

Come modificare la terapia nel paziente *experienced*

Maria Giovanna Marrosu

Centro Sclerosi Multipla Ospedale Binaghi, Cagliari, e Dipartimento di Scienze Mediche "M. Aresu", Università di Cagliari

Introduzione: i trattamenti DMD nella sclerosi multipla

Il trattamento della sclerosi multipla (SM) ha subito in questi ultimi anni importanti cambiamenti riguardanti i farmaci modificanti il decorso naturale della malattia (*disease modifying drug*, DMD). Il numero delle opzioni terapeutiche è infatti notevolmente aumentato nell'ultimo decennio, con significative novità riguardanti sia i meccanismi d'azione che le modalità di somministrazione [1, 2]. Di recente approvazione fra i farmaci di prima linea sono due nuovi farmaci orali, teriflunomide [3] e dimetil-fumarato [4], i quali si aggiungono ai noti farmaci iniettivi (interferone beta-1a, beta-1b e glatiramer

acetato) di comprovata efficacia e sicurezza [5]. È stato inoltre più recentemente approvato alemtuzumab [6], anticorpo monoclonale umanizzato che trova indicazione per il trattamento di pazienti con forme più aggressive di malattia, e che si aggiunge a fingolimod, natalizumab e mitoxantrone che fino a oggi hanno rappresentato lo scenario farmacologico per i pazienti *non-responders* alle terapie di prima linea [7, 8].

Nel corso degli anni il trattamento della SM si è avvalso anche di farmaci immunosoppressivi tuttora non approvati per questa indicazione e usati *off-label*, per i quali sono comunque disponibili dati di efficacia e sicurezza ricavati dal loro uso nella pratica clinica quotidiana, fra questi azatioprina, metotrexato, ciclofosfamide [9-11]. Più infrequente è il ricorso al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) [12], usato soprattutto in passato come terapia di salvataggio (*rescue therapy*) per pazienti con decorso di malattia rapidamente evolutivo e *non-responders* alle altre opzioni terapeutiche di prima e seconda linea.

Contemporaneamente, la disponibilità dei nuovi farmaci ha aumentato significativamente la complessità

Indirizzo per la corrispondenza:

