

Terapia della sclerosi multipla tra passato e futuro

Maria Chiara Buscarinu
UOC Neurologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Andrea, Roma

Introduzione

Lo scenario terapeutico della sclerosi multipla nell'ultimo ventennio si è arricchito enormemente di farmaci con differente meccanismo di azione e grado di efficacia e numerosi sono i farmaci ancora in sperimentazione, verso i quali nutriamo grandi speranze specie per le forme di malattia più sfortunate, come quelle progressive (Fig. 1).

Questa ampia disponibilità di farmaci ci ha permesso di poter personalizzare la terapia attraverso la definizione di un "profilo paziente", considerando variabili che hanno un valore prognostico, come genere, età, quadro clinico e carico lesionale, storia clinica e terapeutica pregresse, ma anche aspetti importanti per l'aderenza al trattamento, come comorbidità, stile e programmi di vita personale e professionale del paziente (Rotstein *et al*, 2019).

Le linee guida internazionali suggeriscono l'inizio di una terapia il prima possibile, anche in quelle forme di malattia non ancora chiaramente definite, come le sindromi clinicamente isolate.

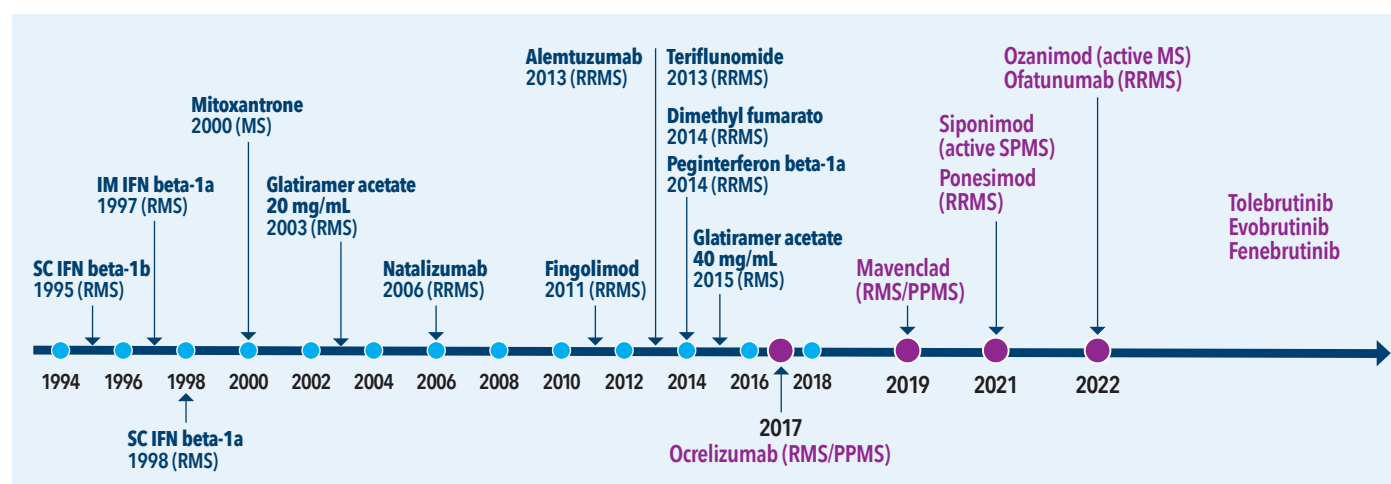
L'attività di malattia all'esordio, il recupero dalla ricaduta e

il carico lesionale, sono di certo gli elementi che *in primis* indirizzano il clinico sull'approccio terapeutico.

