase dell'analisi possono osservarsi nella Tabella 1.

Tabella 1

Variabile	Media	Dev. standard	Min.	Max.
Età alla diagnosi	41	11	11	79
Età>41 (età mediana)	0.507	0.500	0	1
Sesso (1 = uomo, 0= donna)	0.388	0.487	0	1
Terapia con DMDs (1 = si, 0 = no)	0.439	0.496	0	1
Giorni di ospedalizzazione	2.834	7.760	1	58
Ospedalizzazione prima della diagnosi (1 = si, 0 = no)	0.246	0.431	0	1
Inizio del trattamento entro 3 mesi (1 = si, 0 = no)	0.266	0.442	0	1
Inizio del trattamento entro 6 mesi (1 = si, 0 = no)	0.052	0.224	0	1
Inizio del trattamento entro 12 mesi (1 = si, 0 = no)	0.045	0.209	0	1
Inizio del trattamento dopo 12 mesi (1 = si, 0 = no)	0.068	0.253	0	1
Nessun trattamento farmacologico	0.561	0.496	0	1
Avonex (1 = si, 0 = no)	0.132	0.339	0	1
Betaferon (1 = si, 0 = no)	0.213	0.410	0	1
Rebif (1 = si, 0 = no)	0.179	0.384	0	1
Copolymer-1 (1 = si, 0 = no)	0.019	0.138	0	1
Modifiche nel trattamento con DMDs (1 = si, 0 = no)	0.082	0.275	0	1
Sintomi: diminuzione di forza, paresi, plegia, etc.	0.238	0.426	0	1
Sintomi: disturbi sensitivi	0.268	0.443	0	1
Sintomi: disturbi visivi	0.146	0.353	0	1
Sintomi: diplopia	0.033	0.180	0	1
Sintomi: difficoltà nel movimento, problemi nell'equilibrio	0.507	0.500	0	1
Sintomi: disturbi del linguaggio	0.026	0.160	0	1
Sintomi: disturbi sfinterici	0.082	0.275	0	1
Altri sintomi	0.097	0.296	0	1
Numero di sintomi	1.40	0.703	0	7
2 o più sintomi (1 = si, 0 = no)	0.266	0.442	0	1
Altre patologie (1 = si, 0 = no)	0.363	0.481	0	1
Ansia (1 = si, 0 = no)	0.255	0.436	0	1

La popolazione di pazienti ha un'età media di 41 anni all'esordio della malattia (mentre, di solito, quest'ultima si presenta con maggiore frequenza tra i giovani adulti di età compresa tra i 20 e i 40 anni). Vi è una maggiore frequenza di pazienti di sesso femminile (61,2%). Il 44% circa dei pazienti intraprende un percorso terapeutico con DMDs, seppure in tempi diversi. L'IFN-beta 1b è il tipo di farmaco maggiormente prescelto, anche se recenti stime presso il Centro Studi Neurolesi mostrano come vi sia un numero crescente di pazienti in trattamento con IFN-beta 1a (Rebif) e come, negli ultimi mesi, un ridotto numero di pazienti non rispondenti al trattamento con IFN-beta siano stati avviati al trattamento con Natalizumab (Tysabri). L'8,2% di tutti i pazienti osservati ha modificato il trattamento farmacologico nel corso del tempo: se rapportata al numero di pazienti che hanno iniziato la terapia con DMDs (249 pazienti) questa percentuale sale al 18,47% (in altre parole, 46 pazienti hanno modificato il piano terapeutico).

Un quarto dei pazienti ha sperimentato una sintomatologia tale da rendere necessaria l'ospedalizzazione prima della diagnosi, ospedalizzazione la cui durata va da 1 giorno a poco meno di due mesi (presumibilmente nel caso in cui si sia reso necessario avviare un programma di riabilitazione oltre che sottoporre il paziente a trattamento farmacologico o ad accertamenti clinici): i sintomi sono stati raggruppati in categorie, che, come verrà poi ulteriormente specificato nella seconda parte dell'analisi, si riferiscono a sistemi funzionali diversi (diminuzione di forza/paresi/plegia, disturbi sensitivi, visivi, diplopia, difficoltà nel movimento/nella coordinazione e nell'equilibrio, disturbi del linguaggio, disturbi sfinterici, altro). Il loro numero varia da 0 a 7: entrambi questi valori sono, però, casi limite e si riferiscono a due soli pazienti, il primo dei quali lamentava solamente ansia e il secondo riportava tutta la casistica dei sintomi ad eccezione della visione sdoppiata (o diplopia). In media ciascun paziente riporta 1,4 sintomi e poco meno di un terzo lamenta il manifestarsi di 2 o più sintomi. Disturbi del movimento e della coordinazione e disturbi di tipo piramidale (deficit di forza, paresi, plegia) sono le manifestazioni della malattia che inducono maggiormente il paziente a far ricorso all'assistenza sanitaria. Non possiamo, però, ritenere che la malattia abbia prevalentemente questo esordio: di solito sintomi visivi o visione sdoppiata sono le prime manifestazioni della stessa; probabilmente, il carattere episodico o la minore "gravità" di questi sintomi, percepiti come meno invalidanti rispetto ad una condizione di paresi o plegia, fa sì che il paziente compia delle indagini sul proprio stato di salute solo quando si manifesta una sintomatologia particolarmente severa e/o invalidante (quindi non necessariamente i sintomi presenti alla diagnosi corrispondono ai sintomi che si sono presentati all'esordio della malattia, così come l'età del paziente alla diagnosi potrebbe non essere l'età in cui il paziente ha iniziato ad avvertire le prime manifestazioni della SM).

Il 36,3% dei pazienti presenta altri fattori di comorbidità, tra cui, in prevalenza ansia/depressione, disturbi tiroidei, anemia, ipertensione arteriosa, diabete.

Risultati delle stime e commento

I risultati delle stime del modello *multinomial logit* sono riportati nella Tabella 2.