Maria Giovanna Marrosu
e-mail: gmarrosu@unica.it

Accettato: 16/11/2015 - Pubblicato online: 18/12/2015

© 2015 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

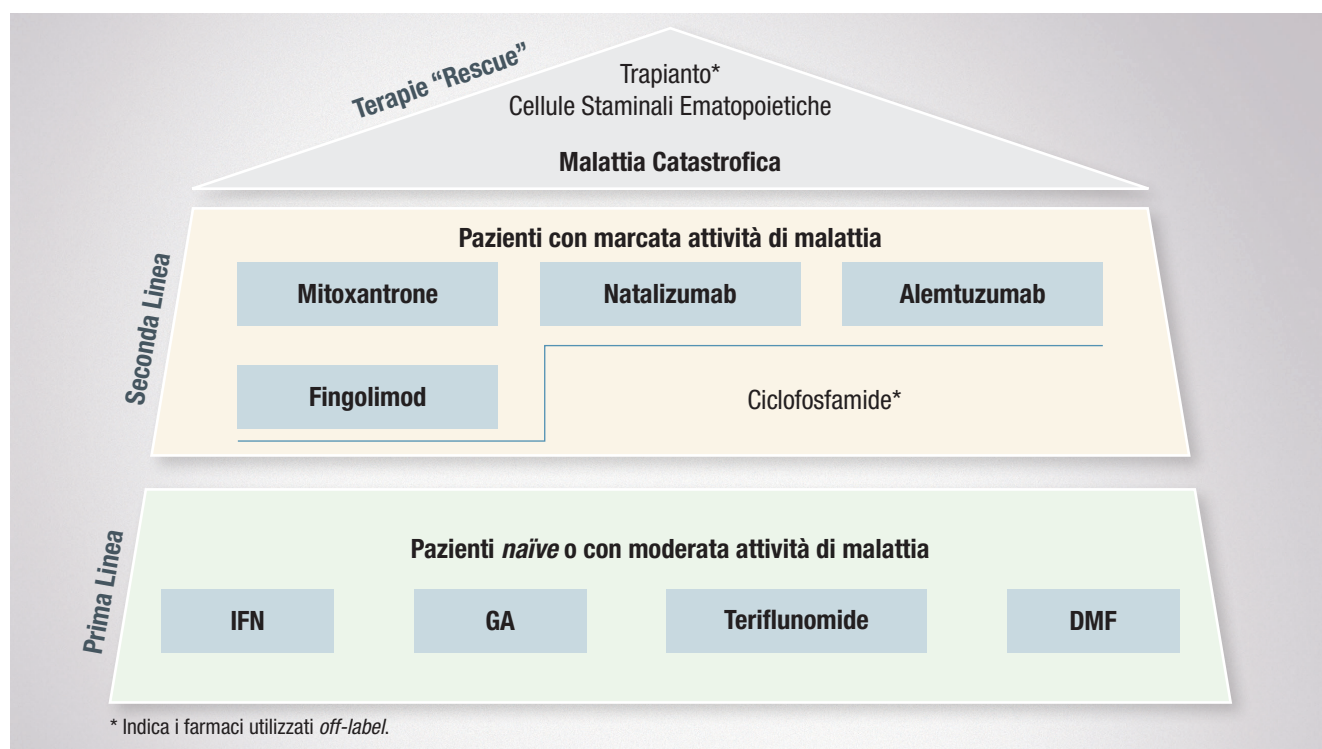


Figura 1. Farmaci di prima e seconda linea usati per il trattamento della sclerosi multipla con decorso recidivante-remittente (SMRR). DMF, dimetilfumarato; GA, glatiramer acetato, IFN, interferone.

delle scelte terapeutiche nel contesto della pratica clinica quotidiana, dal punto di vista sia del neurologo che del paziente.

Gli algoritmi di trattamento

L'utilizzo dei farmaci DMD si fonda sull'uso di algoritmi terapeutici proposti negli anni da diversi autori e società scientifiche e variati nel tempo in relazione allo scenario terapeutico. Tali algoritmi, pur non essendo definitivamente validati [13-16], raccomandano in modo univoco di iniziare precocemente il trattamento con uno dei farmaci di prima linea, tranne in quei casi in cui la malattia si presenti particolarmente aggressiva fin dall'esordio. La **Figura 1** mostra l'attuale scenario terapeutico della SM con i farmaci usati attualmente in prima e seconda linea. Le **Tabelle 1** e **2** mostrano il meccanismo d'azione, l'indicazione e l'iter di autorizzazione delle terapie orali e degli anticorpi

monoclonali finora approvati.

La prescrizione dei trattamenti per la SM è inoltre disciplinata da precisi criteri imposti dalle autorità regolatorie del farmaco, *Food and Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti, *European Medicines Agency* (EMA) in Europa e Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in Italia, con alcune differenze territoriali nei criteri di prescrivibilità. Relativamente a fingolimod, ad esempio, l'FDA ha approvato il suo uso in prima linea, mentre l'EMA lo riserva ai pazienti con forme di malattia più attive. Secondo EMA e AIFA sono eleggibili al trattamento con fingolimod i pazienti con SM recidivante-remittente (SMRR) che non hanno risposto a un ciclo terapeutico adeguato (almeno 1 anno di trattamento) con immunomodulanti. I pazienti devono avere avuto almeno una recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno nove lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica (RM) cerebrale o almeno una lesione captante gadolinio (Criterio A); l'uso di tale farmaco è inoltre indicato

Tabella 1. Terapie orali approvate per il trattamento della sclerosi multipla recidivante remittente (SMRR): meccanismo d'azione, indicazione e iter di approvazione del farmaco.

