

Come avviare la terapia nel paziente *naïve*.

Scelta dei farmaci sulle caratteristiche della malattia e del paziente

Massimiliano Mirabella

Responsabile UO Sclerosi Multipla, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Nonostante la mancanza di una cura definitiva per la malattia, nell'ultimo decennio si è assistito a un sostanziale incremento delle opzioni terapeutiche per la sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR), associato al progressivo miglioramento di efficacia nel controllo delle ricadute cliniche, talora a costo di un rischio maggiore di tossicità delle cure innovative, che rende necessaria la ricerca di un equilibrio ideale tra efficacia e sicurezza. Un migliore controllo della fase infiammatoria precoce è considerato essenziale per prevenire o ritardare la progressione tardiva, il cui trattamento rimane il vero prossimo

grande traguardo da raggiungere nella terapia della SM [1]. I farmaci modificanti il decorso di malattia (*disease-modifying therapies*, DMT) di più recente introduzione comprendono i farmaci orali dimetil-fumarato (DMF) e teriflunomide, che hanno affiancato le terapie immunomodulanti iniettive tradizionali; alemtuzumab, che ha raggiunto altri farmaci di seconda linea come fingolimod e natalizumab, destinati ai pazienti con forme di malattia più attive o non responsive ai trattamenti di prima linea, e le nuove formulazioni di immunomodulanti iniettivi dirette a migliorare l'aderenza alla terapia come PEGinterferone- β 1a [2] e glatiramer acetato 40 mg [3] (**Tabella 1**). Tra i nuovi DMT in varie fasi di sperimentazione clinica che nel prossimo futuro si affiancheranno alle terapie in uso vanno ricordati anche daclizumab e ocrelizumab. I DMT attualmente approvati presentano differenze riguardo a meccanismo di azione, efficacia, profilo di sicurezza e tollerabilità, delle quali il clinico deve tenere conto nella selezione del trattamento (**Tabella 2**). Trattandosi di trattamenti re-

Indirizzo per la corrispondenza:

Massimiliano Mirabella

e-mail: massimiliano.mirabella@policlinicogemelli.it

mirabella@rm.unicatt.it

Accettato: 09/12/2015 - 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/

Tabella 1. Indicazioni dei farmaci attualmente approvati in Italia per la terapia della sclerosi multipla (SM)

Indicazioni	Interferone beta-1a (Avonex®/ Rebif®)	Interferone beta-1b (Betaferon®/ Extavia®)	Glatiramer (Copaxone®)	Natalizumab (Tysabri®)	Fingolimod (Gilenya®)	Teriflunomide (Aubagio®)	Dimetil-fumarato (Tecfidera®)	Mitoxantrone (Novantrone®)	Peginterferone beta-1a (Plegridy®)	Alemtuzumab (Lemtrada®)
Sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR)	Sì	Sì	Sì			Sì	Sì		Sì	Sì Malattia attiva definita clinicamente o mediante RM
Singolo evento demielinizzante (CIS) con processo infiammatorio attivo (gravità tale da rendere necessario trattamento con corticosteroidi per via endovenosa, altre diagnosi escluse, alto rischio di sviluppo di SM clinicamente definita)	Sì (Rebif® 44 µg)	Sì	Sì							
SM secondaria progressiva con malattia in fase attiva, evidenziata da recidive	Avonex® deve essere interrotto; per Rebif® non dimostrata l'efficacia	Sì	Non indicato	Non indicato	Non indicato	Non indicato (effetto su recidive e progressione di disabilità in un gruppo di pazienti del TEMSO con elevata attività)	Non indicato (non testato nelle forme progressive)	Sì In pazienti ancora deambulanti con attività di malattia forma transizionale (rapido peggioramento: uno o più punti EDSS in 18 mesi)		
Monoterapia SMRR a elevata attività in pazienti che hanno fallito nella risposta a ciclo terapeutico completo con un IFN-beta (o GA nel caso di natalizumab); forma grave a evoluzione rapida (criterio B AIFA)				Sì	Sì			Sì		Sì Entrambi i criteri soddisfatti per eleggibilità; non raccomandato in pazienti con malattia inattiva o in quelli stabili con la terapia corrente

CIS, sindrome clinicamente isolata; EDSS, *Expanded Disability Status Scale*; GA, glatiramer acetato; IFN, interferone; RM, risonanza magnetica; SMRR, sclerosi multipla recidivante-remittente.