Vengono stimate diverse equazioni, per ciascuna alternativa, che, come detto nel precedente paragrafo, è relativa al momento in cui la terapia con DMDs viene intrapresa.

Tabella 2

Variabili	Coefficiente	Errore standard
Inizio del trattamento entro 3 mesi		
Età alla diagnosi	-0.039***	0.006
Sesso	0.242	0.227
Pregressa ospedalizzazione	-1.044***	0.313
Sintomi: diminuzione di forza, paresi, plegia, etc.	0.785***	0.279
Sintomi: disturbi sensitivi	0.900***	0.288
Sintomi: disturbi visivi e visione sdoppiata	0.760**	0.344
Sintomi: difficoltà nel movimento, problemi nell'equilibrio	0.995***	0.305
2 o più sintomi	-0.847**	0.336
Ansia	0.683***	0.242
Distanza (km)	-0.001	0.001
Inizio del trattamento entro 6 mesi		
Età alla diagnosi	-0.078***	0.014
Sesso	-0.669	0.472
Pregressa ospedalizzazione	-0.527	0.542
Sintomi: diminuzione di forza, paresi, plegia, etc.	0.538	0.549
Sintomi: disturbi sensitivi	0.232	0.582
Sintomi: disturbi visivi e visione sdoppiata	1.543***	0.543
Sintomi: difficoltà nel movimento, problemi nell'equilibrio	0.510	0.584
2 o più sintomi	-0.971	0.647
Ansia	-0.092	0.531
Distanza (km)	0.003*	0.002
Inizio del trattamento entro 12 mesi		
Età alla diagnosi	-0.062***	0.013
Sesso	0.465	0.416
Pregressa ospedalizzazione	0.373	0.457
Sintomi: diminuzione di forza, paresi, plegia, etc.	-0.873	0.694
Sintomi: disturbi sensitivi	-0.321	0.554
Sintomi: disturbi visivi e visione sdoppiata	0.078	0.567
Sintomi: difficoltà nel movimento, problemi nell'equilibrio	-0.288	0.589
2 o più sintomi	-0.511	0.597
Ansia	0.296	0.472
Distanza (km)	0.001	0.002
Inizio del trattamento dopo 12 mesi		
Età alla diagnosi	-0.596***	0.011
Sesso	-0.593	0.392
Pregressa ospedalizzazione	0.203	0.396
Sintomi: diminuzione di forza, paresi, plegia, etc.	0.529	0.433
Sintomi: disturbi sensitivi	0.481	0.435
Sintomi: disturbi visivi e visione sdoppiata	0.092	0.540
Sintomi: difficoltà nel movimento, problemi nell'equilibrio	0.280	0.471
2 o più sintomi	-0.768	0.511
Ansia	0.070	0.412
Distanza (km)	0.002	0.002
R2 = 34.59; LR chi2 = 587.90		
*** = significativo al 99%; ** = significativo al 95%; * = significativo al 90%		

Il “*base outcome*” rispetto a cui avviene il confronto, indica che non viene intrapreso alcun trattamento farmacologico. L' R^2 del modello non ha un valore elevato: questa circostanza indica come altre variabili esplicative potrebbero considerarsi nell'analisi.

La maggior parte dei pazienti in trattamento con DMDs (23,07%, come si vedrà esaminando gli effetti marginali) inizia la terapia entro 3 mesi dalla diagnosi. Nella prima equazione stimata, quasi tutti i coefficienti risultano significativi. Tra i fattori che risultano determinanti in tale decisione vi sono, in particolare, la giovane età del paziente, l'ansia, la presenza di sintomi come difficoltà nel movimento, problemi sensitivi, diminuzione di forza e problemi visivi.

Si nota come la significatività dei coefficienti stimati diminuisca man mano che vengono considerate le altre alternative: è interessante notare come il segno di alcuni coefficienti si modifichi: ad esempio, la distanza tra il Centro Neurolesi e la residenza del paziente, misurata in km, presenta inizialmente un segno negativo, ad indicare che la decisione di iniziare la terapia farmacologica in breve tempo è condizionata dalla lontananza; lo stesso coefficiente assume, in seguito, un segno positivo. Evidentemente, il paziente che intraprende la terapia dopo 3, 6 o dopo un anno dalla diagnosi ha considerato tutti i fattori che potrebbero comportare un disagio, escludendo la distanza da questi ultimi o, meglio, ritenendola una difficoltà superabile. Analogamente accade con riferimento all'ansia, il cui coefficiente stimato è inizialmente significativo al 99% e correlato positivamente con l'inizio del trattamento con DMDs entro 3 mesi; la correlazione è negativa o non significativa per le altre alternative.

Il numero di sintomi mostra una correlazione negativa con la variabile dipendente: ciò significa che è il tipo più che la numerosità dei disturbi accusati a essere determinante nella decisione di iniziare la terapia con DMDs. Infine, una pregressa ospedalizzazione non influisce positivamente sulla decisione di iniziare a breve termine la terapia; a tal proposito, sarebbe interessante valutare l'opinione del paziente al momento delle dimissioni: tale correlazione negativa potrebbe significare, da parte del paziente, la convinzione di aver “risolto il problema”, anche se momentaneamente, e di non aver bisogno, almeno nell'immediato, di ulteriori terapie.

Gli effetti marginali possono osservarsi nella Tabella 3.

