

# Sclerosi multipla e medicina personalizzata: significato, sfide e criticità nello scenario terapeutico attuale

Salvatore Cottone

A.O.O.R. Villa Sofia-Cervello - Palermo

La Sclerosi Multipla (SM) rappresenta una delle malattie neurologiche più frequenti in età giovane-adulta e una delle principali cause di disabilità. Obiettivo primario della terapia è la prevenzione della progressione a lungo termine della disabilità e la gestione della malattia lungo un percorso terapeutico che dura per tutta la vita del paziente. Fin dall'introduzione a partire dagli anni '90, nella terapia a lungo termine della SM, dei c.d. "farmaci di prima linea", rappresentati dalle varie formulazioni di interferon $\beta$ -1a e 1b, nonché dal glatiramer acetato (GA), abbiamo assistito ad un aumento della tendenza ad anticipare il più possibile il trattamento, in una fase molto precoce del decorso della malattia: importanti acquisizioni in tal senso provengono dalla maggior comprensione dei meccanismi patologici alla base della SM (*focal white matter and gray matter lesions - diffuse damage in normal-appearing tissue - axonal and neuronal damage in the early stages of the disease*), dall'ottimizzazione dei criteri diagnostici (*2017 revisions of the McDonald criteria*), dal miglioramento

delle tecniche diagnostiche di *neuroimaging*, con un ruolo sempre più importante degli studi di risonanza magnetica nucleare (RMN), sia nella definizione della diagnosi che della prognosi e della risposta alle terapie, dalla maggiore enfasi ai segni "non visibili" della SM (fatica, depressione, disturbi cognitivi), dalle evidenze che il trattamento precoce ha effetti favorevoli sia nel medio che nel lungo termine.

La necessità di utilizzare trattamenti efficaci sin dalla comparsa dei primi sintomi e di mantenere i loro effetti nel tempo è avvalorata dalla dimostrazione che il danno assonale irreversibile è presente già in fase precoce, all'esordio della SM e dal progressivo aumento dell'invalidità nel tempo, come dimostrato dagli studi di storia naturale della malattia. Anche per la sclerosi multipla, come per altre patologie, si è definita una finestra terapeutica, in una fase molto precoce del decorso della malattia, quando i processi di demielinizzazione e degenerazione legati all'infiammazione sono più cospicui ed evidenti.

Oggi lo scenario della terapia per la

SM è caratterizzato da un forte dinamismo, con l'introduzione negli anni più recenti di tanti nuovi trattamenti con l'obiettivo di prevenire la disabilità correlata alla progressione della degenerazione neuronale, di ridurre la frequenza delle ricadute cliniche di malattia, la comparsa di nuove lesioni T2 o T1 attive, captanti gadolinio (Gd+) in RMN e di rallentare l'evoluzione dell'atrofia cerebrale. Dal 2010 ad oggi, con l'approvazione di farmaci disponibili per uso orale (fingolimod, teriflunomide, dimetilfumarato, cladribina), della nuova forma pegilata di interferon $\beta$ -1a (peginterferon $\beta$ -1a) e di nuovi farmaci iniettivi (natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab), l'armamentario dei trattamenti per la cura della SM si è ampliato ed è possibile una più ampia scelta terapeutica: il neurologo ha a disposizione un elevato numero di opzioni terapeutiche, con meccanismi d'azione differenti, differenti modalità di somministrazione e schemi posologici diversi. Non vi è dubbio che nell'ottica di una gestione terapeutica efficace e individualizzata la disponibilità di nuovi

farmaci costituisce una opportunità importante; d'altra parte però si presentano sfide e criticità non indifferenti, soprattutto quando si pone il problema di effettuare valutazioni su *endpoint* di efficacia a lungo termine, su profili di sicurezza dei vari farmaci e sul loro im-

piego in gravidanza o in condizioni di comorbidità. La scelta terapeutica non coinvolge solo il neurologo ma anche il paziente; la disponibilità di nuovi farmaci ha un impatto oltre che sulle aspettative terapeutiche dei medici anche su quelle dei pazienti (*naïve* o già in terapia). Nel-

lo scenario terapeutico attuale, inoltre, è divenuto sempre più frequente l'impiego di farmaci con effetti a medio e lungo termine sul sistema immunitario ed eventi avversi seri che possono rendere più problematico l'uso sequenziale di alcuni trattamenti (Fig.1).

