

Nuove terapie e prospettive terapeutiche nella sclerosi multipla primariamente progressiva

Giovanni Novi

Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Policlinico San Martino-IRCCS, Genova

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una patologia demielinizzante cronica infiammatoria e degenerativa. La maggior parte dei pazienti (circa l'85%) è colpita *ab initio* dalla forma a ricadute e remissioni (RR) e spesso, a distanza di una decina di anni dall'esordio della malattia, sviluppa una fase di malattia caratterizzata da un lento accumulo progressivo della disabilità (forma secondariamente progressiva - SP). Nella restante parte (circa il 15%) i pazienti sono affetti, già dall'esordio, da una forma clinica primariamente progressiva (SM-PP), caratterizzata da un lento accumulo di disabilità. Le terapie a disposizione del neurologo per trattare la forma RR sono aumentate negli anni, con notevoli benefici sulla qualità della vita dei pazienti affetti da tale forma di malattia; analogo discorso, purtroppo, non si può fare per i pazienti affetti dalla forma PP. Una delle possibili cause per spiegare ta-

le difficoltà terapeutica risiede nella fisiopatologia, diversa, delle due forme. Infatti, i meccanismi fisiopatologici sottesi allo sviluppo della SM-RR sono diversi rispetto a quelli ipotizzati come substrato fisiopatologico della SM-PP; si pensa che nella forma RR la demielinizzazione sia indotta da linfociti autoreattivi che sono attivati in "periferia" da un antigene del sistema nervoso centrale (SNC). Tali linfociti, poi, penetrano nel SNC tramite delle soluzioni di continuità della barriera emato-encefalica (BEE) innescate dallo stesso processo infiammatorio. Nella forma PP si presuppone che il meccanismo patogenetico sia confinato all'interno del sistema nervoso centrale, protetto da una BEE sostanzialmente integra. Elemento supportivo a favore di questa tesi è la riduzione delle lesioni captanti gadolinio nelle forme progressive di malattia, a testimoniare una riduzione della permeabilità della BEE. Le alterazio-

ni della BEE, che quindi caratterizzano le fasi delle forme infiammatorie di malattia, non si verificherebbero nella stessa maniera nelle forme progressive; pertanto i potenziali farmaci per questa forma dovrebbero attraversare la BEE per indurre, *in loco*, effetti protettivi/riparativi.

I principali effettori del danno neuronale nelle forme avanzate e/o progressive di malattia sono considerati le strutture linfoidi terziarie (TLS, *tertiary lymphoid structures*) leptomeningeae, aggregati di linfociti B e T che morfologicamente e funzionalmente ricordano le strutture linfonodali.

Risulta quindi di fondamentale importanza, nel considerare le potenzialità terapeutiche dei diversi farmaci nel controllo della progressione, la capacità che essi hanno di passare la BEE e di ostacolare la formazione delle TLS. Tra i farmaci testati per le forme progressive di malattia e che non hanno dimostrato effetti significati-

vi troviamo natalizumab, glatiramer acetato, teriflunomide, interferone e dimetilfumarato.

Natalizumab (NAT), farmaco in grado di bloccare l'integrina alfa-4, indispensabile per l'ingresso dei linfociti nel sistema nervoso centrale, è uno dei farmaci più efficaci nel controllo della SM-RR. Numerosi studi hanno confermato l'efficacia del farmaco a livello periferico, testimoniata dalla netta riduzione di ricadute cliniche e radiologiche nei pazienti con SM-RR. Per quanto riguarda la forma primariamente progressiva, numerosi studi, come l'ASCEND⁽¹⁾, hanno evidenziato la scarsa tendenza di NAT a passare la barriera emato-encefalica e a ridurre la progressione di malattia. Le indicazioni terapeutiche di NAT non sono quindi state estese al trattamento delle forme progressive di malattia.

Il glatiramer acetato (GA), farmaco costituito da 4 aminoacidi che simulano la composizione della proteina basica della mielina, è stato anch'esso studiato nel trattamento della SM-PP. Diversi studi hanno però escluso che tale farmaco potesse rivestire un ruolo in tale forma di SM⁽²⁾.