Tabella 3

Variabili	Probabilità
Inizio del trattamento entro 3 mesi (probabilità 23.07%)	
Età alla diagnosi	-0.48%***
Sesso	5.31%
Pregressa ospedalizzazione	-16.11%***
Sintomi: diminuzione di forza, paresi, plegia, etc.	14,40%***
Sintomi: disturbi sensitivi	16.71%***
Sintomi: disturbi visivi e visione sdoppiata	12.11%*
Sintomi: difficoltà nel movimento, problemi nell'equilibrio	16.81%***
2 o più sintomi	-11.55**
Ansia	12.73%***
Distanza (km)	-0.043%*
Inizio del trattamento entro 6 mesi (probabilità 3.67%)	
Età alla diagnosi	-0.21%***
Sesso	-2.35%*
Pregressa ospedalizzazione	-1.14%
Sintomi: diminuzione di forza, paresi, plegia, etc.	1.15%
Sintomi: disturbi sensitivi	-0.15%
Sintomi: disturbi visivi e visione sdoppiata	7.10%
Sintomi: difficoltà nel movimento, problemi nell'equilibrio	0.91%
2 o più sintomi	-2.18%
Ansia	-0.97%
Distanza (km)	0.01%*
Inizio del trattamento entro 12 mesi (probabilità 4.29%)	
Età alla diagnosi	-0.18%***
Sesso	2.03%
Pregressa ospedalizzazione	2.74%
Sintomi: diminuzione di forza, paresi, plegia, etc.	-3.69%**
Sintomi: disturbi sensitivi	-2.22%
Sintomi: disturbi visivi e visione sdoppiata	-0.89%
Sintomi: difficoltà nel movimento, problemi nell'equilibrio	2.33%
2 o più sintomi	-0.96%
Ansia	0.45%
Distanza (km)	0.007%
Inizio del trattamento dopo 12 mesi (probabilità 6.92%)	
Età alla diagnosi	-0.28%***
Sesso	-3.96%*
Pregressa ospedalizzazione	2.91%
Sintomi: diminuzione di forza, paresi, plegia, etc.	2.11%
Sintomi: disturbi sensitivi	1.47%
Sintomi: disturbi visivi e visione sdoppiata	-1.35%
Sintomi: difficoltà nel movimento, problemi nell'equilibrio	0.17%
2 o più sintomi	-3.03%
Ansia	-0.81%
Distanza (km)	0.01%

E' interessante osservare il "peso" dei sintomi nel determinare un inizio della terapia a breve termine. Alcuni sintomi hanno un coefficiente positivo solo nei primi modelli stimati;

consideriamo, ad esempio, i disturbi visivi, unitamente alla visione sdoppiata⁸: la presenza di questi ultimi aumenta del 12,11% la probabilità che il paziente inizi a breve termine la terapia con DMDs; la probabilità, sempre positiva, diminuisce al 7,1% nel caso in cui il paziente valuti di iniziare ad assumere DMDs entro 6 mesi, e diviene negativa (-0,96% e -1,35%) nel caso in cui si debba valutare l'inizio del trattamento in tempi successivi. Questo risultato indica come la "gravità" attribuita ai disturbi visivi costituisca un impedimento da risolvere in breve termine – entro 6 mesi -; gli stessi disturbi non vengono percepiti come un fattore determinante nella decisione di iniziare il trattamento farmacologico in tempi successivi.

In quest'ultimo caso, altri fattori, non considerati nella presente analisi, potrebbero essere maggiormente determinanti: ad esempio, potrebbe chiedersi ai pazienti quale è il livello di conoscenza della malattia che hanno raggiunto nei mesi successivi alla diagnosi (la decisione di intraprendere la terapia farmacologica potrebbe infatti dipendere da una scelta effettuata alla luce di nuove informazioni acquisite dal paziente, più che dalla semplice manifestazioni di alcuni sintomi per cui, inizialmente, il paziente potrebbe non avere una spiegazione plausibile).

Il campione osservato nella seconda fase dell'analisi comprende 143 pazienti, che sono stati intervistati presso il Centro Studi Neurolesi di Messina: le informazioni richieste riguardano anche gli effetti collaterali derivanti dal trattamento con DMDs e la valutazione sull'efficacia percepita dalla terapia e sui fattori di criticità nel proseguire la stessa.

Le interviste sono state condotte nel periodo Marzo-Maggio 2009 e sono state rivolte ai pazienti che si sono recati al Centro Studi Neurolesi per sottoporsi a visita neurologica di controllo. L'utilità delle interviste rivolte direttamente ai pazienti per monitorare la loro soddisfazione sul trattamento farmacologico è stata sottolineata da Curtiss (2007) o dal già citato studio di Twork *et al.* (2009). Un altro lavoro che affronta in dettaglio il problema della discontinuità nella terapia evidenziata a seguito di interviste sui pazienti è lo studio di Daugherty *et al.* (2005): gli autori hanno intervistato 108 pazienti in trattamento con IFNb-1a, IFNb-1b e Copolimero-1. L'evidenza che si trae dalle interviste dimostra come il tasso di discontinuità nel trattamento farmacologico vari dal 28% al 41% (28% per i pazienti in trattamento con copolimero, 34% IFNb-1a, e 41% per IFNb-1b)⁹.

Per il presente studio i pazienti sono stati previamente informati delle finalità e dello scopo della ricerca, e sono stati invitati a rispondere ad alcune domande relative al loro stato di salute, alla

⁸ Disturbi visivi (consistenti in diminuzione o appannamento della vista) e diplopia sono in questa stima impropriamente assimilati, in quanto dipendono da alterazioni in sistemi funzionali diversi (la diplopia dipende da disturbi tronco encefalici, a differenza dei disturbi visivi). Tuttavia, nella prospettiva del paziente, per cui il disagio determinato da disturbi visivi e diplopia è pressoché lo stesso, entrambi questi tipi di disturbi sono assimilabili.

⁹ Le quattro principali ragioni a sostegno della discontinuità sono gli effetti collaterali (riportati dal 52% dei pazienti), progressione della malattia, documentata dal neurologo (40%), percezione di inefficacia del trattamento da parte del paziente (20%), e costi – monetari – legati alla gestione degli effetti collaterali e del trattamento stesso (4%).

sintomatologia riportata dall'esordio della malattia, alla valutazione sull'efficacia legata al trattamento e sulla disutilità legata agli effetti collaterali indotti dalla terapia. Nelle schede compilate nel corso delle interviste a cura di una psicologa del Centro Studi Neurolesi, non sono stati riportati nomi e cognomi dei pazienti, al fine di garantire l'anonimato. Ciò dovrebbe aver indotto i pazienti a dichiarare correttamente le proprie opinioni sul trattamento con DMDs; infatti, è lecito supporre come difficilmente un paziente dichiarerà al neurologo di aver interrotto il trattamento con DMDs o di assumere il farmaco in modo discontinuo di propria iniziativa, perché non ne vede l'utilità o perché ritiene di poter gestire liberamente la somministrazione del farmaco.