Principal immune modifications			
<b>Methylprednisolone</b>			
T cells	CSF		↓ CD4:CD8 ratio and ↓ CD25+ cells
	PB		↓ TH1:TH2 ratio, CD26+ cells, ↑ Treg and T repertoire (in children)
Monocytes	PB		↓ ICAM-1 and VLA-4, ↑ ICAM-3
DCs	PB		↓ myeloid DCs and plasmacytoid DCs
<b>Interferon beta</b>			
T cells	PB		↓ TH1:TH2 ratio and ↓ thymic output, ↑ CD4+ Treg, ↑ FOXA1+ cells and ↑ CD8+ Treg
B cells	PB		↓ CD80 cells
NK cells	PB		↑ regulatory NK cells
Monocytes	PB		↑ CD80 and CD86 cells
DCs	PB		↓ myeloid DCs; ↑ CD123 on plasmacytoid DCs
<b>Glatiramer acetate</b>			
T cells	PB		↑ CD4+ Treg cells, ↑ thymic output, ↑ CD8+ suppressor cells, ↑ T-cell diversity
Plasmacytoid DCs	PB		↑ CD86 cells
<b>Fingolimod</b>			
T cells	CSF		↓ T cells, ↓ CD4:CD8 ratio, ↓ circulating RTE, ↓ T-cell diversity, ↓ Treg function*
	PB		↑ naive and TCM cells, CD4:CD8 ratio, TH17 cells
B cells	PB		↓ B cells
<b>Natalizumab</b>			
T cells	CSF		↓ T cells, ↓ CD4:CD8 ratio, ↑ TRECS+ cells, ↑ T-cell diversity, ↓ Treg
	PB		↑ TH17 cells, thymic output, CD103+CD8+ Treg, T-cell diversity
B cells	CSF		↓ B cells and plasmablasts
	PB		↑ total and memory B cells
NK cells	PB		↑ total NK cells, ↓ regulatory NK cells
DCs	PB		↓ VLA-4
<b>Teriflunomide</b>			
T cells	PB		inhibited proliferation of CD4+, CD8+ → cell death. ↑ post-injection T repertoire?
B cells			inhibited proliferation of CD19+ cells
<b>Daclizumab</b>			
T cells	PB		↓ Treg by 50% over a 52-wk period
NK cells	CSF/PB		↑ regulatory NK cells
<b>Rituximab</b>			
T cells	CSF		↓ T cells, ↓ Treg (in cancer). ↑ post-injection T repertoire?
B cells	CSF		↓ B cells
<b>Alemtuzumab</b>			
T cells	PB		Cytolysis of T cells, ↑ Treg, ↑ post-injection T repertoire?
B cells	PB		Cytolysis of B cells

Figura 1. Principali modificazioni immunologiche dei farmaci per la SM.

A parte poche eccezioni rappresentate dal glatiramer acetato e dalle terapie con interferone $\beta$ , tutti gli altri trattamenti per la cura della SM sono in grado di alterare a vari livelli i meccanismi immunitari alla base della sorveglianza immunologica e predisporre i pazienti allo sviluppo sia di infezioni normalmente acquisite in comunità che opportunistiche. Alcune di queste patologie infettive si osservano raramente nella pratica neurologica e andrebbero attentamente monitorate: di particolare interesse è il rischio di leucoencefalite multifocale progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*) associato alle più recenti terapie depletive delle cellule B, in particolare ocrelizumab, nei casi di *shift* terapeutico da natalizumab. Pertanto, nella valutazione delle scelte terapeutiche più appropriate il rischio di infezioni associato ai trattamenti per la SM è oggi ampiamente considerato: una prima distinzione è quella tra farmaci con effetti immunosoppressivi, in grado di alterare l'immunità innata e predisporre al rischio di una vasta gamma di infezioni, e farmaci con effetto immunomodulante ed azione selettiva sul sistema immunitario, in grado di aumentare il rischio di infezioni da parte di un set più ristretto di agenti patogeni.

Farmaci per la SM ampiamente immunosoppressivi includono ciclofosfamide, azatioprina, micofenolato, metotrexate e mitoxantrone. Alcune condizioni possono incrementare tale rischio quali l'età avanzata,

particolari condizioni lavorative (asili nido, uffici pubblici), i viaggi in zone a rischio endemico (per esempio per Tubercolosi - TBC), comorbidità con patologie in grado di determinare immunodepressione (epatopatia, insufficienza renale, neoplasie, connettivopatie), l'uso cronico di corticosteroidi, le alterazioni severe della mobilità, le ulcere da decubito, le disfunzioni vescicali e la linfopenia, sia idiopatica che correlata ai diversi trattamenti per la SM. A parte poche eccezioni (glatiramer acetato, natalizumab e daclizumab), tutti i farmaci impiegati per la terapia della SM possono determinare linfopenia. La linfopenia idiopatica è una condizione ematologica definita dalla riduzione nel sangue periferico della conta linfocitaria e dei linfociti T CD4<sup>+</sup> al di sotto di 300/ $\mu$ l, in assenza di qualunque causa secondaria conosciuta di linfopenia, infezioni virali comprese. Nella pratica clinica quotidiana attuale, il monitoraggio ematico della formula leucocitaria e lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie sono diventati sempre più frequenti, soprattutto con la recente commercializzazione di farmaci in grado di determinare linfopenia (alemtuzumab, cladribina, ocrelizumab). Di particolare interesse è la recente scoperta che la soppressione della componente CD8 autoreattiva con bloccanti specifici è in grado di inibire lo sviluppo dell'encefalomielite allergica sperimentale (EAE) nei modelli animali di SM, in assenza di alterazioni dei meccanismi di sorve-

glianza immunologica e di aumentato rischio di infezioni.

Il natalizumab a differenza degli altri trattamenti, ha un effetto opposto sulla conta linfocitaria, ma può indurre una linfoproliferazione atipica. Il dimetilfumarato, a differenza del fingolimod può dare linfopenie persistenti, correlate all'età e ai livelli pre-trattamento, di significato sconosciuto; la descrizione di diversi casi di PML associati all'uso di questo farmaco ha sollevato non poche preoccupazioni circa il ruolo predisponente della linfopenia; alcuni dati tuttavia fanno ritenere che la riduzione dei linfociti circolanti possa essere considerata un *biomarker* di risposta alla terapia. Nel trattamento sequenziale dei diversi trattamenti per la SM bisogna considerare le condizioni di linfopenia dopo interruzione di terapia, soprattutto con dimetilfumarato.

I valori della conta linfocitaria infatti, tendono a rimanere al di sotto dei valori normali rispetto a quelli pre-trattamento, in un periodo di osservazione di 80 settimane.