Medesimi risultati ha avuto la teriflunomide (TER), farmaco che inibisce in maniera non competitiva la diidro-orotato-reduttasi, con effetti sulla proliferazione dei linfociti. In uno studio presentato all'ECTRIMS del 2018 in cui sono stati inclusi non solo pazienti con SM-PP, ma anche pazienti con altre forme progressive, il farmaco non si è dimostrato efficace nel rallentare la progressione di malattia⁽³⁾.

Per quanto riguarda l'utilizzo dell'Interferone beta-1b nel trattamento della SM-PP diversi studi hanno escluso che l'indicazione terapeutica di tale farmaco potesse essere estesa ai pazienti con forma progressiva⁽⁴⁾, an-

che se uno studio randomizzato ed in doppio cieco condotto nel 2011⁽⁵⁾ ha mostrato un effetto di tale farmaco, rispetto al placebo, sulle variabili cliniche e radiologiche indicative di progressione di malattia.

Il dimetilfumarato (DMF), farmaco immunomodulante che esplica la sua attività terapeutica nella SM andando ad attivare il fattore di trascrizione Nrf2 (noto a sua volta per essere preposto all'attivazione di diversi meccanismi anti-ossidanti), viene rapidamente idrolizzato, nel torrente ematico, a monometilfumarato, composto che è strutturalmente in grado di passare la barriera emato-encefalica; tali caratteristiche fornirebbero quindi i presupposti per l'impiego di DMF nelle forme progressive di malattia. In uno studio pubblicato nel 2014 è stata studiata l'efficacia di due forme di acido fumarico nel rallentare la progressione di disabilità in 26 pazienti con forme avanzate e progressive di malattia, senza però metterli a confronto con un gruppo placebo. Dopo un *follow-up* medio di 13 mesi, si è documentato un incremento dell'EDSS in soli 6 pazienti (23,1%)⁽⁶⁾. Ai limiti strutturali dello studio si somma l'assenza di ulteriore letteratura supportiva dell'impiego di tale composto nelle forme progressive di malattia.

Farmaci che interagiscono con il recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P)

I farmaci che interagiscono con il recettore S1P (fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod) sono molto utilizzati nel trattamento della SM-RR, in particolare per quanto riguarda fingolimod, il primo composto a essere stato autorizzato per tali forme. Si è ipotizzato che tali farmaci potessero avere una valenza terapeutica anche nei pazienti con forma pri-

mariamente progressiva. La speranza relativa all'impiego di tali farmaci nel trattamento di questa forma risiedeva nel fatto che si pensava che tali molecole potessero essere in grado di passare la BEE. Bisogna considerare, inoltre, che la S1P, oltre all'indiscutibile ruolo di effettore del passaggio dei linfociti dai linfonodi al torrente ematico, riveste anche un importante ruolo a livello del sistema nervoso centrale. È stato dimostrato, infatti, che fingolimod e siponimod sono in grado di ridurre la produzione di citochine pro-infiammatorie da parte della microglia promuovendo la secrezione di proteina basica della mielina e quindi la rimielinizzazione⁽⁷⁾. Si pensa inoltre che la modulazione selettiva dei recettori della sfingosina possa ostacolare la formazione dei TLS, tesi avvalorata da uno studio in cui cenerimod, modulatore selettivo di S1P1, che ha dimostrato di ridurre la presenza di tali strutture nelle ghiandole salivari di modelli murini di sindrome di Sjögren⁽⁸⁾. Nonostante tali premesse, le speranze che i farmaci appartenenti a questo gruppo farmacologico potessero avere efficacia sulla SM-PP sono state disattese. In particolare lo studio INFORMS⁽⁹⁾, che si proponeva di indagare l'efficacia di fingolimod (confrontato con placebo) nel rallentare la progressione di malattia nei pazienti con SM-PP, mediante diversi *endpoint* indicativi di progressione clinica, non ha dimostrato efficacia statisticamente significativa tra i due gruppi esaminati. Siponimod, farmaco con meccanismo d'azione simile (ma non identico) a fingolimod per diversa affinità recettoriale verso i sottotipi di recettori per S1P, è stato recentemente approvato per il trattamento della SM-SP grazie ai risultati ottenuti nello studio EXPAND. Siponimod ha infatti dimo-