Tabella 2. Farmaci orali per la terapia della sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR)

Terapia	Trials registratori	Meccanismo di azione	Posologia	Effetti collaterali comuni	Effetti collaterali gravi
Fingolimod	TRANSFORMS FREEDOMS	Ridotta espressione di recettori S1p1 sui linfociti con sequestro dei linfociti nel tessuto linfoide.	0,5 mg compressa, una cpr/die	Rinofaringite; cefalea; <i>fatigue</i> ; linfopenia; nausea; aumento enzimi epatici; lombalgia; diarrea.	Varicella zoster disseminata; encefalite da herpes simplex; bradicardia; aritmie cardiache; broncoostrizione; edema della macula; neoplasie cutanee.
Teriflunomide	TEMSE TENERE	Inibizione della biosintesi delle pirimidine nelle cellule a elevata attività mitotica.	14 mg compressa, una cpr/die	Rinofaringite; disturbi gastrointestinali; lombalgia; alopecia; innalzamento ALT; cefalea; <i>fatigue</i> ; mialgie arti; infezioni urinarie.	Epatotossicità; neutropenia; rabdomiolisi; nevralgie, neuropatie; neoplasie; teratogenicità.
Dimetilfumarato	DEFINE CONFIRM	Azione su Nrf-2 (anti-ossidante e neuroprotettiva). Riduce citochine proinfiammatorie e ingresso di linfociti nel SNC.	240 mg compressa, due cpr/die	Flushing; disturbi gastrointestinali; cefalea; rinofaringite; <i>fatigue</i> .	Infezioni gravi; gastroenteriti; neoplasie (tumori solidi); gastrite; linfocitopenia severa persistente (PML).

Cpr, compressa; PML, leucoencefalopatia multifocale progressiva; S1P1, recettore di fingolimod fosfato; SNC, sistema nervoso centrale.

centi, la sorveglianza post-marketing, con particolare attenzione al riconoscimento di effetti collaterali non ancora descritti, è essenziale per confermarne sicurezza ed efficacia a medio-lungo termine. La maggioranza delle evidenze concorda sull'inizio di un trattamento precoce della malattia, ma non esistono a oggi raccomandazioni assolute riguardo la scelta di uno specifico immunomodulante [4]. Pur in assenza di marcatori prognostici assoluti, la severità della malattia può essere valutata tramite i principali elementi clinici e radiologici che influenzano la prognosi (numero di ricadute nei primi 2 anni, intervallo tra le prime due ricadute, grado di recupero e disabilità residua dopo ricaduta, carico lesionale in T2 all'esordio, presenza di lesioni captanti gadolinio) [5-7]. Altri elementi di potenziale significato prognostico – la quantificazione del grado di atrofia e la presenza di lesioni corticali – sono ancora di difficile standardiz-

zazione per essere correntemente impiegati in clinica, ma lo diverranno certamente in futuro. Nella pratica clinica i principali elementi che guidano il processo decisionale indirizzando il neurologo nella scelta di uno dei trattamenti DMT nel singolo paziente *naïve* alla terapia sono:

- 1) *indicatori prognostici del paziente*: caratteristiche cliniche e di neuroimaging;
- 2) *profilo di sicurezza del farmaco* ed eventuali comorbidità/fattori di rischio che controindichino, in maniera relativa o assoluta, l'utilizzo di uno specifico farmaco nel singolo paziente (**Tabella 3**);
- 3) *tollerabilità del farmaco e monitoraggio richiesto*, che condizionano l'aderenza alla terapia;
- 4) *profilo psicologico e preferenze del paziente*, in relazione a età, stile di vita, attività lavorativa, contesto socio-familiare, pianificazione di maternità/paternità;
- 5) *possibile immunogenicità della molecola* con po-

Tabella 3. Comorbidità rilevanti per la scelta dei DMT nel paziente *naïve*

- Patologie autoimmuni associate (connettiviti, LES o altre vasculiti): evitare interferone-beta (IFN- β); utilizzo di immunosoppressori, glatiramer acetato (GA) o impiego di teriflunomide o dimetilfumarato (DMF)
- Distiroidismo/tiroidite autoimmune, grave depressione con ideazioni suicide, epilessia con crisi convulsive non sufficientemente controllate dalla terapia farmacologica (evitare IFN- β)
- Ipersensibilità a IFN- β , GA, albumina, mannitolo, altre allergie note, asma (evitare IFN- β o GA per rischio di reazioni di ipersensibilità, broncospasmo, orticaria, anafilassi; in allergici e asmatici cautela anche con DMF)
- Epatopatia/alterazione enzimi epatici (evitare teriflunomide, cautela con IFN- β , natalizumab, fingolimod)
- Alterata funzionalità renale (cautela con GA)
- Ipertensione arteriosa, diabete e/o neuropatia, assunzione di dicumarolici, anti-diabetici orali, statine, induttori di CYP (cautela con teriflunomide); farmaci che riducono la frequenza cardiaca (cautela con fingolimod)
- Malattia infiammatoria intestinale sintomatica, disturbi gastrointestinali (gastrite, colon irritabile), disturbi del comportamento alimentare (evitare DMF)