Farmaco orale	Meccanismo di azione	Indicazione	Iter di approvazione
Teriflunomide (Aubagio®)	Esplica un effetto citostatico sui linfociti T e B bloccando la sintesi <i>de novo</i> delle pirimidine	SMRR Prima linea	Approvato da FDA nel settembre 2012 Approvato da EMA nell'agosto 2013
Dimetilfumarato (Tecfidera®)	Riduce l'espressione di geni proinfiammatori; induce uno <i>shift</i> nella secrezione di citochine in direzione Th2; esplica un effetto citoprotettivo mediato mediante Nrf2	SMRR Prima linea	Approvato da FDA nel marzo 2013 Approvato da EMA nel gennaio 2014
Fingolimod (Gilenya®)	Modula i recettori della sfingosina-1-fosfato inibendo l'uscita di linfociti B e T dai linfonodi	SMRR Prima linea in USA Seconda linea in Europa	Approvato da FDA nel settembre 2010 Approvato da EMA nel gennaio 2011

EMA, *European Medicines Agency*; FDA, *Food and Drug Administration*; SMRR, sclerosi multipla recidivante-remittente.

Tabella 2. Anticorpi monoclonali approvati per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR): meccanismo d'azione, indicazione e iter di approvazione del farmaco.

Anticorpo monoclonale	Meccanismo di azione	Indicazione	Iter di approvazione
Natalizumab (Tysabri®)	Riduce la migrazione dei linfociti attraverso la barriera ematoencefalica legando l'integrina $\alpha4\beta1$ espressa sulla loro superficie	SMRR Forme severamente attive	Approvato da FDA nel novembre 2004 Approvato da EMA nel giugno 2006
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Lega l'antigene CD52 espresso sulla superficie linfocitaria riducendo il numero di linfociti circolanti	SMRR Forme severamente attive	Approvato da FDA nel novembre 2014 Approvato da EMA nel settembre 2013

EMA, *European Medicines Agency*; FDA, *Food and Drug Administration*; SMRR, sclerosi multipla recidivante-remittente.

in pazienti *naïve* con forma clinica a evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in 1 anno, e con incremento del carico lesionale o lesioni captanti gadolinio alla RM (Criterio B). L'uso di natalizumab è stato autorizzato nel 2006

dall'AIFA limitatamente ai pazienti rispondenti a specifici criteri di prescrivibilità (Criteri A e B, Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 292 del 16-12-2006); relativamente ai pazienti JC negativi, la prescrizione di natalizumab attualmente segue i nuovi

criteri in vigore dal luglio del 2013, sovrapponibili a quelli di prescrivibilità di fingolimod.

L'uso di alemtuzumab trova invece indicazione, secondo EMA e AIFA, in pazienti con forma di malattia particolarmente attiva, documentata clinicamente e radiologicamente.

Alla luce di quanto sopra riportato, uno stretto monitoraggio clinico e neuroradiologico dei pazienti sottoposti a un trattamento di prima linea risulta quindi di fondamentale importanza per individuare eventuali elementi indicativi di un'insufficiente risposta terapeutica e per effettuare uno *shift* verso farmaci dotati di maggiore efficacia [17].

Il paziente *non-responder*, gli *shift* orizzontali e verticali, il concetto di NEDA

I criteri attraverso i quali il singolo paziente possa essere definito "*non-responder*" al trattamento di prima linea sono attualmente oggetto di intenso dibattito scientifico. Tale dibattito è rivolto a individuare specifiche caratteristiche cliniche, neuroradiologiche o marcatori biologici che possano predire la parziale risposta alle terapie e che possano altresì guidare il clinico nella scelta di una terapia dotata di maggiore efficacia. In letteratura sono attualmente disponibili diverse definizioni di paziente *non-responder* [18-20], seppure una definizione universalmente accettata non sia a oggi disponibile. Oltre l'indispensabile valutazione delle manifestazioni cliniche legate alla malattia, numerosi dati supportano l'impiego della RM quale strumento atto a predire anticipatamente la scarsa risposta ai farmaci [21-24], in alcuni casi anche in assenza di attività di malattia rilevabile clinicamente [25-27]. Sono stati anche messi a punto degli score volti a definire la scarsa risposta alla terapia, che integrano i criteri clinici e neuroradiologici [18, 21-24]. Il lavoro del 2009 di Rio et al. propone degli score combinati finalizzati a predire la risposta al trattamento di prima linea durante il secondo e il terzo anno di terapia, sulla base dell'attività di malattia clinica e neuroradiologica