strato di ridurre, in un periodo medio di circa 3 anni, il rischio di progressione di disabilità confermata per 3 mesi (*endpoint* primario dello studio) e per 6 mesi, rispettivamente, del 21% e del 26% rispetto al placebo. Inoltre nello studio sono stati raggiunti risultati significativi anche in merito agli *endpoint* radiologici inclusi nello studio, come la riduzione dell'aumento di lesioni in T2/*flair* e la riduzione del tasso di perdita di volume cerebrale ⁽¹⁰⁾. Nonostante questi promettenti dati di efficacia sulle forme di SM-SP, non sono però disponibili dati di efficacia per le forme PP di malattia.

Analogamente, per quanto riguarda ponesimod ed ozanimod, benché siano stati recentemente approvati per le forme RR, non sono stati pubblicati studi di efficacia per le forme PP di malattia.

Cladribina

La cladribina (CLAD) è un farmaco approvato per la SM-RR. Tale molecola, per la sua unicità, che le permette di passare la barriera emato-encefalica, è stata studiata anche per le forme PP di malattia. Alcuni Autori hanno infatti testato l'efficacia di CLAD nelle forme progressive di SM ⁽¹¹⁾. In tale studio sono stati arruolati 159 pazienti (il 70 % con SM-SP, il 30 % con SM-PP) con punteggio EDSS al basale di 6. Tali pazienti sono stati successivamente assegnati, in maniera randomizzata, al gruppo placebo o al gruppo CLAD. In particolar modo, i pazienti assegnati al gruppo CLAD hanno assunto tale farmaco alla posologia di 0,07 mg/kg/die per 5 giorni consecutivi ogni 4 settimane per 2 o 6 cicli (rispettivamente, la dose totale era di 0,7 mg/kg e di 2,1 mg/kg) e successivamente hanno assunto placebo per un totale di 8 cicli. L'*outcome* primario dello studio era il cambiamento

del punteggio EDSS. Anche in questo caso, purtroppo, la differenza clinica tra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa. Entrambe le dosi di CLAD si sono dimostrate efficaci nel ridurre l'attività radiologica di malattia, ma non hanno dimostrato utilità nel ridurre la progressione della stessa. Nonostante questi iniziali risultati negativi, sono ancora in corso alcuni studi con CLAD per valutare l'efficacia del farmaco in forme progressive di malattia.

Inibitori della tirosina chinasi di Bruton (BTK)

La scoperta della base genetica di alcune forme di immunodeficienza primaria è stata la fonte di nuovi *target* terapeutici in terapie immunomodulanti. Negli umani la mutazione del gene che codifica per la tirosina chinasi di Bruton (BTK) causa un'immunodeficienza con assenza significativa di cellule B circolanti ed ipogammaglobulinemia. Questo accade perché il gene BTK va ad agire sul recettore dei linfociti B (BCR, *B-cell receptor*), implicato nella differenziazione delle cellule linfocitarie da proB a preB e nella sopravvivenza delle stesse.

