

NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Dra. Miriam Ben-Yelun Insenser, Dra. María Ruiz de Arcos, Dra. Rocío López Ruiz, Dra. Sara Eichau Madueño, Dr. Julio Dotor García-Soto, Dr. Juan Luis Ruiz-Peña, Dr. Guillermo Navarro Mascarell

*Unidad de Esclerosis Múltiple (CSUR)
Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla)*

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica, autoinmune y que afecta al Sistema Nervioso Central. Se caracteriza por la inflamación, desmielinización y destrucción de las neuronas y de sus axones. Ello ocasiona lesiones cerebrales que suelen ser múltiples y pueden estar diseminadas por todo el sistema nervioso. Por este motivo, puede producir gran variedad de síntomas y discapacidad a largo plazo ^(1,2).

Esta enfermedad afecta más a mujeres que a varones, con un ratio 2-3:1. Su prevalencia en nuestro medio es de más de 90 casos por cada 100.000 habitantes, con una incidencia de más de 4 nuevos casos por 100.000 habitantes cada año ⁽³⁾.

FÁRMACOS COMERCIALIZADOS

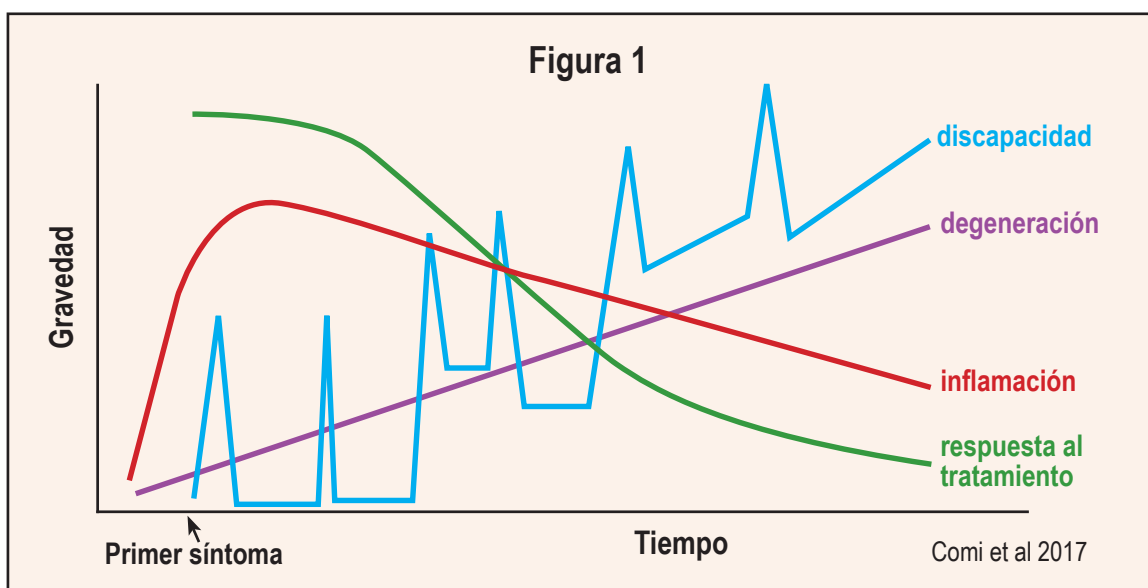
Desde 1993, año en el que se autorizó el primer tratamiento en Europa para la EMRR, hemos asistido a un gran desarrollo de los fármacos

modificadores del curso de la enfermedad (TME), que han mejorado de forma evidente el pronóstico y evolución de la EM.

Diferentes estudios observacionales han puesto de manifiesto que el uso de TME efectivos podría retrasar el inicio de la forma secundaria-progresiva y, así, retrasar la discapacidad y mejorar la supervivencia a largo plazo ⁽⁴⁻⁶⁾, sobre todo cuando se inician desde las primeras fases de la enfermedad, cuando predomina la actividad inflamatoria ⁽⁷⁾ (Figura 1).

Los tratamientos disponibles hoy en día incluyen fármacos orales, inyectables e intravenosos ^(9,10).