Generalmente nei quadri clinici "mild", quindi in forme non aggressive di SM, specie se in assenza di fattori prognostici negativi, si tende a prediligere un approccio definito ad *Escalation*, che prevede l'utilizzo di farmaci con un ridotto profilo di efficacia, (ad esempio dimetilfumarato, glatiramer acetato, interferoni, teriflunomide), a cui si associa uno stretto e attento monitoraggio clinico e di neuroimmagini, che possa indentificare elementi riconducibili ad una risposta subottimale al trattamento. In questi casi, infatti, si deve pensare di effettuare una revisione terapeutica verso farmaci a più elevata efficacia. (Freedman *et al*, 2018)

Nei pazienti con indici prognostici negativi e una malattia molto florida fin dall'esordio, è invece necessario intervenire con farmaci a più alta efficacia all'inizio. È quindi opportuno prediligere quell'approccio che la letteratura internazionale definisce approccio *early highly effective treatment*, scegliendo tra due tipologie di intervento: la strate-

Fig.1 - Scenario terapeutico della sclerosi multipla.



gia di Induzione (“*Induction*”) o di immunomodulazione/ immunodepressione cronica.

I protocolli di induzione prevedono la somministrazione di farmaci (ad es. alemtuzumab, cladribina) per un breve periodo, ciclicamente (2 anni): la rapida immunosoppressione/immunoablazione e la conseguente immunoricostruzione determinano un immediato e persistente per cambiamento dell’assetto immunologico del paziente. La immunomodulazione/depressione cronica invece, è attuabile con farmaci ad elevata efficacia e somministrazione cronica (ad es. Natalizumab, gli antisfingosina 1 fosfato (anti S1P), Ocrelizumab), che inducano una risposta terapeutica rapida e altamente efficace con un mantenimento dello stato di risposta nel lungo termine. (Ontaneda *et al*, 2019).

È raro che con questi farmaci si osservi una risposta al trattamento non adeguata. La revisione terapeutica viene pertanto attuata in caso di comparsa di effetti avversi (ad es. positività al JCV per il Natalizumab; marcata linfopenia in caso di terapia con Fingolimod). Tuttavia, se si dovesse riscontrare anche una risposta sub ottimale a questi trattamenti, le linee guida consiglierebbero di intraprendere una terapia sempre ad alta efficacia ma con meccanismo d’azione differente (Freedman *et al*. 2018) (Fig. 2).

La difficoltà maggiori nella scelta terapeutica, si hanno per le forme di malattia progressiva, e in particolare secondariamente progressiva. Quasi tutti i farmaci che sono oggi utilizzati per le forme di malattia recidivanti remittenti sono stati studiati anche nelle forme secondariamente progressive (SMSP), senza però ottenere di fatto indicazione. Solo nell’ultimo anno è stato approvato il primo farmaco con indicazione per le SMSP e attualmente sono numerosi i farmaci in sperimentazione.

Farmaci di recente approvazione

Nel 2021 è stato approvato il primo farmaco per le forme di malattia SP, il **Siponimod**: appartiene alla classe dei modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato presente sulla superficie dei linfociti. Si lega in modo selettivo a due dei cinque recettori accoppiati a proteine G (GPCR) per S1P, più precisamente S1P1 e S1P5 e agendo come antagonista dei recettori S1P1 espressi sui linfociti, previene la fuoriuscita dei linfociti dai linfonodi, con conseguente linfopenia periferica e riduzione del ricircolo delle cellule T nel sistema nervoso centrale (SNC). L’efficacia di siponimod nelle forme SMSP è stata studiata in uno studio di fase III (Studio Expand) randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in pazienti con SMSP che ave-

