

Adam Stępień

Received: 16.11.2015

Accepted: 20.11.2015

Published: 30.11.2015

Fumaran dimetylu – nowy lek w terapii stwardnienia rozsianego

Dimethyl fumarate – a new drug in multiple sclerosis therapy

Klinika Neurologiczna, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień, Klinika Neurologiczna CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 816 446, e-mail: astepien@wim.mil.pl

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane jest chorobą układu nerwowego, na którą cierpi ponad 500 tys. Europejczyków. Występuje trzykrotnie częściej wśród kobiet niż wśród mężczyzn, głównie u osób w drugiej i trzeciej dekadzie życia, częściej w północnych krajach kontynentu. W ostatnich latach odnotowano postęp w terapii stwardnienia rozsianego. Obecnie na rynku jest dziesięć preparatów zmniejszających roczny wskaźnik rzutów i progresję niepełnosprawności. Fumaran dimetylu to nowy lek stosowany doustnie, który zmniejsza ryzyko wystąpienia rzutu choroby, spowalnia postęp niepełnosprawności i zmniejsza liczbę nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych w rezonansie magnetycznym. W porównaniu z dotychczas stosowanymi lekami pierwszego wyboru, takimi jak interferon beta-1b i beta-1a czy octan glatirameru, fumaran dimetylu cechuje się wyższą skutecznością kliniczną i radiologiczną. W badaniach klinicznych wykazywał ponad 56-procentową redukcję wskaźnika rzutów, 76-procentową redukcję liczby nowych/powiększających się zmian w obrazie T2-zależnym oraz zahamowanie postępu niepełnosprawności. Jednocześnie lek ma dobry profil bezpieczeństwa: niewielki odsetek pacjentów zgłaszał objawy niepożądane. Podobnie jak w przypadku leków stosowanych w drugiej linii, terapia wymaga kontroli poziomu limfocytów we krwi. W badaniach DEFINE i CONFIRM całkowita liczba limfocytów u osób leczonych fumaranem dimetylu zmniejszała się o około 30% po roku kuracji, a potem pozostawała na stałym poziomie, w granicach normy. U większości chorych (76%) nie obserwowano limfopenii w pierwszych 12 miesiącach terapii. Zaledwie u 2% leczonych wystąpiła ciężka limfopenia utrzymująca się przez 6 miesięcy lub dłużej. Dotychczas opisano dwa przypadki postępującej wielogniskowej encefalopatii u pacjentów przyjmujących lek z przewlekłą limfopenią. Fumaran dimetylu stanowi atrakcyjną opcję dla chorych otrzymujących leki pierwszej linii.

Słowa kluczowe: fumaran dimetylu, stwardnienie rozsiane, skuteczność i bezpieczeństwo leczenia

Abstract

Multiple sclerosis is a disorder of the nervous system affecting over 500,000 Europeans. It affects three times as many women as men, with the diagnosis typically occurring in patients aged in their 20s and 30s, and is more prevalent in Northern Europe. In recent years progress has been observed in the therapy of patients with this disease. At present there are ten medicines on the market which reduce the annualised relapse rate and progression of disability. Dimethyl fumarate is a new oral drug which significantly reduces the risk of multiple sclerosis relapse, slows the progression of disability and decreases the number of new magnetic resonance imaging demyelinating lesions. In comparison with the first-line medicines used so far such as interferon beta-1b, interferon beta-1a and glatiramer acetate, dimethyl fumarate is characterised with a higher clinical and radiological efficacy. In clinical trials it showed over 56% reduction of the relapse rate, 76% reduction of the number of new/growing T2-weighted lesions as well as stopping the progression of disability. At the same time, dimethyl fumarate has a good safety profile. During the clinical trials a small proportion of patients reported adverse reactions. Similarly to second-line drugs, dimethyl fumarate requires blood lymphocyte level monitoring. In the DEFINE and CONFIRM studies the total number of lymphocytes in patients treated with dimethyl fumarate decreased by 30% after one year and subsequently remained at a consistent level within the norm. In the majority of patients (76%) no lymphopenia was observed over the first 12 months of therapy. Only a small proportion of patients (2%) experienced severe lymphopenia for 6 months or longer. To date two cases of progressive multifocal encephalopathy were reported in patients treated with dimethyl fumarate who had chronic lymphopenia. This medicine is an attractive option for patients treated with first-line drugs.

Key words: dimethyl fumarate, multiple sclerosis, efficacy and safety of the treatment

Stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*, MS) jest chorobą układu nerwowego, na którą cierpi ponad 500 tys. Europejczyków. Występuje trzykrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, rozpoczyna się przeważnie między 20. a 30. rokiem życia. W ostatnich latach odnotowano znaczny postęp w leczeniu MS. Pojawiły się leki zmieniające naturalny przebieg choroby oraz istotnie zmniejszające niepełnosprawność pacjentów. Chociaż postęp ten odnosi się do leczenia postaci rzutowo-remisyjnej (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS), ostatnie doniesienia naukowe pozwalają mieć nadzieję, że obejmie także postać pierwotnie i wtórnie postępującą.