La mayoría de los fármacos se caracterizan por ser inmunomoduladores/ inmunosupresores y antiinflamatorios. La mayoría también están aprobados para la EMRR, sin embargo, en 2021 se aprobó el Siponimod, el primer fármaco indicado en la EMSP con actividad. Previamente,



FÁRMACOS APROBADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ESPAÑA (01/09/2023)

NOMBRE	TIPO EM	MECANISMO DE ACCIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS	FRECUENCIA	EFFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES	SEGUIMIENTO
Interferones (beta-1b, beta-1a o pegilado)	EMRR	No bien conocido	Inyectable (subcutáneo o intramuscular)	Variable	Días alternos, semanal o quincenal	Síntomas gripales, alteraciones hepáticas	Analítica y RM periódica
Acetato de glatirámero	EMRR	No bien conocido	Inyectable	20 o 40 mcg	Diario o días alternos	Reacciones a la inyección	Analítica y RM periódica
Teriflunomida	EMRR	Inhibe la síntesis celular	Oral	14 mg	Diario	Diarrea, alopecia, hepatotoxicidad, hipertensión	Analítica y RM periódica
Fumarato de Dimetilo	EMRR	Modula la respuesta inmune	Oral	240 mg	1 cada 12 horas	Flushing, dolor abdominal, linfopenia. Efecto adverso de frecuencia no conocida: LMP	Analítica y RM regular
Fumarato de Diroximel	EMRR	Modula la respuesta inmune	Oral	462 mg	2 cada 12 horas	Flushing, linfopenia, menos efectos gastrointestinales	Analítica y RM regular
Fingolimod	EMRR	“Retiene” a los linfocitos en los ganglios linfáticos	Oral	0.5 mg	Diario	Bradicardia, reactivación de VVZ, linfopenia, edema de mácula, LMP	Analítica regular, ECG anual, fondo de ojo anual. Vacunaciones. RM periódica
Ponesimod	EMRR	“Retiene” a los linfocitos en los ganglios linfáticos	Oral	Escalado en 14 días hasta 20 mg	Diario	Bradicardia, reactivación de VVZ, linfopenia, edema de mácula	Analítica y RM ECG previo a inicio Vacunaciones
Ozanimod	EMRR	“Retiene” a los linfocitos en los ganglios linfáticos	Oral	Escalado en 8 días hasta 0,92 mg	Diario	Bradicardia, reactivación de VVZ, linfopenia, edema de mácula	Analítica y RM ECG previo al inicio. Vacunaciones
Siponimod	EMSP	“Retiene” a los linfocitos en los ganglios linfáticos	Oral	2 mg	Diario	Bradicardia, reactivación de VVZ, linfopenia, edema de mácula	Previo al inicio genotipo CYP2C9. Analítica y RM periódica. Vacunaciones
Cladribina	EMRR	Interfiere en la síntesis de ADN linfocitario	Oral	3,5 mg por kg de peso	8-10 días primer año. 8-10 días el segundo año.	Cefalea, reducción del recuento de linfocitos y otras células sanguíneas	Analítica regular, vacunaciones, estudio de tuberculosis. RM periódica
Natalizumab	EMRR	Bloquean la entrada de linfocitos al Sistema Nervioso Central	Intravenoso Subcutáneo	300 mcg	Mensual	Reacciones a la infusión, Efecto adverso poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): LMP	Analítica regular. Títulos de virusJC periódico. RM periódica
Ocrelizumab	EMRR EMSP EMPP	Elimina los linfocitos CD20+	Intravenoso	600 mg	Cada 6 meses	Reacciones a la infusión. Infecciones	Analítica regular. Vacunaciones previas. Descartar tuberculosis. RM periódica
Ofatumumab	EMR	Elimina los linfocitos CD20+	Subcutáneo	20 mg	Dosis iniciales de 20 mg semana 0,1,2 Posteriormente mensual	Reacciones en lugar de inyección. Infección respiratoria leve o infección urinaria	Analítica regular. Vacunaciones previas. Descartar tuberculosis. RM periódica
Alemtuzumab	EMRR	Elimina los linfocitos TCD4	Intravenoso	12 mg	5 días y 3 días al año	Reacciones a la infusión, infecciones, autoinmunidad, alteraciones tiroideas, nefropatía, trombopenia autoinmune	Analítica mensual durante los 4 años posteriores. Vacunaciones. Descartar tuberculosis. RM periódica

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva. **RM:** resonancia magnética. **ECG:** electrocardiograma. **VVZ:** virus varicela-zóster.

en enero de 2019 se aprobó el Ocrelizumab para pacientes con EMPP.