Gli studi di *switch* (da natalizumab a fingolimod, da mitoxantrone a rituximab, da dimetilfumarato a fingolimod, da dimetilfumarato ad alemtuzumab, da fingolimod a cladribina) confermano che la riduzione dei linfociti circolanti in corso di terapia con uno dei farmaci sopracitati è più marcata se durante il trattamento precedente era stato riscontrato un decremento della conta linfocitaria; in questi casi i valori assoluti linfocitari non tornano più

ai livelli pre-trattamento.

Nella valutazione globale del rapporto rischio-beneficio di qualunque intervento terapeutico mirato al singolo paziente, nell'ottica di una medicina c.d. personalizzata, occorre tuttavia considerare anche altri fattori oltre quelli relativi al profilo immunologico di ogni singolo trattamento e al diverso impatto sul sistema immunitario, tra i quali l'efficacia dei farmaci nel ridurre l'attività clinico-radiologica di malattia, la sicurezza a breve e lungo termine, i criteri utilizzati per definire la mancata risposta alle diverse terapie, la tollerabilità del paziente.

L'età e il sesso del paziente, la comorbidità con altre patologie, l'esordio monofocale piuttosto che multifocale di malattia, dosi, modalità di somministrazione e schema di trattamento delle diverse terapie, carico lesionale in RMN (T1, T2, atrofia cerebrale, presenza di lesioni attive gadolinio positive - Gd+), grado di disabilità, frequenza di ricadute cliniche di malattia e disabilità residua, terapie concomitanti, gravidanza e fertilità, accessibilità ai vari trattamenti e *setting* assistenziale, sono altri aspetti da considerare nel processo decisionale della scelta terapeutica più appropriata.

La sclerosi multipla si colloca nel gruppo eterogeneo delle malattie infiammatorie demielinizzanti idiopatiche caratterizzate da disordini con un'alta variabilità relativamente all'insorgenza e all'evoluzione della malattia. Esistono diversi fenotipi clinici e differenti variazioni

di decorso tra i pazienti affetti dalla forma recidivante-remittente di malattia (SM-RR) e non tutti questi casi evolvono necessariamente nella forma secondaria progressiva. La severità della malattia dipende sia dalla gravità e dall'estensione della patologia che dall'evoluzione nel tempo. Una sindrome neurologica acuta circoscritta può determinare un'inabilità che s'instaura rapidamente (ad esempio una forma fulminante come la malattia di Marburg), mentre altre sindromi caratterizzate da una modesta componente infiammatoria possono determinare una grave invalidità che si instaura in tempi più lunghi a causa della loro tendenza ad una inesorabile progressione clinica. Sono stati individuati alcuni fattori predittivi indipendenti di progressione della disabilità almeno in una prima fase di decorso della malattia, che va dall'esordio sino al raggiungimento di un livello di disabilità di 3.0 all'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Tra questi il sesso maschile, l'esordio polisintomatico, l'interessamento motorio, sfinterico e cerebellare, l'evidenza clinica di sequele dopo l'esordio della malattia, un breve intervallo tra la prima e la seconda ricaduta, il numero complessivo di ricadute e quelle caratterizzate da interessamento motorio e degli sfinteri, sono stati associati a un maggior rischio di conversione in sclerosi multipla secondaria progressiva (SM-SP). L'esordio della fase SP di malattia rappresenta il fattore determinante dominan-

te della prognosi a lungo termine e rappresenta il *target* più importante di qualunque trattamento in grado di modificare il decorso della malattia. Il rischio di conversione s'incrementa proporzionalmente alla durata di malattia: più breve è la durata della fase recidivante-remittente (RR), più breve è l'intervallo di tempo per raggiungere un livello di disabilità di 8.0 all'EDSS. Il sesso maschile, una maggiore età all'esordio (>30 anni) e una più alta frequenza di ricadute (>3) nei primi due anni di malattia, predicono una probabilità maggiore di evoluzione in SM-SP e una latenza più breve alla progressione della disabilità.

Numerosi studi hanno confermato l'importante ruolo delle indagini di neuroimaging (RMN) nel fornirci informazioni di carattere predittivo attraverso una serie di variabili convenzionali come il numero, la sede, il volume delle lesioni e la presenza di potenziamento dopo somministrazione di gadolinio (Gd+). Le localizzazioni sottotentoriali e midollari sono correlate ad un andamento più sfavorevole di malattia; la quantificazione del carico lesionale all'esordio (T2/T1 *lesion burden*) rappresenta un fattore predittivo importante dell'evoluzione della malattia negli anni successivi; il 90% delle forme di malattia al primo episodio clinico - CIS (*Clinically Isolated Syndrome*) - converte a sclerosi multipla clinicamente definita (SM-CD) entro 5 anni dall'esordio, quando il volume iniziale delle lesioni è maggiore di 1.23 cm<sup>3</sup> (vs il 55% dei

casi con volume inferiore). L'impregnazione post-contrasto grafica delle lesioni T1 nelle forme CIS è significativamente correlata al rischio di conversione in SM-CD.

È negli anni Novanta che si apre l'era del trattamento *disease modifying*, con i grandi *trials* clinici randomizzati in doppio cieco vs placebo, che hanno reso disponibili nella pratica clinica i trattamenti a base di interferon $\beta$ -1a (formulazione di 30 mcg per somministrazione settimanale i.m. – formulazioni di 22 e 44 mcg, da somministrare sottocute tre volte alla settimana), di interferon  $\beta$ -1b (formulazione di 250 mcg, sottocute, a giorni alterni) e di glatiramer acetato (GA – formulazione di 20 mg, sottocute, a somministrazione giornaliera). Numerose evidenze cliniche, provenienti soprattutto da studi di estensione dei *trials* registrativi, ma anche da studi osservazionali a lungo termine, hanno confermato l'efficacia di tali terapie, sia nel medio che nel lungo termine, nel rallentare la progressione della disabilità oltre che la frequenza delle ricadute cliniche di malattia, soprattutto quando somministrati precocemente. Nonostante l'evidenza di alcuni effetti indesiderati (*flu-like syndrome* - ipertransaminasemia - reazioni cutanee - lipoatrofia) e modalità di somministrazione che riducono la *compliance* terapeutica e l'aderenza ai trattamenti, presentano un ottimo profilo di sicurezza, confermato dall'impiego pluridecennale nella pratica clinica, e hanno un rischio molto basso di

complicanze immunologiche. Tuttavia un'alta proporzione di pazienti presenta una riaccensione della malattia, o una persistente attività clinico-radiologica, entro due anni dall'inizio della terapia.