Pierwszym lekiem wykorzystywanym w terapii RRMS był interferon beta-1b (IFN β -1b), zarejestrowany w 1993 roku. W następnych latach zsyntetyzowano i dopuszczono do leczenia kolejne preparaty modyfikujące przebieg choroby: IFN β -1a (dwa preparaty), octan glatirameru (*glatiramer acetate*, GA), natalizumab, fingolimod, teriflunomid, fumaran dimetylu (łac. *dimethylis fumaras*, ang. *dimethyl fumarate*, DMF), mitoksantron. Leki te mają odmienne mechanizmy działania, różnią się skutecznością kliniczną w hamowaniu postępu niepełnosprawności i profilem bezpieczeństwa.

RRMS to najczęstsza manifestacja kliniczna stwardnienia rozsianego. Cechą charakterystyczną tej postaci choroby jest naprzemienne zaostrzanie się objawów neurologicznych lub pojawianie się nowych objawów z towarzyszącym aktywnym miejscowym procesem zapalnym w ośrodkowym układzie nerwowym oraz okresów remisji.

Leczenie MS powinno rozpocząć się niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania, gdyż częstość rzutów w pierwszych dwóch latach choroby jest prognostykiem narastania niesprawności w czasie. Na etapie podejmowania decyzji o rozpoczęciu terapii trzeba ocenić potencjalne korzyści z zastosowania każdego leku w porównaniu z możliwymi działaniami niepożądanymi i ryzykiem. Uwzględnić przy tym należy zdolność chorego do wieloletniego leczenia oraz koszty terapii i narastające koszty opieki zdrowotnej, związane m.in. z hospitalizacjami, rehabilitacją i zaopatrzeniem ortopedycznym. Stąd w badaniach oceniających skuteczność leku analizuje się jego wpływ na roczny wskaźnik rzutów, postęp niepełnosprawności i zmniejszenie liczby nowych ognisk demielinizacyjnych w układzie nerwowym.

Obecnie jako leki pierwszego wyboru w leczeniu RRMS zalecane są IFN β -1a i IFN β -1b oraz GA (IFN β -1a – Avonex® i Rebif®, IFN β -1b – Betaferon®/Betaseron®, GA – Copaxone®). Ich zaletami są znany i korzystny profil bezpieczeństwa, długookresowa skuteczność oraz dobra tolerancja mimo pozajelitowej drogi podania. Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem wszystkie wymienione leki zmniejszają częstość rzutów, a w obserwacjach wieloletnich także spowalniają postęp niesprawności mierzony w Expanded Disability Status Scale (EDSS), bezpośrednio zależny od liczby rzutów w czasie terapii.

Na podstawie badań rejestracyjnych dowiedziano również, że aktywność kliniczna i radiologiczna w pierwszym roku leczenia wpływa na prognozę przebiegu MS w kolejnych dwóch latach. Brak odpowiedzi na leczenie definiowany jest jako istotna aktywność w badaniu rezonansem magnetycznym (*magnetic resonance imaging*, MRI) – czyli >4–5 nowych zmian T2 w pierwszym roku terapii lub >1–2 nowych zmian T2 w badaniu MRI wykonanym co najmniej po sześciu miesiącach kuracji (Sormani i De Stefano, 2013).

Powszechnym problemem dotyczącym pacjentów cierpiących na choroby przewlekłe jest brak przestrzegania zaleceń terapii. Wiele badań wykazuje, że problem ten występuje również w przypadku chorych na MS przyjmujących leki immunomodulacyjne (Devonshire *et al.*, 2011). Osoby niewspółpracujące w czasie terapii (adherencja <70%) cechuje wyższe ryzyko wystąpienia rzutu choroby w okresie trzech lat w porównaniu z osobami współpracującymi (Steinberg *et al.*, 2010). Prowadzi to do postępu niepełnosprawności i wzrostu kosztów leczenia.

Leki doustne są znacznie chętniej przyjmowane, co przekłada się na wyższy współczynnik przestrzegania zaleceń terapii niż w przypadku leków iniekcyjnych. Dotychczas jedynym lekiem doustnym stosowanym w leczeniu RRMS był fingolimod. Obecnie istnieją dwa inne preparaty: teriflunomid i DMF. Ten drugi ma skuteczność kliniczną większą niż leki pierwszego wyboru – IFN β -1a i IFN β -1b oraz GA – i dobry profil bezpieczeństwa. Podawany jest w dawce 240 mg, dwukrotnie w ciągu doby. Mechanizm działania leku wiąże się ze wzmacnianiem endogennych mechanizmów zwalczania stresu oksydacyjnego przez aktywację szlaku czynnika transkrypcyjnego NFE2L2 (*nuclear factor, erythroid 2-like 2*, inaczej Nrf2) (Kappos *et al.*, 2012). Wykazano, że DMF zwiększa ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2 [takich jak dehydrogenaza NAD(P)H, chinon 1 (NQO1)] (European Medicines Agency). W modelu przedklinicznym lek zmniejszył produkcję cytokin prozapalnych w astrocytach w stymulowanych makrofagach i komórkach mikrogleju (Bista *et al.*, 2009). Do momentu złożenia wniosku rejestracyjnego DMF podano 2560 pacjentom z MS, co przekłada się na ekspozycję na lek na poziomie około 3600 pacjentolat (ClinicalTrials.gov, 2014). Obecnie, po dwóch latach od wprowadzenia na rynek, DMF jest w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej najczęściej stosowanym lekiem u chorych na RRMS rozpoczynających leczenie.