La indicación del fármaco debe ser individualizada según cada paciente. La elección del fármaco depende de múltiples factores, entre los cuales destacan: la forma clínica de EM, el número de brotes en un año y la actividad radiológica en resonancia. También influye el perfil de seguridad del propio fármaco a corto y largo plazo, las preferencias del paciente, la tolerancia y el precio ⁽⁸⁾.

Si existen factores de buen pronóstico podemos comenzar con tratamientos de eficacia moderada, menos potentes, pero más seguros. Sin embargo, la presencia de factores de mal pronóstico, puede hacernos valorar iniciar tratamiento con terapias de más alta eficacia. Cada vez existe más evidencia que sugiere que empezar desde el principio con un tratamiento más “agresivo” mejora el pronóstico de los pacientes con perfil de EM más grave ⁽⁴⁻⁹⁾. Actualmente existen ensayos clínicos en fase 4 (DELIVER-MS; NCT03535298) que valoran las diferencias en la evolución de la EM en pacientes que reciben terapias de alta eficacia frente a aquellos que comienzan con tratamientos de eficacia más moderada y posteriormente reciben fármacos más potentes ⁽⁹⁾.

En 2022 se empezaron a comercializar cuatro fármacos nuevos para la EM: el ponesimod, el ozanimod y el fumarato de diroximel y el ofatumumab.

PONESIMOD

Ponesimod es un fármaco dirigido contra el receptor de esfingosina fosfato (SIP). Comparte mecanismo de acción con el fingolimod, con lo que evita que los linfocitos se desplacen al Sistema Nervioso Central, “atrapándolos” en los ganglios linfáticos. Sin embargo, al ser más selectivo que el fingolimod tiene menos efectos adversos a nivel del ritmo cardíaco. No obstante no es aconsejable en pacientes con problemas cardíacos o que tomen algunos fármacos antiarrítmicos ya que en estos casos, si puede producir alteraciones del ritmo del corazón.

El fármaco requiere un escalado de dosis que se hace a lo largo de 14 días, hasta llegar a la dosis final de 20 mg. Por otro lado, la vida media del fármaco es muy corta, lo que facilita el “lavado” de este en caso de tener que retirarse, por ejemplo, por deseo de embarazo o para un cambio de tratamiento.

Existe un ensayo clínico en pacientes con EMRR que demuestra una disminución del número de nuevas lesiones captantes de gadolinio a 12 y 24 semanas y reducción también del número de brotes con respecto a placebo ^(14,15). El ensayo clínico OPTIMUM compara ponesimod frente teriflunomida en más de 1.000 pacientes con EMRR. En este estudio el ponesimod fue superior a teriflunomida en reducción de tasa anualizada de recaídas, fatiga y en reducción de actividad evaluada por imágenes de resonancia magnética a largo plazo de ponesimod ⁽¹⁶⁾.

OZANIMOD

Ozanimod es también un fármaco dirigido contra el receptor de esfingosina 1 fosfato, pero va dirigido contra 2 subtipos de receptores: SIP-1 y SIP-5. Al ser más selectivo, también tiene menos efectos sobre el ritmo cardíaco. Así mismo, requiere escalado de dosis a lo largo de 8 días, hasta alcanzar la dosis de 0,92mg. Existen 2 ensayos clínicos que han demostrado su eficacia.

El ensayo clínico RADIANCE, comparó ozanimod frente a placebo, objetivando que reducía las lesiones en resonancia magnética, tanto captantes de gadolinio como lesiones hiperintensas en T2 en más de 250 pacientes con EMRR. El ensayo clínico SUNBEAM comparó los efectos del ozanimod frente a interferón 1.300 pacientes. En este ensayo ozanimod redujo de forma significativa la tasa anualizada de brotes y el número de lesiones en resonancia magnética, con respecto a interferón, a los 12 meses ⁽¹⁶⁾.

FUMARATO DE DIROXIMEL

Fumarato de diroximel es un nuevo fumarato, parecido al comercializado fumarato de dimetilo. Ambas sustancias presentan como metabolito activo monometil fumarato. Se ha comprobado la tolerabilidad gastrointestinal del fumarato de diroximel, con menor tasa de abandono en comparación con el fumarato de dimetilo, por lo que podría ser una buena alternativa ⁽²³⁾.

OFATUMUMAB

Ofatumumab es un fármaco inyectable que, al igual que ocrelizumab, se une al receptor CD20 de los linfocitos B y los elimina. Se administra vía subcutánea una vez al mes. Los efectos secundarios más frecuentes hasta ahora han sido las reacciones a la inyección.