Con l'avvento del natalizumab, anticorpo monoclonale diretto contro l'integrina VLA-4, che agisce impedendo l'adesione e la migrazione linfocitaria attraverso la barriera ematoencefalica, si è reso disponibile un trattamento certamente efficace, ma con un profilo di sicurezza complesso, legato al rischio di PML, che ne limita l'impiego nei casi in cui i benefici superano l'eventuale rischio di PML. L'introduzione di nuovi farmaci per uso orale per la sclerosi multipla quali fingolimod, teriflunomide e dimetilfumarato, ha ampliato ulteriormente la gamma delle opzioni per il trattamento delle forme recidivanti-remittenti con disabilità da lieve a moderata e delle forme CIS, con la possibilità di raggiungere uno degli obiettivi più importanti della medicina contemporanea che è rappresentato dal trattamento personalizzato e dal miglioramento dell'aderenza terapeutica; inoltre la possibilità di attuare un precoce *switch* terapeutico c.d. "laterale" (nell'ambito della stessa classe di trattamenti di prima linea – glatiramer acetato, interferon $\beta$ -1a e 1b, teriflunomide, dimetilfumarato, peginterferone $\beta$ -1a) piuttosto che "verticale" (impiego di farmaci di II linea: natalizumab, alemtuzumab, fingolimod, ocrelizumab), nei casi *non-responder* o *suboptimal-re-*

*sponder*, che presentano problemi di sicurezza, gravidanza o comorbidità con altre patologie, consente di ottimizzare la terapia a livello individuale e di attuare vere e proprie strategie terapeutiche.

I pazienti dovrebbero essere informati sui possibili rischi legati al trattamento sequenziale dei diversi farmaci immunomodulanti in caso di mancata risposta alla terapia praticata, sui diversi profili di sicurezza dei singoli trattamenti e sui criteri di *switching*. Algoritmi combinati di risposta al trattamento (*Rio score* modificato - *Canadian MS Working Group updated recommendations*) entro il primo anno di terapia, con farmaci immunomodulanti di prima linea, sono in grado di predire il successivo decorso di malattia nel medio termine (3 anni) e quindi in grado di guidare le scelte terapeutiche più appropriate. I parametri presi in considerazione sono attività clinica (ricadute, progressione della disabilità, livello raggiunto di EDSS) e radiologica (nuove lesioni Gd+, nuove e/o lesioni aumentate di volume in T2) di malattia. Numero e sede delle lesioni alla RMN, attualmente, sono i principali fattori che indirizzano la scelta terapeutica nei pazienti *naïve*; la diversa combinazione di ricadute cliniche di malattia e attività alla RMN sembra invece rappresentare il migliore strumento per individuare i casi *non-responder*.

Al fine di minimizzare i rischi di eventi avversi legati all'impiego sequenziale dei diversi farmaci immu-

nomodulanti, può essere opportuno scegliere il farmaco da utilizzare in pazienti *naïve* al trattamento prevedendo già dall'inizio la possibile alternativa terapeutica in caso di fallimento; un diverso approccio potrebbe essere quello di selezionare il trattamento successivo sulla base delle caratteristiche di sicurezza e impatto sul sistema immunitario del primo farmaco. La strategia più appropriata dipenderà in ultima analisi dall'accurata valutazione del rapporto rischio-beneficio di ciascun trattamento immunomodulante, non senza aver considerato i relativi fattori correlati alle preferenze del paziente e le condizioni di comorbidità, oltre al livello di attività clinico-radiologica di malattia. Esistono diversi algoritmi di trattamento sequenziale da farmaci di prima a seconda linea o tra farmaci della stessa linea, come pure diverse modalità di approccio terapeutico (*induction vs escalation therapy*). La terapia nei casi *naïve* al trattamento dovrebbe prevedere, inizialmente, il più favorevole rapporto rischio-beneficio sulla base del decorso della malattia negli ultimi 6-12 mesi, dei fattori prognostici a breve e lungo termine e dei possibili rischi di eventi avversi associati. Nel contempo occorre considerare i potenziali trattamenti futuri riservando l'impiego di farmaci ad elevato impatto immunologico nei casi appropriati. Tuttavia, per i farmaci di nuova approvazione sono disponibili dati provenienti prevalentemente da studi registrativi, di breve durata (1-

2 anni), condotti verso placebo: ciò non consente nella maggior parte dei casi di effettuare valutazioni su *endpoint* di efficacia a lungo termine e di trarre indicazioni di tipo comparativo tra i vari trattamenti, in termini di efficacia. Solo per i farmaci iniettivi di prima linea di uso consolidato (interferon  $\beta$ -1a, interferon  $\beta$ -1b, glatiramer acetato), esistono studi di *real-life* e a lungo termine, oltre a numerose informazioni sull'utilizzo in gravidanza o nei pazienti pediatrici. Tali criticità, nella pratica clinica quotidiana, condizionano la costruzione di un percorso terapeutico teso a scegliere il trattamento con il miglior rapporto rischio/beneficio nei pazienti *naïve* o a definire una strategia di *switch* più razionale possibile.