Alla BTK sono però associate funzioni sul sistema immunitario che prescindono dal BCR: attiva i recettori di diverse chemochine responsabili della migrazione e dell'*homing* dei linfociti B (CXCR4 e CXCR5), è coinvolta nell'attivazione degli inflammosomi, regola l'interazione tra le cellule APC e i linfociti B, regola la differenziazione e l'attivazione di diverse linee cellulari anche della serie mieloide (cellule dendritiche, mastociti, cellule della microglia). Ne consegue che un'inibizione di BTK potrebbe colpire su più fronti, nella SM, i meccanismi fisiopatologici sottesi allo sviluppo della stessa. Gli inibitori della BTK (tolebrutinib,

evobrutinib, orelabrutinib, fenebrutinib, ibrutinib) sono quindi attualmente in studio come nuovi farmaci per i pazienti affetti da SM-RR o SM progressive. Alla capacità da parte degli inibitori della BTK di agire su multipli *target* terapeutici si somma una caratteristica utile per il trattamento della SM-PP, ovvero la capacità di passare la barriera emato-encefalica ⁽¹²⁾. Tale proprietà farmacocinetica sarebbe comprovata anche dal sempre più frequente utilizzo degli inibitori della BTK nei linfomi cerebrali primitivi. Il fenebrutinib è attualmente in sperimentazione in uno studio in cui verrà confrontato con ocrelizumab nei pazienti con SM-PP. Un altro composto, tolebrutinib, verrà studiato, e confrontato con placebo, nei pazienti con SM-PP. Lo studio dell'efficacia degli inibitori della BTK nella SM-PP è quindi ancora in una fase preliminare.

Altre molecole: laquinimod, ibudilast, masitinib

Laquinimod è un nuovo farmaco orale derivato della carbossamide che è stato sviluppato non solo per la SM-RR, ma anche per le forme progressive, così come per altri disturbi neurodegenerativi. La modalità in cui il farmaco esplica la sua efficacia anti-infiammatoria è ancora da spiegare, anche se diversi studi su modelli animali di malattia hanno dimostrato che laquinimod potrebbe ridurre la formazione di aggregati infiammatori a livello del sistema nervoso centrale e, conseguentemente, la demielinizzazione e la perdita di assoni ⁽¹³⁾. Tali dati potrebbero quindi costituire un elemento di supporto a favore di tale composto nella SM-PP. Il farmaco, inoltre, inibirebbe l'ingresso delle cellule del sistema immunitario nel SNC tramite l'inibizione della molecola VLA-4.

L'efficacia di laquinimod è stata studiata in numerosi studi di fase II e fase III, sia per forme RR, sia per forme PP di malattia. Nonostante alcuni dati che riguardano la molecola fossero promettenti per quanto riguarda la capacità del farmaco di "inibire" la progressione indipendente dall'infiammazione (studio ALLEGRO)⁽¹⁴⁾, gli studi di efficacia nelle forme PP (studio ARPEGGIO) non hanno confermato tale dato, evidenziando inoltre alcuni preoccupanti potenziali effetti "cardiotossici" per cui lo sviluppo del farmaco ha subito una "battuta d'arresto".

L'ibudilast è un farmaco orale, inibitore della fosfodiesterasi orale 4, in grado di esercitare un'attività infiammatoria andando ad agire principalmente sulle interleuchine 1 e 6, e sul fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α). Sembra che tale molecola vada ad inibire anche il *toll-like receptor 4* (TLR4) e il fattore di inibizione della migrazione dei macrofagi, molecole aumentate nel liquor dei pazienti con SM. Inoltre, la capacità di passare la BEE è una delle principali caratteristiche farmacocinetiche dell'ibudilast; caratteristica che ben si abbina al ruolo esercitato da cAMP e cGMP (molecole che aumentano dopo trattamento con ibudilast) nel contrastare la morte neuronale in numerose patologie neurodegenerative⁽¹⁵⁾.

Tali premesse sono state però solo in parte comprovate dai risultati derivati da studi clinici. In particolare, in uno studio pubblicato nel 2018, si è studiata l'efficacia di tale molecola nei pazienti con SM-PP e SM-SP: ad un'incontrovertibile efficacia sul rallentamento dell'atrofia cerebrale non si è sommata un'azione sul rallentamento della progressione clinica di malattia⁽¹⁶⁾.