Este fármaco ha sido recientemente aprobado para su comercialización en España.

Los ensayos clínicos ASCLEPIOS I y II han demostrado una reducción significativa de la tasa anualizada de brotes y de la aparición de nuevas lesiones en la resonancia magnética de los pacientes con EMRR que reciben ofatumumab en comparación con teriflunomida ⁽²¹⁾. Actualmente continúan en su fase de extensión (ALITHIOS) para evaluar la eficacia y tolerabilidad a largo plazo. Existe otro ensayo clínico (ARTIOS) para evaluar la efectividad de ofatumumab en pacientes con EMRR que tienen actividad de la enfermedad pese al tratamiento con fumarato de dimetilo o fingolimod. Este ensayo está pendiente de publicar resultados.

SIPONIMOD

Es un antagonista del receptor S1P más selectivo que fingolimod. El mecanismo de acción al resto de moduladores selectivos del receptor de esfingosina fosfato, como el ozanimod o el ponemod. Es un inmunosupresor selectivo que reduce la recirculación de las células T hacia el Sistema Nervioso Central y limita así la inflamación. En los ensayos clínicos ha mostrado que reduce la progresión de la discapacidad en pacientes con EMSP activa. Ha demostrado reducir las lesiones en resonancia magnética a tres meses en comparación con placebo. En la fase de extensión de los ensayos clínicos a 24 meses no hubo nuevos eventos adversos y la actividad de la EM permaneció controlada ^(18,19). El ensayo clínico EXPAND ⁽²⁰⁾, incluyó a paciente con EMSP con actividad en resonancia. De nuevo, siponimod demostró reducir la discapacidad un 21% a 3 meses y del 26% a 6 meses en comparación con placebo, así como una reducción significativa de la tasa anualizada de brotes y la actividad en RM cerebral ⁽²⁰⁾.

OTRAS TERAPIAS NO COMERCIALIZADAS

Además de los medicamentos ya comercializados o que van a comercializarse en un futuro próximo, existen otros medicamentos en fases de desarrollo. A continuación, vamos a comentar algunos de estos productos y su situación actual:

IBUDILAST

Ibudilast es un fármaco que inhibe distintos receptores, es capaz de introducirse en el Sistema Nervioso Central y ejercer efectos antiinflamatorios y neuroprotector.

La indicación del fármaco debe ser individualizada según cada paciente. La elección del fármaco depende de múltiples factores, entre los cuales destacan: la forma clínica de EM, el número de brotes en un año y la actividad radiológica en resonancia

Ibudilast ha demostrado efectos beneficiosos en la EM progresiva (tanto primaria como secundaria), con una reducción de la tasa de atrofia cerebral y mejoría en otros parámetros de resonancia en un estudio con 255 pacientes durante aproximadamente dos años. Como efectos adversos más frecuentes destacan los gastrointestinales y cefalea ^(13,22).

Son necesarios ensayos clínicos en una mayor muestra de pacientes y con mayor tiempo de evolución para establecer con mayor exactitud la cuantía de estos efectos beneficiosos.

MELATONINA

La melatonina es una hormona sintetizada en el cerebro humano de forma natural que regula el ritmo sueño-vigilia. Existen estudios en modelos animales han demostrado que la melatonina administrada de forma artificial ejerce efectos neuroprotectores y moduladores del sistema inmunitario ⁽²⁴⁾. Además niveles bajos de melatonina se han relacionado en algún estudio con una mayor incidencia de brotes en personas con EM ⁽²⁵⁾.

Actualmente existen numerosos estudios en diferentes fases de desarrollo que evalúan la eficacia de melatonina para el tratamiento de la EM, entre ellos el MELATOMS-1, diseñado en Sevilla, cuyo objetivo es evaluar la seguridad y la eficacia de la administración de melatonina combinada con ocrelizumab en pacientes con EMPP, comparada con placebo.

UBLITUXIMAB

Ublituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20 que se está investigando para el tratamiento de la EM.