Ecco perché è difficile stimare, a fronte di un certo numero di dosi di DMDs dispensate mensilmente dalla farmacia del Centro Studi Neurolesi, se e quante dosi vengano regolarmente assunte dai pazienti, e se eventuali ricadute o peggioramenti nel quadro clinico di un paziente siano la conseguenza, più che dell'inefficacia del trattamento farmacologico, di una irregolare prosecuzione dello stesso, circostanza, quest'ultima, che rende il paziente più "fragile".

Le domande contenute nel questionario sono risultate di facile comprensione per i pazienti, che sono stati intervistati prevalentemente prima dell'effettuazione della visita neurologica. Il questionario non è stato somministrato in un paio di casi, al termine della visita, in quanto i pazienti hanno dichiarato di non poter dedicare sufficiente tempo all'intervista.

Le statistiche descrittive per il campione di pazienti intervistato, che non è, comunque, pienamente rappresentativo della popolazione in trattamento presso il Centro Studi Neurolesi, soprattutto per quanto riguarda il tipo di DMD, possono osservarsi nella Tabella 4.

Tabella 4 – statistiche descrittive (143 pazienti)

Variabile	Media	Dev. standard	Min.	Max
Età	41	10.21	17	72
Sesso (1 = uomo, 0= donna)	0.349	0.478	0	1
Istruzione (1 = scuola dell'obbligo, 2 = istruzione secondaria, 3 = istruzione universitaria)	1.676	0.720	1	3
Avonex (1 = si, 0 = no)	0.202	0.403	0	1
Betaferon (1 = si, 0 = no)	0.195	0.398	0	1
Rebif 22 (1 = si, 0 = no)	0.314	0.466	0	1
Rebif 44 (1 = si, 0 = no)	0.167	0.375	0	1
Copaxone (1 = si, 0 = no)	0.083	0.278	0	1
Nessuna terapia al momento attuale	0.034	0.184	0	1
Numero di ricadute	4.21	7.99	0	48
Ultima ricaduta: meno di 6 mesi (1= si, 0 = no)	0.202	0.403	0	1
Ultima ricaduta: meno di 12 mesi (1= si, 0 = no)	0.104	0.307	0	1
Ultima ricaduta: meno di 36 mesi (1= si, 0 = no)	0.223	0.418	0	1
Ultima ricaduta: meno di 60 mesi (1= si, 0 = no)	0.090	0.288	0	1
Ultima ricaduta: più di 5 anni (1= si, 0 = no)	0.370	0.484	0	1
Maggiore severità della precedente ricaduta (1 = si, 0 = no)	0.323	0.469	0	1
Stessa severità della precedente ricaduta (1 = si, 0 = no)	0.183	0.388	0	1
Minore severità della precedente ricaduta (1 = si, 0 = no)	0.161	0.369	0	1
EDSS	1.938	1.599	0	6
Distanza (km)	46.510	25.305	1	83
Disturbi piramidali (1 = si, 0 = no)	0.832	0.375	0	1
Disturbi sensitivi (1 = si, 0 = no)	0.811	0.392	0	1
Disturbi cerebellari (1 = si, 0 = no)	0.874	0.332	0	1
Disturbi encefalici (1 = si, 0 = no)	0.370	0.484	0	1
Disturbi visivi (1 = si, 0 = no)	0.559	0.498	0	1
Disturbi sfinterici (1 = si, 0 = no)	0.552	0.498	0	1
Altri disturbi (1 = si, 0 = no)	0.125	0.332	0	1
Trattamento con corticosteroidi (1 = si, 0 = no)	0.766	0.424	0	1
Ospedalizzazione	0.133	0.500	0	1
Anni di terapia con immunomodulanti	6.525	3.822	1	14
Irregolarità nel trattamento con immunomodulanti (1 = si, 0 = no)	0.377	0.486	0	1
Effetti collaterali (1 = si, 0 = no)	0.950	0.217	0	1
Valutazione di sintomi simil-influenzali (0 = nessun sintomo, 5 = massima disutilità)	2.857	1.894	0	5
Valutazione di sintomi locali (0 = nessun sintomo, 5 = massima disutilità)	2.05	2.068	0	5
Valutazione di depressione/alterazione umore (0 = nessun sintomo, 5 = massima disutilità)	1.914	2.082	0	5
Valutazione di fatica (0 = nessun sintomo, 5 = massima disutilità)	2.271	2.031	0	5
Valutazione di insonnia (0 = nessun sintomo, 5 = massima disutilità)	1.35	1.93	0	5
Valutazione di anemia (0 = nessun sintomo, 5 = massima disutilità)	0.257	0.977	0	5
Valutazione di tiroidite (0 = nessun sintomo, 5 = massima disutilità)	0.235	0.861	0	5
Valutazione di altre alterazioni ematiche (0 = nessun sintomo, 5 = massima disutilità)	0.207	0.744	0	5
Valutazione di altri effetti collaterali (0 = nessun sintomo, 5 = massima disutilità)	0.428	1.325	0	5
Numero di effetti collaterali	3.257	1.633	0	7
Necessità di assumere altri farmaci per contrastare gli effetti collaterali (1 = si, 0 = no)	0.535	0.500	0	1
Beneficio dal trattamento con immunomodulanti (1 = si, 0 = no)	0.9	0.508	0	1
Valutazione del beneficio dal trattamento con immunomodulanti (1 = basso, 5 = elevato)	4.582	0.810	1	5
Valutazione sulla modalità di somministrazione degli immunomodulanti (1 = nessun fastidio, 5 = massimo fastidio)	2.865	1.455	1	5

L'età media dei pazienti è di 41 anni. Il 48% dei pazienti intervistati è di sesso femminile; la maggioranza dei pazienti intervistati ha completato il livello di istruzione secondaria e vive con la propria famiglia. Il 48,1% è in trattamento con Rebif, sia 22 che 44 (il 20,2% assume Avonex, il 19,5 segue la terapia con IFN-beta 1b e l'8,3% con Copaxone). Vi è una piccola percentuale di pazienti (3,4%) che, al momento dell'intervista non assume alcun farmaco: si tratta di pazienti che hanno comunque seguito per un periodo di tempo significativo la terapia con DMDs che, allo stato attuale, è sospesa in attesa di ridefinizione del piano terapeutico.