Di seguito passeremo in rassegna, evidenziandone il profilo di efficacia e sicurezza documentato dai *trials* clinici e dagli studi osservazionali, le molecole attualmente approvate dagli enti regolatori (FDA, EMA) - natalizumab, fingolimod, teriflunomide, dimetilfumarato, alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina - che si sono aggiunte alle terapie tradizionali standard a base di interferon $\beta$ -1a, interferon $\beta$ -1b e glatiramer acetato.

**Natalizumab:** anticorpo monoclonale diretto contro l'integrina VLA-4 che agisce impedendo l'adesione e la migrazione linfocitaria dal letto vascolare alla sede di infiammazione. Incrementa il numero dei leucociti circolanti, ma non la conta assoluta dei neutrofili. Gli effetti

farmacologici sulle cellule bianche sono reversibili ed evidenti già a partire dall'ottava settimana, dopo interruzione del trattamento, con ritorno ai valori pre-trattamento 16-20 settimane dopo l'ultima dose. La conta linfocitaria assoluta rimane nel *range* di normalità sia per tutta la durata del trattamento che dopo sospensione. La sospensione della terapia è associata ad un aumento del rischio di ripresa dell'attività clinico-radiologica di malattia. La giovane età dei pazienti (< 40 anni) e la presenza di lesioni attive Gd+ in RMN prima dell'inizio della terapia si associano ad un rischio più elevato di *rebound* dopo sospensione. L'inizio della terapia con fingolimod non più di tre mesi dopo la sospensione di natalizumab sembra minimizzare il rischio di ricaduta di malattia. Lo *switch* a rituximab (*off-label*) sembra rappresentare attualmente un'opzione possibile per il controllo della malattia dopo sospensione di natalizumab, anche per i casi a rischio di PML.

**Fingolimod:** prima molecola a somministrazione orale a ricevere l'approvazione per il trattamento della sclerosi multipla. È un modulatore dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR) e agisce sequestrando i linfociti circolanti nei linfonodi, impedendone la migrazione verso il sistema nervoso. La linfopenia è un effetto farmacodinamico del farmaco, legato al sequestro dei linfociti CCR7<sup>+</sup> negli organi linfoidi secondari. Fingolimod induce una rapida e reversibile riduzione

dose-dipendente della conta linfocitaria assoluta del 20-30% rispetto ai valori basali pre-trattamento, con ritorno ai valori normali, dopo sospensione, entro 2 mesi; il periodo di ricostituzione può essere più lungo nei casi trattati per più di un anno. Sono stati descritti diversi casi di PML, come anche di infezioni da virus *Herpes simplex*, tipo 1 e 2, virus della varicella-zoster, criptococco e micobatteri atipici associati all'uso di questo farmaco. L'azione non selettiva su diversi sottotipi di recettori di S1P, sulle cellule endoteliali, linfocitarie, neurali e del muscolo cardiaco è responsabile dei possibili eventi avversi seri legati al trattamento con fingolimod (morte improvvisa, edema maculare, encefalopatia posteriore reversibile – PRESS, ipertensione arteriosa, insufficienza epatica, carcinoma a cellule basali), che ne limitano l'impiego in Europa nei casi di mancata risposta ai farmaci di prima linea (interferon $\beta$ -1a, interferon $\beta$ -1b, glatiramer acetato, teriflunomide e dimetilfumarato) o ad elevata attività clinico-radiologica di malattia all'esordio.

**Teriflunomide:** è un metabolita attivo della leflunomide, che ha proprietà anti-infiammatorie, anti-proliferative e immunosoppressive. Inibisce la sintesi pirimidinica nelle cellule T e B attraverso l'inibizione della diidrorotatodeidrogenasi (DHO-DH), con importanti effetti anti-infiammatori nei modelli animali di sclerosi multipla (EAE). Riduce i leucociti neutrofilici durante le prime 6 settimane di trattamento e la

conta linfocitaria di circa il 15% durante i primi 3 mesi. La lunga emivita di eliminazione del farmaco (18-19 giorni) comporta la presenza di concentrazioni ematiche minime anche oltre due anni dopo la somministrazione dell'ultima dose. In caso di *switch* rapido verso altro trattamento è necessario, pertanto, attivare la procedura di eliminazione accelerata del farmaco con colestiramina o carbone attivo, somministrati per 11 giorni. Sono stati riportati casi di trombocitopenia (con valori di piastrine  $< 50.000 \text{ mm}^3$ ), di sindrome di Stevens-Johnson e sindrome di Lyell, ma non di PML. È necessario il monitoraggio frequente per almeno sei mesi delle transaminasi sieriche (rischio di epatiti tossiche); possibili eventi avversi sono rappresentati da assottigliamento dei capelli, diarrea, disturbi gastrointestinali, cefalea, infezioni urinarie, nasofaringiti e neuropatie periferiche. Teriflunomide è teratogena ed è altamente controindicata in gravidanza.