documentata durante il primo anno di trattamento [21]. In particolare vengono considerati parametri RM [nuove lesioni captanti il mezzo di contrasto (M_dC)], ricadute cliniche e progressione della disabilità [valutata secondo l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS)]. Numerosi lavori negli anni successivi hanno provato a implementare tale modello [22-24, 28] pur non giungendo a uno schema universale adottabile nella pratica clinica per predire precocemente la non-risposta al trattamento. La **Figura 2** mostra uno degli algoritmi più utilizzati, basato sugli score di Rio et al. modificati [18]. Per risposta ottimale al trattamento si intende libertà dall'attività di malattia, definita come assenza di ricadute, di progressione della disabilità e assenza di nuove lesioni in RM (lesioni captanti il M_dC e/o nuove lesioni in T2) [29, 30]; sempre più utilizzata è la definizione di NEDA, "*No Evidence of Disease Activity*", che combina tutti questi parametri.

Nella pratica clinica quotidiana risulta di aiuto anche la ricerca di anticorpi neutralizzanti sierici diretti contro interferone e natalizumab, che rappresenta un utile supporto nell'individuare i pazienti con ridotta risposta clinica a questi farmaci [31, 32].

Una volta documentata la scarsa risposta al trattamento in atto, si rende necessario nel più breve tempo possibile un cambiamento terapeutico (*shift*) in modo da sfruttare la finestra terapeutica nella quale il trattamento risulta più efficace.

Limitati dati supportano l'utilità dei cosiddetti *shift* orizzontali (ovvero all'interno della prima linea di trattamento) [17]. In considerazione delle evidenze disponibili, tali *shift* andrebbero pertanto limitati a quei casi in cui il cambiamento terapeutico risulta dettato da scarsa *compliance* piuttosto che da scarsa efficacia.

Numerosi dati supportano, invece, come lo *shift* verticale (ovvero il passaggio da un farmaco di prima linea a un farmaco di seconda linea) garantisca un migliore controllo della malattia. Tali dati derivano per la maggior parte da studi osservazionali post-marketing o da sottoanalisi degli studi registrativi dei farmaci attualmente in seconda linea.