Per quanto riguarda il masitinib, mo-

lecola che inibisce la tirosin chinasi c-kit e che ha come precipuo *target* terapeutico l'inibizione della proliferazione dei mastociti, il motivo del suo impiego nella SM è da ricercare nel ruolo che i mastociti esercitano nella patogenesi della stessa; in particolare, tali cellule sono implicate nella regolazione dello spostamento delle cellule immunitarie attraverso la barriera emato-encefalica e hanno l'indubbio ruolo di mediare tra il compartimento periferico del sistema immunitario e quello centrale (cellule microgliali *in primis*).

Un recente studio, pubblicato a maggio 2022, ha fornito dati incoraggianti riguardo l'uso di tale farmaco nelle forme progressive di SM. In particolare, in tale studio 611 pazienti con SM-PP e SM-SP non attiva sono stati assegnati in maniera randomizzata a 4 gruppi distinti: masitinib 6,0 mg/kg/die, masitinib 4,5 mg/kg/die e rispettivi gruppi placebo. Il braccio trattato con masitinib 4,5 mg/kg/die ha subito una minore modificazione media dell'EDSS a diversi *timepoint* rispetto al gruppo placebo di riferimento; non si è verificata medesima differenza nel cambiamento del punteggio EDSS tra il gruppo masitinib 6,0 mg/kg/die e il rispettivo placebo, risultato paradossale rispetto alle note proprietà farmacologiche del masitinib, noto per essere dose-dipendente⁽¹⁷⁾.

Anticorpi anti-CD20: ocrelizumab, rituximab, ofatumumab

Ocrelizumab (OCR), anticorpo monoclonale umanizzato, progettato per colpire in maniera selettiva le cellule B che esprimono la molecola CD20, è l'unica molecola che ha dimostrato di possedere un effetto sul rallentamento della progressione di malattia nei pazienti con SM-PP.

Una delle spiegazioni che potrebbero supportare l'efficacia di OCR (ed in generale degli altri anticorpi anti-CD20, rituximab e ofatumumab) nel trattamento delle forme SM-PP è da ricercare nella capacità degli anticorpi anti-CD20 di agire su uno dei meccanismi ipotizzati come effettori della progressione di disabilità nella SM, ovvero la formazione dei follicoli linfoidi terziari (TLS).

Alcuni studi, infatti, hanno dimostrato che l'uso di rituximab sembrerebbe associato ad una netta riduzione di tali strutture⁽¹⁸⁾.

L'efficacia di rituximab è stata successivamente clinicamente testata su 439 pazienti con SM-PP nel *trial* OLYMPUS⁽¹⁹⁾, lavoro che non ha messo in luce differenze cliniche e radiologiche statisticamente significative tra il gruppo trattato con rituximab ed il gruppo placebo. Mediante ulteriore analisi per sottogruppi, rituximab ha però dimostrato di ritardare la progressione della disabilità nei pazienti SM-PP più giovani (età < 51 anni) o nei pazienti che presentavano lesioni attive al basale.

Dati più solidi sull'efficacia di OCR nelle forme di SM-PP sono invece stati presentati nel *trial* ORATORIO, studio di fase III, randomizzato, multicentrico ed in doppio cieco, in cui è stata studiata l'efficacia e la sicurezza di OCR rispetto al placebo in 732 pazienti con SM-PP⁽²⁰⁾. L'*endpoint* primario dello studio era la percentuale di pazienti con evidenza clinica di progressione di malattia a 12 settimane dalla randomizzazione. La percentuale di pazienti con progressione di disabilità calcolata mediante EDSS era del 32,9% nei pazienti con OCR, del 39,3% nei pazienti con placebo; a 24 settimane era del 29,6% nei pazienti trattati con OCR, del 35,7% nei pazienti trattati con placebo. Uno degli

endpoint clinici secondari dello studio era la percentuale media di modificazione del punteggio al *timed 25-foot walk* (T25FW) a 120 settimane; tale percentuale è risultata essere del 38,9% nei pazienti trattati con OCR e del 55,1% nei pazienti trattati con placebo. Anche molti degli *endpoint* radiologici sono stati soddisfatti; in particolar modo, OCR ha dimostrato di ridurre la perdita di volume cerebrale rispetto a placebo alla settimana 120.