Un estudio en pacientes con EMRR demostró que ésta molécula disminuye los brotes y las nuevas lesiones en resonancia magnética con respecto a placebo. Existe un ensayo clínico (ULTIMATE), en el que comparado con teriflunomida, el ublituximab reduce la tasa anualizada de brotes y las lesiones en resonancia en pacientes con EMRR ⁽¹³⁾

INIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA

Los inhibidores de la tirosina quinasa son fármacos que actúan sobre la proliferación, diferenciación y activación de células del sistema inmune, como los linfocitos B y T entre otros. Se postula que estos fármacos tienen efecto sobre la cascada de la inflamación y con ello un efecto terapéutico en la EM. También se cree que pueden tener efecto sobre la microglía y los macrófagos y por ello atacar a la parte neurodegenerativa de la enfermedad. Otra característica importante de estos fármacos es su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica ⁽²⁸⁾. Existen varios inhibidores de la Tirosina Quinasa en desarrollo:

EOBRUTINIB

Se desarrolló un ensayo clínico comparando la eficacia de evobrutinib respecto a placebo en pacientes con EM. Se demostró que evobrutinib reduce significativamente la tasa anualizada de brotes y las lesiones en la resonancia con respecto a placebo ⁽²⁶⁾.

Actualmente existen dos ensayos clínicos que van a comparar la eficacia y seguridad de este fármaco con teriflunomida y otro con fumarato de dimetilo en pacientes con EMRR a mayor tiempo de seguimiento.

SAR442168/TOLEBRUTINIB

Se realizó un ensayo en fase 2 para determinar la dosis adecuada para disminuir el número de lesiones que captaban gadolinio en RM y comprobar la seguridad y eficacia. Actualmente existen tres ensayos en fase 3 para evaluar esta molécula en la forma remitente-recurrente contra teriflunomida (GEMINI 1) y en las formas primaria-progresiva y secundaria-progresiva contra placebo (PERSEUS) y HERCULES, respectivamente ^(27,28).

FENEBRUTINIB

Existen tres ensayos clínicos en desarrollo. En el ensayo clínico FENTrepid, evalúa a pacientes con EMPP y compara fenebrutinib frente a ocrelizumab o placebo. El objetivo del estudio es evaluar la evolución de la progresión en los distintos grupos. En el ensayo clínico FENhance 1 y 2 se está estudiando el efecto del fenebrutinib en pacientes con EMRR comparado con teiflunomida o placebo. De momento no hay resultados publicados de estos ensayos.

ORELABRUTINIB

Existe un ensayo clínico en marcha que incluye pacientes con EMRR. En este ensayo clínico se está estudiando el efecto sobre la aparición de lesiones captantes de gadolinio, de distintas dosis de este fármaco.

Existe un amplio arsenal terapéutico en la EM, con múltiples productos en vías de investigación, lo cual hace que cada vez haya más opciones farmacológicas, lo cual nos permite disponer de la opción más adecuada para cada paciente ⁽⁸⁾.

También existen estudios sobre terapias no farmacológicas (ejercicio, reserva cognitiva, hábitos de vida saludable, ...) que se ha visto que también contribuyen a mejorar la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Todavía existen muchas dudas sin responder, pero el futuro se presenta esperanzador. Por ello, resulta fundamental invertir recursos que impulsen la investigación. También se debería favorecer que, si un paciente lo desea, pueda ser derivado a un centro de referencia, donde tener acceso a un equipo multidisciplinar. Con ello, podrían acceder a un abordaje integral y personalizado de la EM, con acceso a todas las opciones terapéuticas y ensayos clínicos si fuera necesario.

AGRADECIMIENTOS

A la Asociación Sevillana de Esclerosis Múltiple (ASEM) que ha contribuido en parte a la financiación de alguno de los estudios que se citan en este trabajo. A nuestros pacientes, que nos enseñan e impulsan día a día para seguir trabajando.