**Dimetilfumarato:** è l'estere metilico dell'acido fumarico con un meccanismo d'azione non ancora del tutto compreso: la sua probabile attività immunomodulante, anti-infiammatoria e neuroprotettiva si deve all'attivazione del fattore di trascrizione nucleare eritroide 2 (Nrf2), noto per essere coinvolto nella modulazione dell'attività del sistema immunitario nel contrastare l'effetto citotossico dello stress ossidativo. La conta linfocitaria assoluta si riduce di circa il 30% in corso di trattamento, ma general-

mente rimane sopra il limite minimo del *range* durante il primo anno di terapia (i linfociti T CD8 $^+$  si riducono più dei CD4 $^+$ ). Dopo sospensione la conta linfocitaria tende a normalizzarsi in tempi  $>$  alle 4 settimane, nei casi di linfocitopenia da moderata a lieve ( $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ ); in tempi notevolmente più lunghi nei casi con linfocitopenia da moderata a severa ( $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ ). La riduzione dei linfociti ematici in corso di terapia con dimetilfumarato è correlata all'età avanzata, alla precedente esposizione a natalizumab e ai livelli pre-trattamento: il ritardo nel recupero della conta linfocitaria può complicare lo *switch* ad altre terapie. Sono stati descritti alcuni casi di PML correlati a prolungate linfopenie da moderate a severe ( $< 0.8 \times 10^9/\text{L}$ ). Il trattamento con dimetilfumarato richiede il monitoraggio dei linfociti ematici e un controllo RMN almeno 3 mesi prima di iniziare la cura.

**Alemtizumab:** anticorpo monoclonale umanizzato in grado di legarsi selettivamente alla glicoproteina CD52 e determinare citolisi anticorpo-dipendente e complemento-mediata dei linfociti B e T, delle cellule NK, dei macrofagi e delle cellule dendritiche. La deplezione dei linfociti T e B è seguita da un *pattern* di ripopolazione linfocitaria che è ritenuta determinare un "reset" del sistema immunitario, in grado di spiegare l'azione del farmaco nella sclerosi multipla. Negli studi di farmacodinamica si è osservata una immediata deplezione di linfociti B e T, entro

poche ore dalla somministrazione del trattamento, con recupero completo dei linfociti B entro 8 mesi e un recupero più lento dei linfociti T, entro 3 anni dal termine del ciclo terapeutico, che non raggiungono mai i livelli basali pre-trattamento. I livelli ematici dei linfociti B maturi (CD19<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>) ritornano ai valori pre-trattamento entro 3 mesi a differenza dei linfociti memoria CD27<sup>+</sup>, che recuperano più lentamente, raggiungendo valori corrispondenti al 25% dei livelli pre-trattamento, 12 mesi dopo il primo ciclo di alemtuzumab. L'effetto immunosoppressivo del farmaco sui linfociti T CD4<sup>+</sup> è prolungato nel tempo (sino a 4 anni) e ciò potrebbe costituire un *biomarker* di risposta alla cura: i pazienti con riacutizzazione precoce di malattia mostrano un recupero rapido dei linfociti T CD4<sup>+</sup>, a differenza di quelli clinicamente stabili, che presentano valori > 388 x 10<sup>6</sup>/mL. Alemtuzumab induce effetti immunologici a lungo termine che devono essere considerati nei casi di trattamento sequenziale per terapia di mantenimento o fallimento terapeutico. Il trattamento con alemtuzumab deve essere iniziato e supervisionato da un neurologo con esperienza nel trattamento di pazienti con SM e prima di iniziare la terapia è imperativo che i pazienti comprendano benefici e rischi del trattamento, così come la necessità di monitoraggio mensile sino a 48 mesi dall'ultima infusione (emocromo completo con conta differenziale, creatininemia, anali-

si microscopia delle urine, valutazione funzionalità tiroidea); inoltre devono essere disponibili specialisti e attrezzature per la diagnosi e la gestione tempestive delle reazioni avverse più frequenti, in particolare malattie autoimmuni potenzialmente fatali (tiroiditi - nefropatie - porpora trombotica trombocitopenica - reazioni da infusione da immediato rilascio di citochine).

I pazienti senza precedenti di varicella o non vaccinati contro il virus della varicella zoster (VZV) devono essere testati per gli anticorpi contro VZV, prima di iniziare il trattamento con alemtuzumab, e se con anticorpi negativi, vaccinati. Tutti i pazienti devono essere valutati per individuare un'eventuale infezione tubercolare attiva o inattiva ("latente"), conformemente alle linee guida e deve essere effettuato lo screening dei pazienti ad alto rischio di infezione da HBV e/o da HCV. È raccomandato l'impiego di acyclovir 200mg due volte/die, almeno sino a quando la conta linfocitaria dei T CD4<sup>+</sup> non è > 200 cellule/mm<sup>3</sup>, al fine di ridurre il rischio di infezioni erpetiche.

**Ocrelizumab:** anticorpo monoclonale ricombinante con azione selettiva sulla glicoproteina CD20, presente sulla superficie dei linfociti pre-B e dei linfociti B maturi, in grado di determinare citolisi anticorpo-mediata e complemento-mediata e apoptosi cellulare.

Ocrelizumab ha una potente azione depletiva sui linfociti B CD19<sup>+</sup> che risultano azzerati entro 14 giorni

dalla somministrazione del farmaco e si mantengono tali nell'intervallo tra le somministrazioni cicliche del farmaco (ogni 6 mesi). Il tempo mediano di recupero dei linfociti B ai valori pre-trattamento o ai valori minimi del *range* di normalità dopo l'ultima infusione di ocrelizumab è di 72 settimane, con un recupero nel 90% dei pazienti trattati entro 2.5 anni. Eventi avversi correlati alla terapia sono infezioni, reazioni infussionali e un rischio di neoplasie dello 0.4% per anno di esposizione al farmaco (carcinoma mammario).

Anche per ocrelizumab gli effetti immunologici a lungo termine legati alla deplezione linfocitaria limitano le successive opzioni di trattamento in caso di fallimento terapeutico.