Conclusioni

Il trattamento della SM-PP è una delle sfide terapeutiche più stimolanti, ma anche più difficili, del nuovo millennio. Tale sfida non può e non deve prescindere dai numerosi studi preclinici e clinici fatti in passato e dalle diverse considerazioni sulla farmacocinetica/farmacodinamica delle molecole e sulla modalità attraverso la quale tali farmaci esplicano attività anti-infiammatoria. Risulta inoltre imperativo chiarire quali possano essere i mecca-

nismi fisiopatologici sottesi allo sviluppo della progressione di disabilità nei pazienti con SM. Accanto ad ocrelizumab, finora unico farmaco a disposizione del neurologo per il trattamento della SM-PP, si stanno affacciando sullo scenario terapeutico nuovi farmaci la cui efficacia preclinica sui possibili meccanismi effettori della progressione di malattia è indubbia; sono necessari ulteriori studi, invece, per definire quale sia l'efficacia di tali molecole in un contesto clinico ■

Bibliografia

1. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al; ASCEND investigators. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol.* 2018;17(5):405-15.
2. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al; PROMiSe Trial Study Group. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol.* 2007;61(1):14-24.
3. Stankiewicz J, Erlich N, Chitnis T. Efficacy of teriflunomide in a progressive multiple sclerosis cohort in the CLIMB study. *ECTRIMS Online Library.* Stankiewicz J. 10/10/18; 229434; EP1597.
4. Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, et al. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology.* 2003;60(1):44-51.
5. Tur C, Montalban X, Tintoré M, et al. Interferon 8-1b for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: five-year clinical trial follow-up. *Arch Neurol.* 2011;68(11):1421-7.
6. Strassburger-Krogias K, Ellrichmann G, Krogias C, et al. Fumarate treatment in progressive forms of multiple sclerosis: first results of a single-center observational study. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014;7(5):232-8.
7. Noda H, Takeuchi H, Mizuno T, Suzumura A. Fingolimod phosphate promotes the neuroprotective effects of microglia. *J Neuroimmunol.* 2013;256(1-2):13-8.
8. Nayar S, Campos J, Smith C, et al. P120 Effect of cenerimod, a sphingosine-1-phosphate receptor 1 (s1p1) modulator, on the formation of tertiary lymphoid structures in a mouse model of Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:A65.
9. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al; INFORMS study investigators. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;387 (10023):1075-84.
10. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018;391(10127):1263-73.
11. Rice GP, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. *Cladribine MRI Study Group. Neurology.* 2000;54(5):1145-55.
12. Goldwirth L, Beccaria K, Ple A, et al. Ibrutinib brain distribution: a preclinical study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;81(4):783-9.
13. Wegner C, Stadelmann C, Pfortner R, et al. Laquinimod interferes with migratory capacity of T cells and reduces IL-17 levels, inflammatory demyelination and acute axonal damage in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2010;227(1-2):133-43.
14. Comi G, Jeffery D, Kappos L, et al; ALLEGRO Study Group. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1000-9.
15. Mizuno T, Kurotani T, Komatsu Y, et al. Neuroprotective role of phosphodiesterase inhibitor ibudilast on neuronal cell death induced by activated microglia. *Neuropharmacology.* 2004;46(3):404-11.
16. Fox RJ, Coffey CS, Conwit R, et al; NN102/SPRINT-MS Trial Investigators. Phase 2 trial of ibudilast in progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;379(9):846-55.
17. Vermersch P, Brieva-Ruiz L, Fox RJ, et al; AB07002 Study Group. Efficacy and safety of masitinib in progressive forms of multiple sclerosis: a randomized, phase 3, clinical trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;9(3):e1148.
18. Roodselaar J, Zhou Y, Leppert D, et al. Anti-CD20 disrupts meningeal B-cell aggregates in a model of secondary progressive multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(3):e975.
19. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol.* 2009;66(4):460-71.
20. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):209-20.