Ai pazienti sono state chieste informazioni sulla sintomatologia indotta dalla SM dall'esordio della malattia fino al momento attuale, agli effetti collaterali relativi alla somministrazione del farmaco: i pazienti hanno valutato, poi, la disutilità connessa a ciascun effetto collaterale, che viene graduata da 1 a 5 e, soprattutto, il beneficio percepito dal trattamento farmacologico (da 1 a 5, dove 1 corrisponde al minimo beneficio e 5 al massimo beneficio), unitamente alla valutazione sul fastidio percepito nel momento in cui occorre procedere alla somministrazione (anche questa valutazione va da 1 a 5, dove 1 corrisponde, però al minimo fastidio e 5 al massimo fastidio).

Tra gli effetti collaterali maggiore fastidio viene attribuito a sintomi simil-influenzali e fatica; minore fastidio, invece, è attribuito a quegli effetti che sono rilevabili solo a seguito di ulteriori accertamenti medici (ad esempio, anemia, tiroidite, altre alterazioni ematiche).

Può notarsi come la valutazione media del beneficio ottenuto dal trattamento con DMDs sia molto elevata (4,58), data la prevalenza di pazienti che attribuiscono il punteggio massimo di 5 al beneficio che ritengono di aver conseguito; 2,86, invece, è il valore medio attribuito al fastidio legato alla somministrazione del farmaco.

L'obiettivo dell'intervista è quello di soggettivizzare quanto più possibile tutti gli aspetti legati al trattamento con DMDs, dalla somministrazione, agli effetti collaterali, al beneficio che il paziente ritiene di aver conseguito dal trattamento farmacologico, unitamente ad un giudizio sulla gravità dell'ultima ricaduta (ai pazienti che avevano, invece, sperimentato una sola manifestazione della malattia, si è chiesto di giudicare se, a loro parere, i sintomi da essi avvertiti in quella circostanza avessero determinato una disabilità lieve, moderata o elevata).

Un punto debole nella composizione del campione consiste nella circostanza che esso raggruppa sia dei pazienti che sono in trattamento da pochissimo tempo (appena un anno) unitamente a pazienti che hanno iniziato il trattamento con DMDs da più di 10 anni (la durata del trattamento per i pazienti intervistati va da 1 a 14 anni): è chiaro come la valutazione sull'efficacia sarà più consistente se espressa da un paziente in trattamento da almeno 5 anni, un intervallo di tempo sufficiente per poter apprezzare una diminuzione nel numero di ricadute o, meglio, dell'incremento del punteggio della scala EDSS.

Il modello stimato in questa fase della ricerca, come già detto, è un probit; la variabile dipendente assume valore = 1 se il paziente ha seguito il trattamento farmacologico con discontinuità e pari a 0 in caso contrario. Nell'equazione stimata in questa fase preliminare della ricerca non vengono considerati i sintomi riportati dal paziente. Si tiene conto, invece, dell'assistenza ricevuta nel caso di una ricaduta (ospedalizzazione, somministrazione di corticosteroidi).

I risultati sono riportati nella Tabella 5.

Tabella 5 – Regressione probit

Variabile	Coefficiente	Errore standard
Età	-0.062**	0.031
Sesso	0.070	0.546
Istruzione	-1.140**	0.508
Distanza (km)	0.023*	0.013
Valutazione del beneficio	-0.076	0.311
Valutazione della modalità di somministrazione	0.737**	0.315
Numero di ricadute	-0.075**	0.032
Anni di trattamento	0.463***	0.147
Trattamento con corticosteroidi	4.160***	1.178
Ospedalizzazione	1.246*	0.713
Necessità di assumere altri farmaci per effetti collaterali	1.680**	0.702
Ultima ricaduta: minore severità	0.915	0.654
Ultima ricaduta: più di 5 anni	-1.240*	0.740
Valutazione di sintomi simil-influenzali	-0.428*	0.229
Valutazione di sintomi locali	-0.200*	0.129
Valutazione di depressione/alterazione dell'umore	0.087	0.153
Valutazione di fatica	0.029	0.208
Valutazione di insonnia	0.064	0.160
Valutazione di alterazioni delle analisi ematiche	-0.413	0.252*
Valutazione di altri disturbi	-0.082	0.253
Costante	-3.964	2.966
R2 = 52.18; LR chi2 = 52.46*** = significativo al 99%; ** = significativo al 95%; * = significativo al 90%		

Vi è una correlazione inversa e significativa tra le interruzioni nel trattamento e l'età del paziente (quindi, quanto più giovane il paziente, tanto più frequenti sono le interruzioni nella terapia); è significativa anche la correlazione inversa con il livello di istruzione: pazienti che hanno completato la scuola dell'obbligo saranno meno propensi a seguire con regolarità la terapia farmacologica rispetto a pazienti che hanno completato la propria formazione universitaria e che, si presume, siano maggiormente informati sulla malattia, sul trattamento farmacologico e sulle conseguenze della *non compliance*.

Una maggiore distanza dalla propria residenza al Centro Studi Neurolesi rende il paziente meno aderente alla terapia.