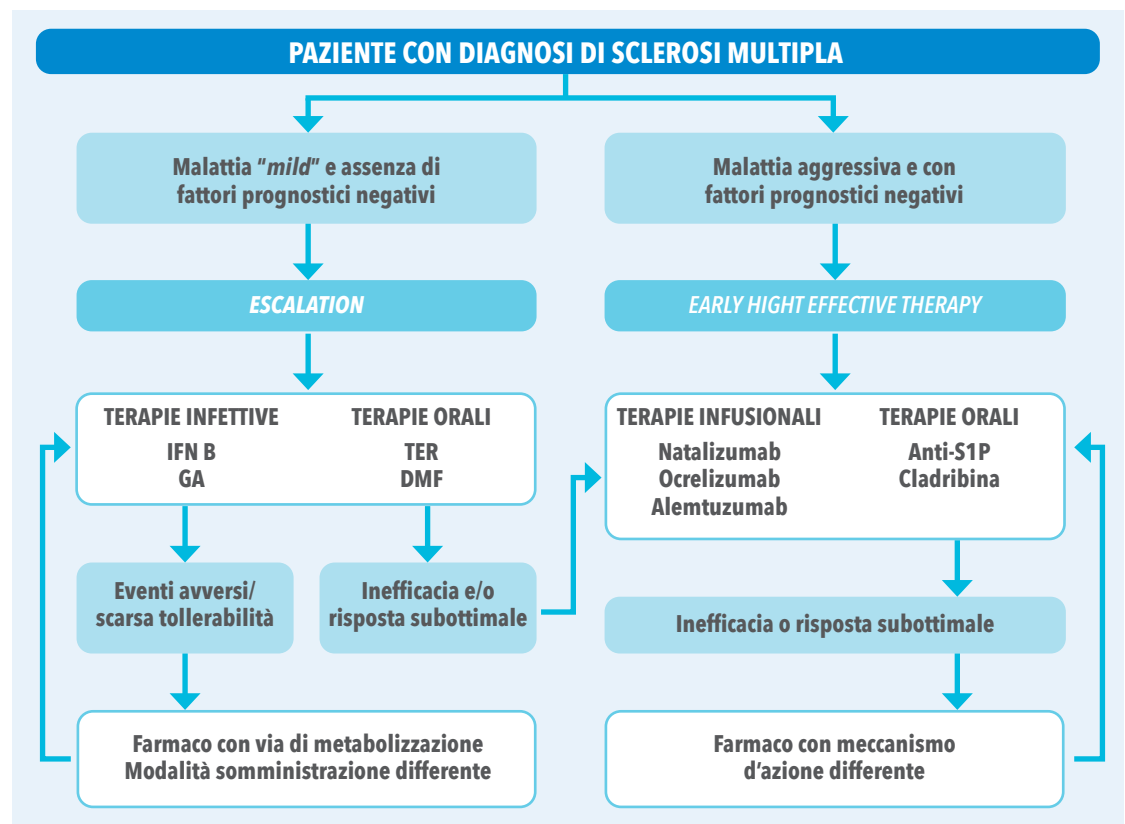


Fig.2 - Algoritmo terapeutico per RSM.

vano una documentata evidenza di progressione nei 2 anni precedenti, in assenza di recidive o indipendentemente da esse, nessuna evidenza di recidiva nei 3 mesi prima dell'arruolamento nello studio e con un punteggio mediano di *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) compreso tra 3,0 e 6,5 all'ingresso nello studio. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 per ricevere siponimod 2 mg una volta al giorno o placebo, con valutazioni cliniche allo *screening*, ogni 3 mesi e al momento della recidiva, e la RM allo *screening* e ogni 12 mesi. L'*endpoint* primario dello studio era il tempo alla progressione della disabilità confermata a 3 mesi (CDP), definita come un aumento di almeno 1 punto della scala EDSS rispetto al basale (aumento di 0,5 punti per pazienti con EDSS al basale pari o superiore a 5,5) mantenuto per 3 mesi. I principali *endpoint* secondari erano il tempo al peggioramento di almeno il 20% rispetto al basale nel test T25W (*timed 25-foot walk*), confermato a 3 mesi e la modifica del volume delle lesioni in T2 rispetto al basale. Ulteriori *endpoint* secondari comprendevano la valutazione delle modifiche del volume cerebrale e misure sull'attività infiammatoria della malattia (tasso di recidive annualizzato, lesioni rilevate con RM), e la valutazione delle *performance* cognitive, valutate con il *Symbol Digit Modality Test*. I risultati dello studio hanno mostrato una riduzione variabile ma coerente del rischio nel tempo di CDP confermato a 3 e a 6 mesi con siponimod rispetto al placebo: la CDP a 3 e a 6 mesi è stata significativamente ritardata con siponimod, con una riduzione del rischio di CDP confermata a 3 mesi del 21% rispetto al placebo e una riduzione del rischio di CDP confermata a 6 mesi del 26% rispetto al placebo. Anche nel sottogruppo di pazienti con malattia attiva (definito come pazienti con recidiva nei 2 anni precedenti lo studio e/o presenza di lesioni in T1 captanti il gadolinio al basale), il tempo all'insorgenza della CDP a 3 e a 6 mesi nei pazienti con malattia attiva trattati con siponimod è stato significativamente ritardato, rispettivamente del 31% rispetto al placebo e del 37% rispetto al placebo (Kappos *et al*, 2016 e 2018).