CYP, *cytochrome P450*; DMT, *disease modifying therapy*; LES, lupus eritematoso sistemico.

tenziale sviluppo di anticorpi neutralizzanti. Un trattamento efficace della malattia richiede l'inizio precoce di un DMT [8], ma deve considerare la futura necessità anche di altre terapie nel lungo termine; dunque, soprattutto per pazienti con esordio di malattia lieve-moderato, è consigliabile un approccio graduale che privilegi la sicurezza prevedendo una “escalation” della terapia in caso di risposta subottimale, identificabile precocemente utilizzando criteri clinici e radiologici. D'altra parte, tale strategia basata sul fallimento di un precedente trattamento e applicata nella maggioranza dei pazienti, in pazienti selezionati con forme più severe di SM potrebbe essere più efficacemente sostituita da una terapia di induzione con DMT più aggressivi [9]. All'inizio del trattamento, alla persona con SM devono essere illustrate le possibili opzioni terapeutiche, indicando qual è la specifica terapia più adatta per la sua malattia, gli obiettivi terapeutici, e istruendo il paziente a riconoscere e gestire i principali effetti collaterali. Minore è l'attività della malattia, maggiore diventa il peso di *fattori legati al paziente che influenzano la decisione*: età, storia di malattia, genere femmini-

le (fertilità, desiderio di gravidanza), accettazione di una cura continua in apparente pieno benessere, uso di farmaci iniettivi (agofobia), necessità di frequenti esami ematochimici di controllo o presenza di effetti collaterali mal tollerati. Ulteriori *elementi da considerare nella scelta, potendo modificare l'aderenza al trattamento prescritto*, sono la composizione del nucleo familiare (single, figli o familiari a carico), il tipo di attività lavorativa (autonomo/dipendente, lavoro manuale/sedentario, orario fisso/turnista, viaggi e pendolarismo), la presenza di deficit cognitivi o disturbi psichiatrici, che rendono necessaria una supervisione e, in assenza di adeguato supporto, sconsigliano l'utilizzo di farmaci a monitoraggio più complesso.

Esistono anche alcuni *criteri oggettivi*, incorporati nelle raccomandazioni di molte autorità sanitarie, che guidano il neurologo nella sua decisione:

1) *decorso di malattia*: tutte le terapie attualmente riconosciute per la SM sono raccomandate per la forma RR, molte per le sindromi clinicamente isolate (CIS), alcune per la fase secondariamente progressiva (SMSP) con ricadute multiple, nessuna per la ma-

lattia primariamente progressiva (SMPP) [Tabella 1]; 2) *durata di malattia*: il candidato tipo per il trattamento è la persona con SMRR attiva, ma la cura con farmaci immunomodulanti è sempre più precocemente prescritta al primo episodio clinico. Questa tendenza è maggiore quando la persona con CIS è considerata ad alto rischio di ulteriori attacchi sulla base del quadro clinico e di RM. In effetti è senz'altro razionale il trattamento più precoce possibile di un processo per sua natura cronico e progressivo anche se, in un piccolissimo numero di casi particolarmente benigni, una terapia prescritta potrà risultare aggressiva in rapporto all'entità del quadro clinico e neuroradiologico;

3) *attività di malattia*: poiché l'intervento terapeutico va modellato sull'individuo, quando nell'anno precedente si è verificato un solo attacco e con un carico lesionale moderato, solitamente si scelgono terapie di prima linea.

Per pazienti con attività clinica e neuroradiologica più elevate (attacchi con disabilità residua, presenza di lesioni tronco-encefaliche e midollari, precoce coinvolgimento cognitivo) si preferisce natalizumab [10, 11] o, in alternativa, fingolimod [12] secondo il criterio B di AIFA (SMRR grave a evoluzione rapida, due o più recidive disabilitanti in 1 anno con una o più lesioni captanti-gadolinio alla RM o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto a una precedente RM). Per i casi più aggressivi di SM, anche in pazienti *naïve* si dovrebbe considerare il trattamento con alemtuzumab, soprattutto se esiste una controindicazione all'impiego di natalizumab (es. positività per anticorpi anti-JCV con Index elevato) [13]. Il suo complesso profilo di sicurezza (rischio di sviluppo di patologia autoimmune *de novo* con tireopatia, ITP, nefropatia) ne limita l'indicazione nel paziente *naïve* (attualmente sulla scheda AIFA di eleggibilità, oltre ai criteri di attività clinica e radiologica, è richiesta la non-responsività a un trattamento precedente), ma è prevedibile un sensibile allargamento dell'impiego di alemtuzumab in questa classe di pazienti, soprattutto in considerazione del suo potenziale ruolo come farmaco di induzione [14, 15]. In passato, in casi di malattia molto attiva, la strategia di induzio-