Rivestono particolare importanza i risultati legati alla valutazione del beneficio ottenuto dalla terapia: vi è una correlazione positiva tra valutazione del beneficio e *compliance*; al contrario, un

impatto negativo viene esercitato dal fastidio legato alla somministrazione del farmaco. In valore assoluto è maggiore il coefficiente stimato per quest'ultima variabile: una possibile interpretazione di questo risultato è che la regolarità nella prosecuzione del trattamento potrebbe essere maggiormente influenzata più che dal beneficio ottenuto, dal fastidio percepito (come si nota, oltretutto, esaminando, più avanti, gli effetti marginali).

Le precedenti ricadute (quindi la storia clinica del paziente) influenzano l'aderenza alla terapia: una minore gravità dell'ultima ricaduta aumenta del 35% la probabilità che il trattamento farmacologico venga proseguito in modo discontinuo. Tuttavia, l'assenza di ricadute nel breve periodo ha un effetto opposto, e tende, anzi, ad aumentare la *compliance* del paziente: in altri termini, quest'ultimo percependo una maggiore efficacia del trattamento non interrompe le somministrazioni.

L'ospedalizzazione o il trattamento con corticosteroidi nel caso di una ricaduta, invece, determinano una minore *compliance*: sarebbe interessante, nel corso di successive interviste, chiedere ai pazienti se il trattamento della ricaduta venga inteso come sostitutivo rispetto al trattamento con DMDs.

Gli effetti marginali sono riportati nella Tabella 6: la probabilità che la terapia con DMDs venga proseguita irregolarmente è del 41.64%.

Tabella 6 – Effetti marginali modello probit

Variabili	Probabilità = 41.64%
Età	-2.45%**
Sesso	2.74%
Istruzione	-44.51%**
Distanza	0.9%*
Valutazione del beneficio	-2.96%
Valutazione della modalità di somministrazione	28.78%**
Numero di ricadute	-2.94%**
Anni di trattamento	18.08%***
Trattamento con corticosteroidi	75.8%***
Ospedalizzazione	48.62%*
Necessità di assumere altri farmaci contro gli effetti collaterali	57.29%***
Ultima ricaduta: minore severità	35.28%
Ultima ricaduta: più di 5 anni	-42.97%**
Valutazione di sintomi simil-influenzali	-16.72%**
Valutazione di sintomi locali	-7.81%
Valutazione di depressione/alterazione dell'umore	3.42%
Valutazione di fatica	1.15%
Valutazione di insonnia	2.51%
Valutazione di alterazioni delle analisi ematiche	-16.14%*
Valutazione di altri disturbi	-3.23%

E' significativo notare come sintomi simil-influenzali o alterazioni delle analisi ematiche non influenzino la regolare prosecuzione della terapia, anzi, agiscono in senso opposto, come se il paziente, nonostante la disutilità associata a questi effetti collaterali, traesse da essi la conferma che

la terapia “funziona”. Sono, piuttosto, effetti collaterali legati a depressione, alterazione del tono dell’umore, fatica e insonnia a diminuire la *compliance*.

Tra le altre variabili considerate, la distanza è un fattore idoneo a diminuire l’aderenza alla terapia: ogni km in più di distanza aumenta la probabilità di discontinuità di circa l’1%.

Discussione dei risultati e limiti dello studio

I risultati dello studio, possono così sintetizzarsi: dalle schede informatizzate si evince come il 44% dei pazienti con SM diagnosticati al Centro Studi Neurolesi di Messina abbia iniziato la terapia con DMDs, seppure in tempi diversi.

La scelta di iniziare la terapia entro 3 mesi è dovuta principalmente alla giovane età del paziente, alla presenza di sintomi invalidanti che impediscono lo svolgimento delle attività quotidiane (ad esempio, la difficoltà nel movimento) e all’ansia.

La seconda fase dell’analisi, invece, utilizza le informazioni desunte da interviste a cui sono stati sottoposti 143 pazienti in cura presso il Centro Studi Neurolesi ed è finalizzata ad individuare i fattori che influiscono sulla regolare prosecuzione del trattamento con DMDs: un ruolo significativo può attribuirsi alla valutazione resa dal paziente sulla modalità di somministrazione del farmaco (le iniezioni per via sottocutanea non risultano particolarmente “gradite” ai pazienti), nonché la minore severità dell’ultima ricaduta.

Una minore aderenza al trattamento con DMDs si ha qualora siano presenti, a seguito della somministrazione effetti collaterali come insonnia, depressione e fatica.

Conclusioni e suggerimenti per ulteriori approfondimenti

Il presente studio deve intendersi come preliminare ad una ricerca più ampia attualmente in corso di svolgimento presso il Centro Studi Neurolesi di Messina. In una fase successiva del lavoro il database verrà incrementato con le osservazioni relative a tutti i pazienti diagnosticati (935 a fronte dei 567 pazienti considerati per la prima fase dell’analisi). Le interviste effettuate nella seconda fase dello studio dovrebbero riguardare tutti i pazienti in trattamento con DMDs (che, al momento attuale sono circa 280). Non si esclude la possibilità di estendere l’analisi ad altri Centri, per verificare se le conclusioni del presente studio siano generalizzabili o meno.

La valutazione della *compliance* dei pazienti assume particolare rilievo in un periodo come quello attuale: negli ultimi anni, trattamenti farmacologici alternativi sono stati introdotti (tra questi il Natulizumab – Tysabri -) o verranno introdotti a breve, le cui modalità e frequenza di

somministrazione potrebbero incontrare un maggior favore nei pazienti (la somministrazione del Natalizumab non avviene a cadenza bi-trisettimanale; oppure, a partire dal prossimo anno, dovrebbero essere disponibili farmaci la cui assunzione avviene per via orale).