Il farmaco ha pertanto ricevuto indicazione per il trattamento di pazienti adulti con SMSP con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria.

Sempre nell'ultimo anno è stato approvato anche un altro anti-S1P, **Ozanimod**. Si lega con elevata affinità ai recettori 1 e 5 della sfingosina-1-fosfato (S1P1 e S1P5), determinando una riduzione media della conta linfocitaria nel sangue periferico a circa il 45% dei valori basali a causa della ritenzione reversibile dei linfociti nei tessuti linfoidi e la conseguente riduzione della migrazione dei linfociti nel SNC.

È indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia in fase attiva, come definito da caratteristiche cliniche o di *imaging*. Ha ricevuto l'approvazione dopo essere stato valutato in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, doppio placebo, a gruppi paralleli, controllati con farmaco attivo, con disegno ed endpoint simili, in pazienti affetti da SM recidivante-remittente (SMRR): il primo studio, (studio SUNBEAM), era uno studio della durata di 1 anno in cui i pazienti hanno continuato il trattamento assegnato oltre il 12° mese fino al completamento dello studio da parte dell'ultimo paziente arruolato; il secondo studio, (studio RADIANCE), era uno studio della durata di 2 anni. La dose di ozanimod era di 0,92 mg e 0,46 mg somministrati per via orale una volta al giorno, previa titolazione (0,23 mg i giorni 1-4, seguita da una dose incrementata a 0,46 mg i giorni 5-7); il farmaco di confronto attivo era IFN β -1a, 30 mcg somministrati per via intramuscolare una volta alla settimana. Entrambi gli studi includevano pazienti con malattia in fase attiva, definita come manifestazione di almeno una recidiva nell'anno precedente, o una recidiva nei due anni precedenti con evidenza di almeno una lesione captante gadolinio nell'anno precedente, e che avevano un punteggio alla scala EDSS tra 0 e 5,0. Gli studi hanno arruolato pazienti naive alla DMT e precedentemente trattati con malattia in fase attiva. L'esito primario sia di SUNBEAM sia di RADIANCE era il tasso di recidive annualizzato (ARR) nell'arco del periodo di trattamento (minimo di 12 mesi) per SUNBEAM e di 24 mesi per RADIANCE. Le principali misure di esito secondarie comprendevano il numero di lesioni iperintense nuove o in espansione in T2 alla RM nell'arco di 12 e 24 mesi; il numero di lesioni captanti gadolinio in T1 alla RM a 12 e 24 mesi e il tempo alla progressione della disabilità confermata, definita come aumento di almeno 1 punto rispetto all'EDSS basale sostenuto per 12 settimane. La progressione della disabilità confermata è stata valutata prospetticamente in un'analisi combinata degli Studi 1 e 2. Gli studi SUNBEAM e RADIANCE hanno dimostrato efficacia per il trattamento con ozanimod 0,92 mg, per gli *endpoint* dello studio: hanno quindi dimostrato una riduzione della ARR del 48% e 38% nei due studi rispettivamente; CDP a 3 mesi (7,6% ozanimod *vs* 7,8% IFN β -1a i.m.) e a 6 mesi (5,8% ozanimod *vs* 4,0% IFN β -1a i.m.); ha comportato riduzioni della variazione percentuale media rispetto al basale del volume cerebrale normalizzato, rispetto a IFN β -1a i.m. (rispettivamente -0,41% *vs* -0,61% e -0,71% *vs* -0,94%, per entrambi gli studi) (Comi *et al* 2019; Cohen *et al* 2019). Il farmaco, quindi, ha ottenuto indicazione per il trattamento di pazienti adulti con SMRR, con