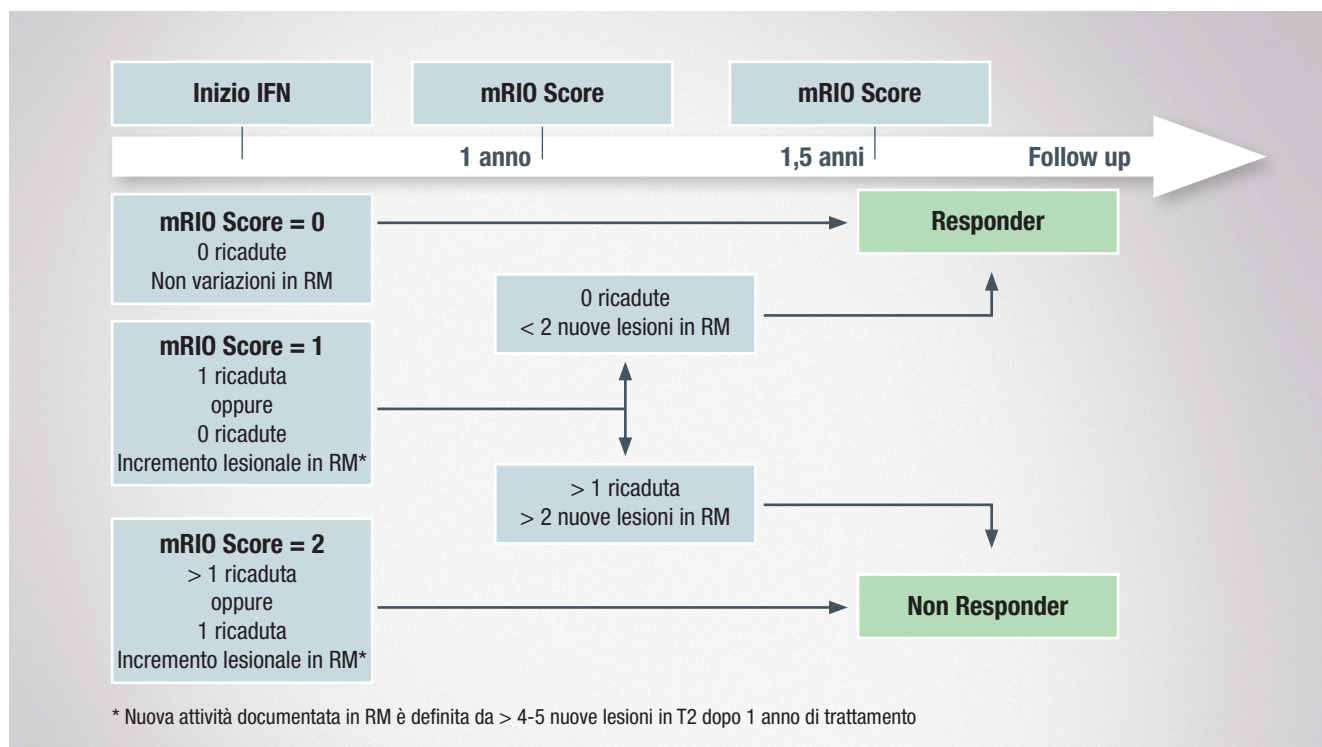


Figura 2. Algoritmo per definire la risposta al trattamento con interferone beta-1a basato sul *Rio Score* modificato. IFN, interferone; RM, risonanza magnetica.

Principali studi sugli *shift* terapeutici nella sclerosi multipla

Le possibili strategie di trattamento per i pazienti che presentino una risposta subottimale a un farmaco di prima linea includono lo *shift* verso un altro farmaco di prima linea o più frequentemente lo *shift* verso un trattamento di seconda linea. Tuttavia il beneficio dello *shift* tra farmaci di prima linea rimane incerto [17] e, seppure numerosi studi siano presenti in letteratura, nessuno fornisce evidenze di classe I [33-35].

Lo studio osservazionale retrospettivo di Rio et al. [33] ha valutato pazienti sottoposti a un cambio di terapia immunomodulante di prima linea per risposta non ottimale, evidenziando una riduzione dell'attività clinica di malattia anche in caso di *shift* orizzontale verso altro farmaco di prima linea. Un altro studio osservazionale ha invece riportato come lo *shift* all'interno della prima linea, da una bassa dose di interferone a un'alta dose, operato per scarsa risposta clinica (presenza di

una ricaduta o di lesioni captanti alla RM) non riduca l'attività di malattia nei 2 anni successivi [36].