PATROCINAN

 NOVARTIS

 sanofi

COLABORAN

 Biogen.  MERCK

 Bristol Myers Squibb

 Fundación ONCE

 Junta de Andalucía
Consejería de Inclusión Social,
Juventud, Familias e Igualdad

BIBLIOGRAFÍA

1. Klineova S, Lublin FD. *Clinical Course of Multiple Sclerosis*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Sep 4;8(9).
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology. 2014 Jul 15; 83(3):278-86.
3. Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G. *Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District*. Acta Neurol Scand. 2015 Feb 4.
4. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. *Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis*. Lancet Neurol. 2019 Oct;18(10):973-980.
5. Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. *Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis*. Curr Treat Options Neurol. 2021;23(7):19.
6. He A, Merkel B, Brown JWL, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, Sharmin S, Horakova D, KubalaHavrdova E, Spelman T, Izquierdo G, Eichau S, Trojano M, Lugaresi A, Hupperts R, Sola P, Ferraro D, Lycke J, Grand'Maison F, Prat A, Girard M, Duquette P, Larochelle C, Svenningsson A, Petersen T, Grammond P, Granella F, Van Pesch V, Bergamaschi R, McGuigan C, Coles A, Hillert J, Piehl F, Butzkueven H, Kalincik T; *MSBase study group*. *Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study*. Lancet Neurol. 2020 Apr;19(4):307-316
7. Comi G, Radaelli M, SoelbergSørensen P. *Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis*. Lancet. 2017 Apr 1;389(10076):1347-1356.
8. Rotstein D, Montalban X. *Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis*. Nat Rev Neurol. 2019 May;15(5):287-300.
9. Cross A, Riley C. *Treatment of Multiple Sclerosis*. Continuum (Minneapolis). 2022 Aug 1;28(4):1025-1051.
10. Yong HYF, Yong VW. *Mechanism-based criteria to improve therapeutic outcomes in progressive multiple sclerosis*. Nat Rev Neurol. 2022 Jan;18(1):40-55.
11. Derfuss T, Mehling M, Papadopoulou A, Bar-Or A, Cohen JA, Kappos L. *Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis*. Lancet Neurol. 2020 Apr;19(4):336-347
12. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T et al 'Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group' (MSTCG). *Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper)*. TherAdv Neurol Disord. 2021 Aug;14:17562864211039648.
13. Peterson S, Jalil A, Beard K, Kakara M et al *Updates on efficacy and safety outcomes of new and emerging disease modifying therapies and stem cell therapy for Multiple Sclerosis: A review*. Mult SclerRelatDisord. 2022 Aug 31;68:104125.
14. Brossard P, Derendorf H, Xu J, Maatouk H, Halabi A, Dingemans J. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator, in the first-in-human study*. Br J Clin Pharmacol2013;76:888-96.
15. Olsson T, Boster A, Fernández Ó, et al. *Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized phase II trial*. J NeurolNeurosurgPsychiatr. 2014;85(11):1198-208.
16. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, Hohlfeld R, Lublin F, Montalban X, Pozzilli C, Scherz T, D'Ambrosio D, Linscheid P, Vaclavkova A, Pirozek-Lawniczek M, Kracker H, Sprenger T. *Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Neurol. 2021 May 1;78(5):558-567.
17. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A et al. *Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial*. Lancet Neurol. 2019 Nov;18(11):1009-1020.
18. Selmaj K, Li DK, Hartung HP, et al. *Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis [BOLD]: an adaptive, dose ranging, randomised, phase 2 study*. Lancet Neurol2013;12:756- 67.
19. Kappos L, Li DK, Stuve O, et al. *Safety and efficacy of siponimod [BAF312] in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: dose-blinded, randomized extension of the phase 2 BOLD study*. JAMA Neurol2016;73:1089-98.
20. Kappos L, Bar-or A, Cree BAC, et al. *Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study*. Lancet. 2018;391(10127):1263-1273.
21. Hauser S. *Efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: results of the phase 3 ASCLEPIOS I and II trials*. Oral presentation.ECTRIMS 2019.
22. Fox RJ, Coffey CS, Conwit R, et al. *Phase 2 Trial of Ibudilast in Progressive Multiple Sclerosis*. N Engl J Med. 2018;379(9):846-855.
23. Robert T Naismith, Annette Wundes et al. *Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study*. CNS Drugs. 2020 Feb;34(2):185-196.
24. Wurtman R. *Multiple Sclerosis, Melatonin, and Neurobehavioral Diseases*. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:280.
25. Brossard P, Derendorf H, Xu J, Maatouk H, Halabi A, Dingemans J. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator, in the first-in-human study*. Br J Clin Pharmacol2013;76:888-96.
26. Montalban X, Arnold DL, Weber MS, et al. *Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis*. N Engl J Med. 2019;380(25):2406-2417.
27. Dahl K, Turner T, Vasdev N. *Radiosynthesis of a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, [11 C]Tolibrutinib, via palladium-NiXantphos-mediated carbonylation*. J Labelled Comp Radiopharm. 2020 Jul 29. doi: 10.1002/jlcr.3872
28. García-Merino A. *Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: A New Generation of Promising Agents for Multiple Sclerosis Therapy*. Cells. 2021 Sep 27;10(10):2560.

* Todos los ensayos clínicos mencionados son de interés público y se pueden consultar en clinicaltrials.gov