malattia in fase attiva, come definito da caratteristiche cliniche o di *imaging*.

Un altro recente modulatore del recettore 1 della sfingosina-1-fosfato (S1P) è il **Ponesimod**. Come i suoi analoghi, blocca la capacità dei linfociti di uscire dai linfonodi, riducendo il numero di linfociti nel sangue periferico e quindi la possibilità di migrazione linfocitaria nel sistema nervoso centrale. È indicato per il trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita sulla base di caratteristiche cliniche o radiologiche. Il primo studio di fase II, multicentrico, randomizzato, a bracci paralleli, con placebo, ha coinvolto 464 persone con SM recidivante remittente trattati per 24 settimane con 3 diversi dosaggi di ponesimod o placebo. La principale misura dello studio era il numero di lesioni attive alla risonanza magnetica. I dosaggi di 10, 20, 40 mg di ponesimod hanno ridotto il numero di lesioni rispettivamente del 43%, 83% e 77% rispetto al placebo (Olson *et al.* 2014). L'efficacia di ponesimod è stata poi valutata nello studio di fase III (OPTIMUM), uno studio di superiorità, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con controllo attivo, teriflunomide, in pazienti con SM recidivante (SMR) trattati per 108 settimane. Lo studio ha incluso pazienti con decorso recidivante della SM dall'insorgenza (SMRR o SMSP con recidive sovrapposte) e con un punteggio EDSS compreso tra 0 e 5,5, che avevano manifestato almeno una recidiva entro l'anno precedente, oppure due recidive entro i due anni precedenti, o che avevano almeno una lesione captante il gadolinio (Gd+) ad una RM cerebrale nei 6 mesi precedenti o al basale. L'obiettivo principale dello studio, durato 2 anni, era il ARR. La terapia con ponesimod ha consentito una riduzione significativa del 30,5% del ARR rispetto teriflunomide. Inoltre, ponesimod rispetto a teriflunomide ha ridotto significativamente del 56% il numero di nuove lesioni infiammatorie alla RM cerebrale. Nessuna differenza è stata osservata nell'accumulo di disabilità confermata. Una fase di estensione dello studio OPTIMUM è in corso, per indagare la sicurezza a lungo termine, la tollerabilità e il controllo della SMR con ponesimod. (Kappos *et al.*, 2021).

Nei prossimi mesi sarà inoltre disponibile un altro farmaco altamente efficace, l'**Ofatumumab**, un anticorpo monoclonale completamente umano anti-CD20.

La molecola CD20 è una fosfoproteina transmembrana espressa sui linfociti B dallo stadio linfocita pre-B a quello linfocita B maturo. La molecola CD20 è espressa anche su una piccola frazione di cellule T attivate. Il legame di ofatumumab a CD20 induce la lisi delle cellule B CD20+ principalmente attraverso la citotossicità complemento-

dipendente (CDC) e, in misura minore, attraverso quella cellula mediata anticorpo-dipendente (ADCC), nelle cellule che esprimono sia alti che bassi livelli di CD20.