La *compliance* non eccessivamente elevata, imputabile in misura sostanziale al fastidio legato alla somministrazione, potrebbe, perciò, essere migliorata. Al momento attuale, essa rimane, però, un problema notevole, alla luce anche delle potenziali conseguenze economiche (costo delle ricadute e spreco delle risorse che si verifica nel caso in cui il paziente dichiara di assumere regolarmente il farmaco, trascurando, invece, la somministrazione di alcune dosi che non vengono utilizzate e che, di per sé, hanno un costo).

Le implicazioni dello studio in termini di gestione del trattamento terapeutico e del rapporto che deve instaurarsi tra medico e paziente sono notevoli: alla luce dei risultati delle stime, è chiaro, ad esempio, come un paziente giovane, che presenti sintomi invalidanti (ad esempio, difficoltà nel movimento) e sia particolarmente ansioso, sarà maggiormente propenso ad iniziare il trattamento a breve termine e potrà necessitare di un adeguato supporto psicologico e di tutte le informazioni che lo rendano edotto della malattia e delle sue conseguenze. Tale considerazione viene poi confermata dai risultati della seconda parte dell'analisi: a fronte di un inizio della terapia in tempi brevi da parte dei pazienti più giovani, si nota come proprio questi ultimi mostrino la minore *compliance*, soprattutto se le ricadute successive alla prima sono di minore gravità.

La comunicazione tra medico e paziente dovrebbe, perciò, essere rafforzata, al fine di evitare, per quanto possibile, degli abbandoni, qualora essi non siano interamente attribuibili ad intolleranza al trattamento farmacologico.

Uno sviluppo successivo dell'analisi dovrà includere anche la sintomatologia riportata dal paziente dall'esordio fino al momento attuale.

Dal punto di vista metodologico si è evidenziato, tra gli aspetti critici, come il valore di R^2 nelle stime, soprattutto nella prima parte dello studio, sia piuttosto basso. Dovrebbero considerarsi ulteriori variabili esplicative, ed occorrerebbe, altresì, modellizzare con maggior precisione la funzione di utilità del paziente e le modifiche di quest'ultima determinate dalla malattia.

Proprio l'aspetto dell'utilità dovrebbe ricevere maggiore attenzione ed essere misurato attraverso scale validate a livello internazionale (Ford *et al.*, 2001), come la SF-36 (Freeman *et al.*, 2000) o altri questionari adatti per la patologia in oggetto (Nortvedt *et al.*, 1999, Nortvedt, 2003).

[Altre conclusioni da aggiungere sul costo per il SSN, dato che l'interferone è al terzo posto tra la spesa per farmaci in Italia]

Riferimenti bibliografici

- Benito-Leon J, Morales JM, Rivera-Navarro J, Mitchell AJ (2003), "A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life", *Disability and Rehabilitation*, 25:1291-1304.
- Bonavita S, Dinacci D, Lavorgna L, Savettieri G, Quattrone A, Livrea P, Bresciamorra V, Orefice G, Paciello M, Coniglio G, Di Costanzo A, Valentino P, Patti F, Salemi G, Simone I, Tedeschi G (2006), "Treatment of multiple sclerosis with interferon beta in clinical practice: 2-year follow-up data from the South Italy Mobile MRI Project", *Neurological Sciences*, 27:S365–S368.
- Chilcott J, McCabe C, Tappenden P, O'Hagan A, Cooper NJ, Abrams K, Claxton K (2003), "Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis" *British Medical Journal*, 326:522-527.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L *et al.* (2000), "Interferon beta 1a (Rebif) inpatients with acute neurological syndromes suggestive of multiple sclerosis: a multi-center, randomized, placebo controlled study", *Neurology*, 54 (Suppl 3): A85-A86.
- Curtiss FR (2007), "Pharmacoeconomic Modeling of Drug Therapies for Multiple Sclerosis—Are We Building Houses on Sand?", *Journal of Managed Care Pharmacy?*, 13, 3: 287-289.
- Daugherty KK, Butler JS, Mattingly M, Ryan M (2005), "Factors leading patients to discontinue multiple sclerosis therapies", *Journal of American Pharmacological Association*, 45(3):371-375.
- Ford H, Gerry E, Johnson M *et al.* (2001), "Health status and quality of life of people with multiple sclerosis", *Disability Rehabilitation*, 23: 516-521.
- Freeman J, Hobart J, Langdon D *et al.* (2000), "Clinical appropriateness : a key factor in outcome measure selection : the 36 item short form health survey in multiple sclerosis", *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 68: 150-156.
- Goldberg LD, Edwards NC, Fincher C, Doan QV, AL-Sabbagh A, Meletiche DM (2009), "Comparing the Cost-Effectiveness of Disease-Modifying Drugs for the First-Line Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis", *Journal of Managed Care Pharmacy* 15, 7: 543-555.
- Grudzinski AN, Hakim Z, Cox ER, Labiner DM, Bootman JL (2000), "Economic assessment of the relationship between disease exacerbations and the cost of multiple sclerosis", *Journal of Managed Care and Pharmacy*, 6:19–24.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP *et al.* (2000), "Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis", *New England Journal of Medicine*, 343: 898-904.
- Johnson KP (2007), "Control of multiple sclerosis relapses with immunomodulating agents", *Journal of the Neurological Sciences*, 256: S23–S28.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jo`nsson B (2007), "Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe", *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77:918–926.
- Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Christensen T, Frederiksen J, Ravnborg M, Jensen K, Helberg A, Kristensen O, Stenager E, Petersen T, Hansen T (2006), "A randomized study of two interferon beta treatments in relapsing–remitting multiple sclerosis", *Neurology*, 66: 1056-1060.
- Kurtzke J (1983), "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS)", *Neurology*, 33: 1444-1452.
- Maddala GS (1983), *Limited Dependent and Qualitative Variables in Econometrics*. Cambridge University Press: Cambridge.
- Manski CF (1977), "The structure of random utility models", *Theory and Decisions*, 8: 229-254.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, *et al.* (2001), "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis", *Annals of Neurology*, 50: 121–127.
- McFadden D (1981), *Econometric models of probabilistic choice*, in *Structural Analysis of Discrete Data with Economic Applications*, Manski CF, McFadden D (eds), MIT Press: Boston, 422–434.
- McFadden D, Train K. 2000. Mixed MNL models for discrete response. *J Appl Econom* 15: 447
- Milanese C, La Mantia L, Palumbo R, Martinelli V, Murialdo A, Zaffaroni M *et al.* (2003), "A post-marketing study on interferon beta-1b and 1 a treatment in relapsing _ remitting multiple sclerosis: different response in drop-outs and treated patients", *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74: 1689-1692.
- Morrow TJ (2007), "The costs and consequences of multiple sclerosis relapses: A managed care perspective", *Journal of the Neurological Sciences* 256: S39-S44.
- Nortvedt M, Riise T, Myhr K *et al.* (1999), "Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more", *Neurology*, 53: 1098-1103.
- Nortvedt M, Riise T (2003), "The use of quality of life measures in multiple sclerosis research", *Neurology*, 9: 63-72.
- Noseworthy JH (2006), "How much can we learn from long-term extension trials in multiple sclerosis?", *Neurology* 67: 930-931.