ne, seguita da terapia con DMT, è stata tentata con risultati clinicamente apprezzabili attraverso l'uso di mitoxantrone [16, 17] e, in una certa misura, anche di ciclofosfamide, poi progressivamente quasi abbandonati per l'alta incidenza di eventi avversi gravi. Mitoxantrone, per la cardiotoxicità e soprattutto il rischio di leucemie indotte dal trattamento [18, 19], è oggi esclusivamente utilizzato come farmaco di terza linea nelle forme transizionali (fase precoce della SMSP con rapida progressione clinica e segni radiologici di attività), come anche ciclofosfamide (farmaco AIFA con uso consolidato in neurologia anche se non specificamente approvato per la SM). È prevedibile che i nuovi farmaci orali avranno larga diffusione nei pazienti con SM *naïve* e la scelta tra i vari farmaci sarà condizionata dai riscontri di efficacia e tollerabilità emergenti dalla pratica clinica [20]. Le nuove terapie orali rappresentano un'opzione di trattamento attraente e adeguata in molte situazioni, anche se la scelta di un farmaco orale solo per convenienza di somministrazione non è raccomandabile come pratica generale, data l'assenza di dati completi sulla sicurezza a lungo termine. Inevitabilmente la convenienza di utilizzo e le preferenze del paziente comporteranno una graduale diminuzione nell'impiego di farmaci iniettabili come prima linea di trattamento, a favore dell'incremento dei nuovi farmaci orali, sebbene il profilo di sicurezza (e anche di efficacia in molti pazienti responsivi) a lungo termine di IFN- β e GA sia chiaramente favorevole a questi ultimi. Molti pazienti *naïve* possono iniziare il trattamento con un farmaco iniettabile associato a basso rischio di eventi avversi (Avonex[®], Betaferon[®], Copaxone[®], Rebif[®]) anche nelle nuove formulazioni che promettono una migliore aderenza riducendo la frequenza delle somministrazioni (Plegridy[®], Copaxone 40[®]). L'uso di fingolimod come farmaco di prima linea in pazienti *naïve*, a differenza di quanto succede negli Stati Uniti, non è autorizzato in Europa e rimane a oggi controverso [21]. Nel caso di pazienti *naïve* molto giovani (in cui è prevedibile la necessità futura di un maggior numero di terapie in sequenza), di sesso femminile (possibili gravidanze) o che esprimono timore per possibili effetti a lungo termi-

ne ancora non conosciuti dei nuovi farmaci orali, agenti come IFN- β e GA, anche con i loro effetti collaterali (sintomi simil-influenzali e reazioni locali al sito di iniezione), rimangono il *gold standard* per l'eccellente profilo di sicurezza a lungo termine e la compatibilità con un'iniziale gravidanza [22]. La prima opzione alternativa è quella di un farmaco orale (Tecfidera®, Aubagio®), il cui uso è spesso percepito dai pazienti come più sicuro di quello che l'assenza di dati a lungo termine imporrebbe. Per alcuni pazienti (agofobici, cefalalgici ecc.) può essere preferibile proporre come terapia iniziale il DMF, anche se la somministrazione due volte al giorno può ridurre la *compliance*. In questo caso teriflunomide, che si assume in monosomministrazione, può essere un'opzione migliore. Il DMF, in termini di efficacia comparabile se non superiore alle tradizionali terapie iniettive [23, 24], ha un buon profilo di sicurezza, nonostante la necessità di controlli a cadenza trimestrale dell'emocromo per individuare quei rari pazienti che sviluppando linfocitopenia persistente e marcata e possono essere a rischio di sviluppo di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) [sospendere se linfociti <500 o per leucopenia <3000]. L'utilizzo di DMF in pazienti *naïve* può essere limitato dalla scarsa tollerabilità (flushing, sintomi gastroenterici), che si manifesta nei primi mesi in circa il 15-30% dei pazienti. Se i pazienti vengono adeguatamente istruiti e supportati nei primi mesi per evitare una precoce interruzione del trattamento, il DMF è un efficace farmaco di prima scelta nel paziente *naïve* [25, 26], anche in considerazione del suo potenziale effetto neuroprotettivo, unico finora tra le terapie disponibili per la SM. Teriflunomide rappresenta un'altrettanto valida opzione in pazienti *naïve* con attività di malattia lieve o moderata; le pazienti di sesso femminile devono essere informate del rischio in gravidanza e occorre attuare anche una corretta sorveglianza delle possibili complicanze (epatotossicità, neutropenia, ipertensione) mediante l'esecuzione regolare dei controlli previsti ai follow-up e particolarmente frequenti nei primi 6 mesi di terapia [27, 28]. Poiché viene eliminata molto lentamente, è raccomandato