L'efficacia e la sicurezza di ofatumumab sono state valutate in 2 studi pivotali di fase III randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo e di stesso disegno (ASCLEPIOS I e ASCLEPIOS II) in pazienti con forme SMR di età compresa tra 18 e 55 anni, con punteggio EDSS allo *screening* da 0 a 5,5 e che avevano avuto almeno una recidiva documentata durante l'anno precedente o due recidive durante i due anni precedenti o una risonanza magnetica con lesioni captanti gadolinio (Gd) durante l'anno precedente. Nei due studi, 927 e 955 pazienti con SMR sono stati randomizzati con rapporto 1:1, rispettivamente a ricevere iniezioni sottocutanee di 20 mg di ofatumumab ogni 4 settimane a partire dalla settimana 4 dopo un regime iniziale di 20 mg tre volte a settimana per i primi 14 giorni (al giorno 1, 7 e 14), oppure capsule da 14 mg di teriflunomide per via orale una volta al giorno. L'obiettivo primario di efficacia di entrambi gli studi era il ARR confermate, basato sulla EDSS. Gli obiettivi secondari di efficacia includevano il peggioramento del tempo di disabilità sulla EDSS (confermato a 3 mesi e 6 mesi), definito come un aumento della EDSS di $\geq 1,5$, ≥ 1 o $\geq 0,5$ in pazienti con una EDSS rispettivamente di 0, da 1 a 5, o $\geq 5,5$ al basale.

Altri *endpoint* secondari principali includevano il numero di lesioni pesate in T1 captanti gadolinio alla RM e il tasso annualizzato di lesioni nuove o ingrandite pesate in T2 alla RM. Gli *endpoint* secondari principali correlati alla disabilità sono stati valutati in una metanalisi dei dati combinati dei due studi. In entrambi gli studi di fase III, ofatumumab ha dimostrato una riduzione significativa del tasso di recidiva annualizzato rispettivamente del 50,5% e 58,5% rispetto a teriflunomide; ha ridotto significativamente il rischio di una CDP a 3 mesi del 34,4% e il rischio di CDP a 6 mesi del 32,5% rispetto a teriflunomide; in media per i due studi, ha anche ridotto del 95,9% il numero di lesioni pesate in T1 captanti gadolinio alla risonanza magnetica (RM) e dell'83,5% il tasso di lesioni nuove o ingrandite pesate in T2 alla RM rispetto a teriflunomide. (Hauser *et al.*, 2020; Gärtner *et al.*, 2022). Il farmaco ha quindi ottenuto approvazione per il trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR), con malattia attiva definita da caratteristiche cliniche o radiologiche.

Nuovi farmaci in fase di sperimentazione: inibitori della tirosina chinasi di Bruton (BTK)

Le tirosin-chinasi sono enzimi che mediano la fosforilazione dei residui di tirosina sulle molecole a valle che

partecipano alle vie di segnalazione. Queste chinasi hanno ruoli cruciali nella proliferazione e differenziazione cellulare, nella crescita e nel metabolismo cellulare, nella sopravvivenza e nell'apoptosi, rendendole potenziali bersagli terapeutici in varie malattie autoimmuni e linfoproliferative. La tirosina chinasi di Bruton è una tirosina chinasi citoplasmatica espressa dai linfociti B e dalle cellule mieloidi (in particolare la microglia), che hanno un ruolo cruciale nella patogenesi della sclerosi multipla. Questo, pertanto, suggerisce che gli inibitori della tirosin-chinasi di Bruton, come gli inibitori irreversibili evobrutinib, tolebrutinib e gli inibitori reversibili fenebrutinib, potrebbero costituire una alternativa terapeutica efficace per i nostri pazienti. (Correale, 2021).