**Cladribina:** analogo nucleosidico della deossiadenosina. Una sostituzione del cloro nell'anello purinico protegge la cladribina dalla degradazione da parte dell'adenosina deaminasi e aumenta così il tempo di permanenza intracellulare del pro-farmaco cladribina. La successiva fosforilazione della cladribina alla forma trifosfato attiva, 2-clorodeossiadenosina trifosfato (Cd-ATP), è particolarmente efficace nei linfociti, a causa dei livelli costitutivamente elevati di deossicitidina chinasi (DCK) e ai livelli relativamente bassi di 5'-nucleotidasi (5'-NTasi). Un rapporto DCK/5'-NTasi elevato favorisce l'accumulo di Cd-ATP e rende i linfociti particolarmente suscettibili alla morte cellulare. A causa di un rapporto DCK/5'-NTasi più basso, altre cellule di origine midol-

lare sono meno interessate dei linfociti. Pertanto, DCK è l'enzima limitante la velocità di conversione del profarmaco cladribina nella forma trifosfato attiva, con conseguente deplezione selettiva delle cellule T e B in divisione e non. Variazioni dei livelli di espressione di DCK e 5'-NTasi tra sottotipi di cellule immunitarie potrebbero spiegare le differenze di sensibilità delle cellule immunitarie alla cladribina. A causa di questi livelli di espressione, le cellule del sistema immunitario innato sono meno colpite delle cellule del sistema immunitario acquisito. Un'analisi delle sottopopolazioni di linfociti T nell'ambito dello studio PREMIERE (*Prospective observational long-term safety registry*) ha fornito una valutazione dettagliata dei cambiamenti che si verificano nel sistema immunitario adattativo in seguito al trattamento con cladribina compresse. Nello specifico, è stato dimostrato che durante il primo anno di trattamento, la media del

numero di linfociti nel gruppo dei pazienti trattati, dopo essere scesa al minimo, pari a  $1 \times 10^9/L$ , a nove mesi dall'inizio del trattamento, era risalita fino a  $1.21 \times 10^9/L$ . Durante il secondo anno di trattamento, il numero medio di linfociti nel gruppo dei trattati con il farmaco era sceso ancora, toccando il minimo di  $0.8 \times 10^9/L$ , per aumentare di nuovo alla fine del secondo anno fino a  $1.03 \times 10^9/L$ . Il numero medio di linfociti è risultato nel *range* dei valori normali dopo 2 anni di trattamento in tutti i pazienti. Negli anni successivi, dal *follow-up* dei pazienti trattati è emerso che il numero di linfociti andava via via aumentando, per arrivare ad un valore di  $1.76 \times 10^9/L$  dopo 6,5 anni. In un altro studio è stata valutata l'incidenza di eventi avversi legati alla riduzione del numero dei linfociti, eventuali infezioni e lo sviluppo di neoplasie. Complessivamente, dai dati raccolti è emerso che il numero degli eventi avversi era maggiore nel gruppo dei

pazienti trattati con cladribina rispetto al gruppo placebo. Il numero complessivo di eventi avversi che ha portato all'interruzione della terapia è risultato basso. L'incidenza di eventi avversi seri o fatali era simile tra i pazienti trattati con cladribina e placebo. La linfopenia è risultata dose-dipendente, con un'incidenza maggiore nei pazienti trattati con la dose più alta ( $5.25 \text{ mg/Kg}$ ). Le infezioni severe o serie sono state  $0.09 \times 100$  pazienti l'anno, nel gruppo dei trattati, verso lo  $0.05 \times 100$  pazienti l'anno, nel gruppo placebo. L'infezione da *Herpes zoster* è stata riportata con incidenza superiore nei pazienti trattati con cladribina rispetto al placebo, più frequentemente nei pazienti con linfopenia di grado 3 e 4. Relativamente allo sviluppo di neoplasie è stata riportata un'incidenza pari a 1.14 e 1.01, rispettivamente, nei pazienti trattati con cladribina alla dose di  $3.5 \text{ mg/Kg}$  o placebo.