inoltre il ricorso alla procedura di eliminazione accelerata in caso di successivo “*switch*” ad altro DMT. Nei pazienti con CIS, mentre l'uso dei tradizionali DMT iniettivi è indicato sulla base di studi randomizzati controllati, i nuovi farmaci orali non sono ancora formalmente indicati proprio per l'assenza o incompletezza di studi registrativi su questa popolazione di pazienti (**Tabella 1**). È comunque legittimo attendersi, anche indipendentemente dai *trials* clinici, un progressivo impiego crescente dei nuovi farmaci orali nei pazienti affetti da CIS, soprattutto quando ad alto rischio di conversione in SM clinicamente definita.

La più importante sfida terapeutica nei pazienti *naïve* rimane infatti la possibilità di arrestare l'evoluzione della SM con un uso precoce e ottimale dei DMT, singolarmente o in sequenza. Dall'utilizzo di farmaci più potenti è emerso il concetto di “*disease-free*” e i vari DMT sono comparati in termini della loro abilità soppressiva sull'attività clinica o radiologica della malattia, sebbene non sia ancora chiaro se tale condizione protegga dallo sviluppo di disabilità tardiva. In assenza di studi di comparazione diretta tra farmaci e di biomarcatori affidabili, le analisi di rischio-beneficio generali non consentono di personalizzare la terapia sulla base di evidenze certe. In vista dell'obiettivo di mantenere il paziente libero da ogni attività di malattia andrà valutato anche il potenziale neuroprotettivo dei nuovi farmaci, mentre la farmacogenomica potrà in futuro facilitare la scelta terapeutica attraverso l'identificazione di marcatori di risposta e di rischio a livello individuale. È prevedibile che gli attuali orientamenti terapeutici potranno modificarsi in conseguenza dell'aumentato impiego di farmaci biologici (alemtuzumab, ocrelizumab, daclizumab), dello sviluppo di nuove strategie di trattamento per pazienti con “*breakthrough disease*” e della migliorata valutazione di efficacia e sicurezza a medio-lungo termine dei nuovi farmaci garantita da *trials* comparativi e dati di pratica clinica nei pazienti con CIS e SMRR.

Disclosures

Conflicts of interest: The author declares he has no conflict of interests related to the article.

Bibliografia

1. Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014;27:246-59.
2. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014;13:657-65.
3. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al., GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73(6):705-13.
4. Limmroth V. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: current and future algorithms. *Eur Neurol*. 2014;72:35-8.
5. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006;67:968-72.
6. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131:808-17.
7. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003;126:770-82.
8. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010;133:1900-13.
9. 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.
10. Putzki N, Kollia K, Woods S, et al. Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009;16:424-6.
11. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol*. 2009;256:405-15.
12. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol*. 2012;11:420-8.
13. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1819-28.
14. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1829-39.
15. Menge T, Stuve O, Kieseier BC, Hartung HP. Alemtuzumab: The advantages and challenges of a novel therapy in MS. *Neurology*. 2014;83:87-97.
16. Edan G, Comi G, Le Page E, et al. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:1344-50.
17. Le Page E, Leray E, Edan G. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler*. 2011;17:867-75.
18. Kingwell E, Koch M, Leung B, et al. Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS. *Neurology*. 2010;74:1822-6.
19. Ellis R, Brown S, Boggild M. Therapy-related acute leukaemia with mitoxantrone: four years on, what is the risk and can it be limited? *Mult Scler*. 2015;21(5):642-5.
20. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethylfumarate and intramuscular interferon-beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2015;29:71-81.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis: management of multiple sclerosis in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG186>. (Accessed December 30, 2014).
22. Cree BA. Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19:835-43.
23. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367:1098-107.
24. 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;367:1087-97.
25. Kappos L, Gold R, Arnold DL, et al. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethylfumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler*. 2014;20:243-52.
26. Kita M, Fox RJ, Phillips JT, et al. Effects of BG-12 (dimethylfumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler*. 2014;20:253-7.
27. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1293-303.
28. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:247-56.