Evobrutinib

È un inibitore orale selettivo della BTK che ha dimostrato di inibire l'attivazione delle cellule B sia *in vitro* che *in vivo*. Nello studio di fase II, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli è stato valutato evobrutinib (alla dose di 25 mg una volta al giorno, 75 mg una volta al giorno o 75 mg due volte al giorno), o dimetilfumarato (DMF). L'*endpoint* primario era il numero cumulativo di lesioni che potenziano il gadolinio identificate sulla risonanza magnetica pesata in T1 alle settimane 12, 16, 20 e 24. Gli *endpoint* secondari chiave includevano il tasso di ricidiva annualizzato e la variazione rispetto al basale nel punteggio EDSS. I pazienti con sclerosi multipla recidivante che hanno ricevuto 75 mg di evobrutinib una volta al giorno hanno avuto un numero significativamente inferiore di lesioni potenzianti durante le settimane dalla 12 alla 24 rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo. Non sono state evidenziate differenze significative con il placebo per la dose di 25 mg una volta al giorno o 75 mg due volte al giorno di evobrutinib, per la valutazione della ARR o la CDP.

Sono in corso due Studi di fase III, (evolutionRMS 1 e 2), multicentrici, randomizzati, a bracci paralleli, in doppio cieco, con *competitor* attivo (teriflunomide) in pazienti con RSM, per valutare efficacia e sicurezza di evobrutinib.

L'obiettivo principale di entrambi gli studi è quello di dimostrare la superiorità di 45 mg di evobrutinib due volte al giorno rispetto a 14 mg di teriflunomide una volta al giorno in termini ARR a 96 settimane; gli obiettivi secondari includono la CDP, la comparsa di nuove lesioni T2 o di lesioni Gd positive alla RM.

Tolebrutinib

Altro inibitore orale della BTK, è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e raggiungere il Sistema Nervoso Centrale, con una potenziale azione di modulare in

loco l'attività delle cellule immunitarie, tra cui macrofagi e microglia. Il primo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, *cross-over*, della durata di 12 settimane, ha visto coinvolte 130 persone con SM recidivante remittente e secondariamente progressiva e si sono valutati 4 differenti dosaggi (5, 15, 30, 60 mg) ai fini di identificare quello maggiormente efficace. La dose individuata come maggiormente efficace è stata quella da 60 mg. Nel periodo di estensione dello studio a 48 settimane, i punteggi EDSS medi sono rimasti relativamente stabili in tutti i gruppi di trattamento e le persone con SM trattate con il dosaggio a 60 mg hanno presentato un basso tasso di ricaduta annualizzato. Inoltre, la maggior parte dei pazienti con SM non ha avuto ricadute durante il periodo di osservazione.

Sono attualmente in corso tre studi di fase III:

- *Perseus*: studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, di efficacia e sicurezza, che confronta tolebrutinib con placebo in partecipanti affetti da sclerosi multipla progressiva primaria, il cui obiettivo dello studio sarà valutare l'efficacia e la sicurezza di tolebrutinib nel ritardare la progressione della disabilità in persone con malattia primariamente progressiva (PPMS), valutando la progressione della disabilità attraverso la scala EDSS. Ulteriori obiettivi includono la valutazione di nuove aree alla risonanza magnetica, la sicurezza e la tollerabilità del farmaco;
- *Hercules*: studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, che confronta tolebrutinib verso placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di tolebrutinib nel ritardare la progressione della disabilità in persone con SM secondariamente progressiva in assenza di ricadute. L'obiettivo primario di questo studio riguarda infatti il tempo all'inizio della progressione della disabilità, definito tramite EDSS, che persiste per sei mesi tra i 2 gruppi di trattamento. Ulteriori obiettivi includono la valutazione delle lesioni visibili alla RM, nonché la sicurezza e la tollerabilità del farmaco in studio.
- *Gemini*: Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, di efficacia e sicurezza, che confronta tolebrutinib verso teriflunomide, in partecipanti affetti da forme recidivanti di sclerosi multipla, il cui obiettivo primario è valutare l'efficacia e la sicurezza di tolebrutinib. Saranno quindi valutate la sicurezza e tollerabilità del farmaco oltre al ARR, la CPD e la comparsa di nuove aree Gd positive in RM.