Un terzo studio osservazionale, post-marketing e prospettico ha valutato la risposta al trattamento con natalizumab *versus* altri immunomodulanti in pazienti *non-responders* a un precedente trattamento con farmaco di prima linea [37]. I *non-responders* in questo studio erano stati definiti come pazienti che avevano presentato almeno due ricadute oppure una sola, ma con disabilità residua. Lo studio in questione ha documentato nel gruppo dei trattati con natalizumab una maggiore percentuale di pazienti liberi da ricadute ($p < 0,0001$), progressione di disabilità ($p = 0,0045$) e attività di malattia in RM ($p = 0,0003$) rispetto a quelli trattati con farmaci di prima linea [37]. A conferma di questo studio, anche altri studi osservazionali, tra cui il TOP (*Tysabri Observational Program*) [38], hanno documentato l'efficacia di natalizumab in pazienti con risposta subottimale ai farmaci di prima linea [39, 40]. Anche lo *shift* verso fingolimod è supportato dai

dati derivati dai *trials* registrativi del farmaco e da loro sottoanalisi. In particolare, lo studio TRANSFORMS ha documentato la superiorità di fingolimod rispetto a IFN β -1a intramuscolare relativamente agli *endpoints* primari e secondari e la sottoanalisi effettuata sui pazienti in studio ha confermato che lo *shift* a fingolimod nei pazienti *non-responders* a IFN β -1a è associato a un minore numero di ricadute e a una minore progressione di disabilità [41].

I dati di efficacia di alemtuzumab in pazienti con forma di malattia attiva [almeno una ricaduta clinica durante il trattamento con terapie di prima linea (IFN β e glatiramer acetato)] derivano invece dal *trial* MS-CARE II, che ha documentato una significativa riduzione del numero di ricadute cliniche e della progressione della disabilità ($p < 0,0001$) nei pazienti trattati con alemtuzumab *versus* i pazienti randomizzati al trattamento con IFN β -1a [42].

Anche per mitoxantrone esistono evidenze di efficacia nei pazienti con forme molto attive di malattia, e tale farmaco è stato usato, in particolare prima dell'approvazione di fingolimod, natalizumab e alemtuzumab, sia come terapia di induzione nei pazienti attivi fin dall'esordio della malattia, ma soprattutto come terapia di seconda e terza linea, anche in considerazione dei rischi associati al suo uso [8].

Analogamente, anche ciclofosfamide è stata estesamente usata, seppure come trattamento *off-label*, per i pazienti con SM a rapida evoluzione, in particolare seguendo la strategia dell'*escalation therapy* [43].

Come terapia di salvataggio (*rescue therapy*) per le forme catastrofiche di malattia, l'intensa immunosoppressione seguita da trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche rappresenta un'opzione di trattamento riservata a casi selezionati, in particolare per i rischi legati a tale procedura [44].

Conclusion

Lo scenario terapeutico attuale offre importanti possibilità per i cosiddetti pazienti *experienced*, ovvero quei pazienti che hanno necessità di modificare il trattamento per ridotta efficacia.

La seconda linea di trattamento consta oggi di numerose opzioni terapeutiche di provata efficacia e con buon impatto sulla qualità di vita del paziente, tuttavia numerose sfide restano ancora aperte. In primo luogo la necessità di individuare sempre più precocemente il momento ottimale in cui attuare lo *shift* terapeutico, attraverso l'analisi combinata di score in grado di predire la non-risposta alla terapia in atto. In secondo luogo, è necessario implementare le misure di valutazione dei rischi potenziali dei trattamenti di seconda linea, in modo tale da rendere tali terapie ancora più sicure per il maggior numero possibile di pazienti. Infine, lo *shift* del trattamento in atto deve essere attentamente discusso con il paziente, valutando il rapporto costo-beneficio, la *compliance* al trattamento, la qualità della vita e lo stile di vita del paziente, tenendo in debito conto anche aspetti di pianificazione della vita futura.

Disclosures

Conflicts of interest: The author declares she has received speaker honoraria and honoraria for serving on advisory board activities from Bayer Schering, Biogen Idec, Merck Serono, Novartis, Genzyme, Sanofi Aventis and Teva, and research grants from Merck Serono and Novartis.