- O'Brien JA, Ward AJ, Patrick AR, Caro J. (2003), "Cost of managing an episode of relapse in multiple sclerosis in the US", *BMC Health Services Research*, 3: 17–29.
- Oger J, Francis G, Chang P (2005), "Prospective assessment of changing from placebo to IFN beta-1a in relapsing MS: The PRISMS study", *Journal of the Neurological Sciences*, 237 (1-2), 45-52.
- O'Rourke KET, Hutchinson M (2005), "Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns", *Multiple Sclerosis*, 11: 46-50.
- Panitch H, Goodin D, Francis G, Chang P, Coyle P, O'Connor P, Li D, Weinshenker B (2005), "Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing–remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: Final comparative results of the EVIDENCE trial", *Journal of the Neurological Sciences*, 239(1):67-74.
- PRIMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon-b-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Group (2001), "PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon b 1-a in relapsing MS", *Neurology*, 56:1628–1636.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, *et al.* (1983), "New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research proposals", *Annals of Neurology*, 13: 227–231.
- Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC (2003), "Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis", *Multiple Sclerosis*, 9: 311-319.
- Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC (2004), "Cost-Effectiveness of Interferon Beta-1a, Interferon Beta-1b, and Glatiramer Acetate in Newly Diagnosed Non-primary Progressive Multiple Sclerosis", *Value in Health*, 7, 5: 554-568.
- Rieckmann P, O'Connor P, Francis GS, Wetherill G, Alteri E (2004), "Haematological Effects of Interferon-beta-1a (Rebif) Therapy in Multiple Sclerosis", *Drug Safety*, 27(10):745-56.
- Rio J, Porcel J, Tellez N, Sanchez-Betancourt A, Tintorè M, Jesus Arevalo M, Nos C, Montalban X (2005), "Factors related with treatment adherence to interferon b and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis" *Multiple Sclerosis*, 11: 306-309.
- Sandberg-Wollheim M, Bever C, Carter J, Färkkilä M, Hurwitz B, Lapierre Y, Chang P, Francis GS (2005), "Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The EVIDENCE study", *Journal of Neurology* (2005) 252: 8–13.
- Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, Sandberg-Wollheim, M, Rammohan K, Wendt J, Panitch H, Goodin D, Li D, Chang P, Francis G (2005), "Enhanced Benefit of Increasing Interferon Beta-1a Dose and Frequency in Relapsing Multiple Sclerosis The EVIDENCE Study", *Archives of Neurology*, 62: 785-792.
- Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, Simpson E, Nixon R, Madan J, Fisk JD, Brown M (2009), "Cost-Effectiveness of Disease-Modifying Therapies in the Management of Multiple Sclerosis for the Medicare Population", *Value in Health*, 12, 5: 657–665.
- Tremlett HL, Oger J. (2003), "Interrupted therapy. Stopping and switching of the b-interferons prescribed for MS", *Neurology*, 61: 551-554.
- Twork S, Nippert I, Scherer P, Haas J, Pöhlau D, Kugler J (2007), "Immunomodulating drugs in multiple sclerosis: compliance, satisfaction and adverse effects evaluation in a German multiple sclerosis population", *Current Medical Research and Opinion*, 23, 6, 1209–1215.

University of Catania - Department of Economics

Corso Italia 55, Catania – Italy.

www.demq.unict.it

E-mail: demqseg@unict.it

Working Paper Series

Previous 10 papers of the series:

- 2010/02 – A. Cristaldi, "Convergenza e costanza del sentiero di consumo ottimo intertemporale in presenza di incertezza e lasciti"
- 2010/01 – A. E. Biondo and S. Monteleone, "Return Migration in Italy: What do we Know?"
- 2009/04 – S. Angilella, A. Giarlotta and F. Lamantia "A linear implementation of PACMAN"
- 2009/03 – G. Torrisi, "A multilevel analysis on the economic impact of public infrastructure and corruption in Italian regions"
- 2009/02 – L. Bonaventura and A. Consoli, "La scelta dei criteri di priorità per il giudice penale: effetti sui carichi pendenti e sul costo sociale"
- 2009/01 – G. I. Bischi and F. Lamantia, "R&D collaboration networks in oligopoly competition with spillovers"
- 2008/03 – C. Guccio and I. Mazza, "Determinants of Regional Spending for Heritage Conservation and Valorization in Sicily: a Political-economy Approach"
- 2008/02 – C. Guccio, I. Mazza and A. Mignosa, "Analisi delle variabili determinanti la spesa per cultura e attività ricreative nei paesi OCSE"
- 2008/01 – C. Guccio, G. Pignataro and I. Rizzo, "Procedure di selezione dei fornitori e incentivi alla rinegoziazione in contratti incompleti: un'applicazione al settore dei lavori pubblici"
- 2006/01 – A. E. Biondo and A. Pedalino, "Globalizzazione Finanziaria, Regime Valutario e Crescita Economica"