Fenebrutinib

A differenza degli altri inibitori del BTK, fenebrutinib ha un meccanismo unico e reversibile. È stato ampiamente studiato in altre patologie autoimmuni, quali artrite reu-

matoide e lupus, in termini di efficacia e di sicurezza. Sulla base dell'esperienza clinica esistente con fenebrutinib 200 mg BID in altre malattie autoimmuni e dei dati di efficacia degli altri inibitori del BTK, è ora in corso uno studio sul fenebrutinib nei pazienti con RSM.

Lo studio di fase III, (Fenhance), multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, in doppio placebo, a gruppi paralleli, ha lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di fenebrutinib a confronto con teriflunomide nei pazienti con sclerosi multipla recidivante.

L'obiettivo primario riguarda il tasso annualizzato di ricadute; obiettivi secondari riguardano la progressione di disabilità a 12 e 24 mesi; parametri neuroradiologici (la comparsa di nuove aree Gd positivi in RM e il volume cerebrale).

Questi studi avranno una durata di 96 settimane e per tutti, eccetto che per il Gemini, il reclutamento non si è ancora concluso.

Conclusioni

Sebbene il nostro armamentario terapeutico si sia enormemente arricchito nell'ultimo ventennio, non possiamo ancora parlare di "cura" per la sclerosi multipla. Tutti i farmaci oggi a disposizione, anche quelli più longevi, meno efficaci ma che si contraddistinguono per un alto profilo di sicurezza, trovano posto nel trattamento della malattia e ci permettono di attuare trattamenti precoci, approcci terapeutici più adeguati al fenotipo di malattia, terapie più efficaci fin dall'esordio, prima che quindi si acquisisca una disabilità. Questi sono tutti fattori che hanno contribuito a cambiare il volto della malattia nell'ultimo ventennio.

Sebbene ancora non abbiamo una cura basata sull'eziopatogenesi della malattia, di certo ci stiamo avvicinando a trattamenti che sempre più possono colpire attori coinvolti nella patogenesi, e nei prossimi decenni potremmo forse sperare di avere anche farmaci che possano promuovere la neuroprotezione e la rimielinizzazione.

Bibliografia

- Dalia Rotstein and Xavier Montalban. *Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. NAture ReviewS | Neurology. volume 15 | MAY 2019 | 287.*
- Mark S Freedman, Daniel Selchen, Alexandre Prat, Paul S Giacomini. *Managing Multiple Sclerosis: Treatment Initiation, Modification, and Sequencing Can J Neurol Sci. 2018 Sep;45(5):489-503. doi: 10.1017/cjn.2018.17. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29893652 DOI: 10.1017/cjn.2018.17.*
- Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. *Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2019 Oct; 18(10):973-980. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30151-6. Epub 2019 Jul 30.*
- Kappos et al.; *JAMA Neurol, 73 (9), 1089-98; 2016 Safety and Efficacy of Siponimod (BAF312) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Dose-Blinded, Randomized Extension of the Phase 2 BOLD Study.*
- Kappos et al.; *Lancet 2018; 391: 1263-73 Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study.*
- Comi G et al. *Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019;18(11):1009-1020.*
- Cohen JA, et al. *Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019;18(11):1021-103.*
- Ludwig Kappos, Robert J Fox, Michel Burcklen, Mark S Freedman, et al. *Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial JAMA Neurol-.2021 May 1;78(5):558-567. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0405.*
- Hauser S, Bar-Or A, Cohen J, et al. *Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: analysis of no evidence of disease activity (NEDA-3) from ASCLEPIOS I and II trials. Eur J Neurol. 2020;27(S1):85-86.*
- Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A, Montalban X, et al. *Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naive patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II. Mult Scler. 2022 Mar 10:13524585221078825. doi: 10.1177/13524585221078825.*
- Jorge Correale. *BTK inhibitors as potential therapies for multiple sclerosis Published:September, 2021DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00250-7.*