Bibliografia

1. Oh J, O'Connor PW. Established disease-modifying treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):220-9.
2. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):225-40.
3. Aubagio (teriflunomide) [product information]. Cambridge, MA: Genzyme Corp, September 2012.
4. Tecfidera (dimethyl fumarate) [package insert]. Cambridge MA: Biogen Idec Inc, 2013.
5. Milo R. Effectiveness of multiple sclerosis treatment with current immunomodulatory drugs. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;13:1-15.
6. Menge T, Stüve O, Kieseier BC, Hartung HP. Alemtuzumab: the advantages and challenges of a novel therapy in MS. *Neurology*. 2014;83:87-97.
7. Dörr J, Paul F. The transition from first-line to second-line therapy in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(6):354.

8. Cocco E, Marrosu MG. The current role of mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(6):607-16.
9. Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S, et al. Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial. *PLoS One.* 2014;9(11):e113371.
10. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Methotrexate for multiple sclerosis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003208.
11. Awad A, Stüve O. Cyclophosphamide in multiple sclerosis: scientific rationale, history and novel treatment paradigms. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009;2(6):50-61.
12. Atkins HL, Freedman MS. Hematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: top 10 lessons learned. *Neurotherapeutics.* 2013;10:68-76.
13. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol.* 2008;255:1449-63.
14. Correale J, Abad P, Alvarenga R, et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: practical recommendations for treatment optimization. *J Neurol Sci.* 2014;339:196-206.
15. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2013;40:307-23.
16. Río J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:230-7.
17. Freedman MS. Treatment options for patients with multiple sclerosis who have a suboptimal response to interferon- β therapy. *Eur J Neurol.* 2014;21:377-87.
18. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN- β in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:504-12.
19. Coyle PK. Switching therapies in multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2013;27:239-47.
20. Prosperini L, Capobianco M, Giannì C. Identifying responders and nonresponders to interferon therapy in multiple sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2014;4:75-84.
21. Río J, Castelló J, Rovira A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler.* 2009;15:848-53.
22. Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, et al. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;77:1684-90.
23. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, et al. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. *Ann Neurol.* 2009;65:268-75.
24. Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, et al. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;77:1684-90.
25. Prosperini L, Gallo V, Petsas N, et al. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009;16:1202-9.
26. Durelli L, Barbero P, Bergui M, et al. MRI activity and neutralising antibody as predictors of response to interferon beta treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:646-51.
27. Tomassini V, Paolillo A, Russo P, et al. Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253:287-93.
28. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:1082-91.
29. Havrdová E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AF-FIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009;8:254-60.
30. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10:329-37.
31. Bertolotto A. Evaluation of the impact of neutralizing antibodies on IFN β response. *Clin Chim Acta.* 2015;449:31-6.
32. Vennegoor A, Rispens T, Strijbis EM, et al. Clinical relevance of serum natalizumab concentration and anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(5):593-600.
33. Río J, Tintoré M, Sastre-Garriga J, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol.* 2012;19:899-904.
34. Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, et al. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15:50-8.
35. Carrá A, Onaha P, Luetic G, et al. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina. *Eur J Neurol.* 2008;15:386-93.
36. Prosperini L, Borriello G, De Giglio L, et al. Management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis: when an increasing of Interferon beta dose should be effective? *BMC Neurol.* 2011;25:11-26.
37. Prosperini L, Giannì C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18:64-71.
38. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al.; TYSABRI Observational Program (TOP) Investigators. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:1190-7.
39. Castillo-Trivino T, Mowry EM, Gajofatto A, et al. Switching

- multiple sclerosis patients with breakthrough disease to second-line therapy. *PLoS One*. 2011;3:2-6.
40. Hoepner R, Faissner S, Salmen A, et al. Efficacy and side effects of natalizumab therapy in patients with multiple sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2014;6:41-9.
 41. 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.
 42. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al.; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829-39.
 43. Comi G. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. *Neurol Sci*. 2008;29 Suppl 2:S253-5.
 44. Mancardi GL, Murialdo A, Rossi P, et al. Autologous stem cell transplantation as rescue therapy in malignant forms of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(3):367-71.