## Bibliografia

- Alping P, Frisell T, Novakova L, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2016; 79(6):950-8.
- Alvarez E, Vollmer B, Jace B, et al. Effectiveness of switching to rituximab over fingolimod or dimethyl fumarate after natalizumab in preventing disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;84(14 suppl):P3.288.
- Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, Rivey MP. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2010;4:343-66.
- Bates D. Natalizumab (Tysabri®). Re-defining Efficacy in Multiple Sclerosis--Data from Clinical Trials to Post-marketing Experience. *US Neurology*. 2010;5(2):72-77.
- Berger JR. Classifying PML risk with disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;12:59-63.
- Brex P, Ciccarelli O, O'Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002;346(3):158-64.
- Buckle G, Bandari D, Greenstein J, et al. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on lymphocyte subsets in patients with relapsing multiple sclerosis: a retrospective, multicentre, observational study (REALIZE). EP1495 32ndECTRIMS Congress, 2016.
- Clanet MC, Wolinsky JS, Ashton RJ, et al. Risk evaluation and monitoring in multiple sclerosis therapeutics. *Mult Scler*. 2014;20(10):1306-11.
- Clement M, Pearson JA, Gras S, et al. Targeted suppression of autoreactive CD8+ T-cell activation using blocking anti-CD8 antibodies. *Sci Rep*. 2016;6:35332.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1819-28.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402-15.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829-39.
- Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*. 2012;78(14):1069-78.
- Coles AJ, Cohen JA, Arnold DL, et al. Efficacy and safety of alemtuzumab in treatment-naive patients with relapsing-remitting MS: four year follow-up of the CARE-MS I study. Poster P090 at the joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting; 2014 Sep 10-13; Boston, USA.
- Comi G, Freedman MS, Kappos L, et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;5:97-104.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):247-56.
- Cosburn MD, Harding K, Ingram G, et al. Clinical relevance of differential lymphocyte recovery after alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;80(1):55-61.
- Damal K, Stoker E, Foley JF. Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action. *Biologics*. 2013;7:247-58.
- Du Pasquier RA, Pinschewer DD, Merkler D. Immunological mechanism of action and clinical profile of disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014; 28(6):535-58.
- Edan G, Le Page E. Induction therapy for patients with multiple sclerosis: why? When? How? *CNS Drugs*. 2013;27(6):403-9.
- Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing/remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003;9(3):260-74.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1087-97.
- Fox RJ, Chan A, Gold R, et al. Lymphocyte Decline and Reconstitution After Discontinuation in Patients With Severe, Prolonged Lymphopenia Treated With Delayed-Release Dimethyl Fumarate - P5.366. *Neurology Apr* 2018, 90 (15 Supplement) P5.366.
- Fox RJ, Chan A, Gold R, et al. Characterizing absolute lymphocyte count profiles in dimethyl fumarate-treated patients with MS: patient management considerations. *Neurol Clin Pract*. 2016;6(3):220-229.
- Francis G, Kappos L, O'Connor P, et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler*. 2014;20(4):471-80.
- Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et al; Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(3):307-23.
- Freedman MS, Cohen B, Dhib-Jalbut S, et al. Recognizing and treating suboptimally controlled multiple sclerosis: steps toward regaining command. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(10):2459-70.
- Gajofatto A, Turatti M, Monaco S, Benedetti MD. Clinical efficacy, safety, and tolerability of fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015;7:157-67.
- Giovannoni G, Naismith RT. Natalizumab to fingolimod washout in patients at risk of PML: when good intentions yield bad outcomes. *Neurology*. 2014;82(14):1196-7.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416-26.
- Gholamin M, Bazi A, Abbaszadegan MR. Idiopathic lymphocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2015;22(1):46-52.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al; DEFINE Study Investigators. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2012; 367(12):1098-107.
- Grebenciucova E, Pruitt A. Infections in Patients Receiving Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(11):88.
- Haas J, Hartung H, Rosenstiel P, et al. Fingolimod reduces the number of severe relapses in patients with relapsing multiple sclerosis: Results from phase III TRANSFORMS and FREEDOMS studies. F1000Posters 2011, 2:812 (poster).
- Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, et al. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol*. 2016;73(7):790-4.
- Hartung HP, et al. Efficacy and safety of alemtuzumab in patients with relapsing-remitting ms who relapsed on prior therapy: four-year follow-up of the CARE-MS II Study. Poster P043 at the joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting; 2014 Sep 10-13; Boston, USA.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376(3):221-234.
- Held U, Heigenhauser L, Shang C, et al. Predictors of relapse rate in MS clinical trials. *Neurology*. 2005;65(11):1769-73.
- Hill-Cawthorne GA, Button T, Tuohy O, et al. Long term lymphocyte reconstitution after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(3): 298-304.

- Ingwersen J, Aktas O, Hartung HP, et al. Advances in and algorithms for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2016;13(1):47–57.
- Johnson TA, Shames I, Keezer M, et al. Reconstitution of circulating lymphocyte counts in FTY720-treated MS patients. *Clin Immunol*. 2010;137(1):15–20.
- Kappos L, Kuhle J, Multanen J, et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing–remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(11):1202–7.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387–401.
- Kappos L, Calabresi P, O'Connor P, et al. Oral fingolimod (FTY720) has consistent, beneficial effects on disability progression outcomes in relapsing multiple sclerosis: 24-month, placebo-controlled results from the phase III FREEDOMS study. *J Neurol*. 2010 Vol. 257, Suppl. 1. S144, P. 445.
- Kim W, Zandoná ME, Kim SH, Kim HJ. Oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Clin Neurol*. 2015; 11(1): 9–19.
- Lavorgna L, Bonavita S, Ippolito D, et al. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of disease progression in multiple sclerosis: a nine-year follow-up study. *Mult Scler*. 2014;20(2):220–6.
- Lebrun C, Debouverie M, Vermersch P, et al. Cancer risk and impact of disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(3):399–405.
- Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133(Pt 7):1900–13.
- Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011;134(Pt 3):678–92.
- Longbrake EE, Naismith RT, Parks BJ, et al. Dimethyl fumarate-associated lymphopenia: Risk factors and clinical significance. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2015; 1. pii: 2055217315596994.
- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000;47(6):707–17.
- Malucchi S, Capobianco M, Lo Re M, et al. High-risk PML patients switching from natalizumab to alemtuzumab: an observational study. *Neurol Ther*. 2017;6(1):145–152.
- Mills EA, Mao-Draayer Y. Aging and lymphocyte changes by immunomodulatory therapies impact PML risk in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2018;24(8):1014–1022.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1293–303.
- Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015; 2(6):e158.
- Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol*. 2017;264(12):2351–2374.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899–910.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9):911–23.
- Rudick RA, Panzara MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biologics* 2008;2(2):189–99.
- Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010;133(Pt 7): 1914–29.
- Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(1):67–75.
- Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(1):44–52.
- Sormani MP, Rio J, Tintorè M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(5):605–12.
- Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon-β-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007;61(4):300–6.
- Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al; TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomized, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014;20(6):705–16.
- Vigiotta V, Miller D, Bar-Or A, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2(2):103–18.
- Ziemssen T, De Stefano N, Sormani MP, et al. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: an evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(5):460–469.

Segreteria Organizzativa



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

Provider



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

Con il supporto non condizionante di