Wyniki dwóch badań rejestracyjnych DMF, czyli DEFINE i CONFIRM, okazały się bardzo zachęcające i pod wieloma względami pozycjonowały lek bliżej preparatów drugiego wyboru. W badaniu DEFINE uczestniczyło 1234 chorych, a w badaniu CONFIRM – 1430. Obydwie próby były dwuletnimi, ogólnosiłowymi, randomizowanymi badaniami prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanymi placebo, fazy III, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo doustnego

leczenia DMF w dawce 240 mg – podawanego dwa razy na dobę lub trzy razy na dobę chorym z RRMS. W badaniu CONFIRM prowadzono również leczenie GA, przyjmowanym przez uczestników w fazie otwartej.

W badaniu DEFINE roczny wskaźnik rzutów po dwóch latach terapii wykazał ich 53-procentową redukcję w porównaniu z placebo ($p < 0,001$), co obliczono za pomocą modelu ujemnej regresji dwumianowej z uwzględnieniem wyjściowej oceny EDSS ($\leq 2,0$ vs $> 2,0$) i wyjściowego wieku pacjentów (< 40 vs ≥ 40 lat) (Gold *et al.*, 2012a). Wyniki te odnosiły się do leku podawanego w dawce 240 mg dwa razy na dobę. Innym korzystnym wskaźnikiem był czas upływający do potwierdzonej 12-tygodniowej progresji stopnia niepełnosprawności. Redukcja ryzyka wynosiła 38% [$p = 0,005$; HR (95% CI): DMF vs placebo = 0,62]. Wyniki te znalazły potwierdzenie w badaniu CONFIRM, w którym część chorych otrzymywała placebo, a część – GA jako lek odniesienia. Roczny wskaźnik rzutów w okresie dwóch lat terapii uległ redukcji o 44% w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo (Fox *et al.*, 2012).

Znacznie korzystniejsze niż w przypadku leków iniekcyjnych okazały się wyniki badań neuroobrazowych z zastosowaniem MRI. Nowe lub nowo powiększające się zmiany hiperintensywne w obrazach T2-zależnych po leczeniu DMF występowały 71% rzadziej – w porównaniu z 54% u chorych przyjmujących GA. Nowe zmiany hipointensywne w obrazach T1-zależnych pojawiały się odpowiednio 57% i 41% rzadziej. Czas do wystąpienia 12-tygodniowej potwierdzonej progresji stopnia niepełnosprawności po leczeniu DMF wydłużył się o 21%, w porównaniu z 7% u osób otrzymujących GA. Po dwóch latach odsetek pacjentów z progresją niepełnosprawności wynosił 0,169 po placebo, 0,156 u chorych leczonych GA i 0,128 po kuracji DMF.

Przeprowadzono także zintegrowaną analizę danych z badań DEFINE i CONFIRM – w celu odróżnienia zdarzeń występujących w trakcie leczenia od zdarzeń samoistnych. W analizie zintegrowanej badana populacja obejmowała 769 osób leczonych DMF i 771 otrzymujących placebo. Odpowiednio 70% i 65% z nich ukończyło dwuletnie leczenie. Analiza ujawniła, że roczny wskaźnik rzutów zmniejszał się o 49% u pacjentów otrzymujących DMF w porównaniu z grupą placebo ($p \leq 0,0001$) (Gold *et al.*, 2012b). Prawdopodobieństwo nowego rzutu u osób leczonych DMF ulegało redukcji o 43% (redukcja ryzyka, $p \leq 0,0001$). Szacowany odsetek uczestników z rzutem choroby po dwóch latach badania wynosił u pacjentów przyjmujących placebo 0,437, a u tych przyjmujących DMF – 0,280. Z kolei 12-tygodniowa redukcja ryzyka trwałej progresji u badanych leczonych DMF osiągnęła poziom 32% ($p = 0,0034$), a 24-tygodniowa redukcja – 29% ($p = 0,0278$) (Gold *et al.*, 2012b). Analizie poddano też liczbę nowych/powiększających się zmian w obrazie T2-zależnym. Dowiedziono, że u osób leczonych redukcja wynosi 78% w porównaniu z placebo ($p \leq 0,0001$). Największej redukcji w porównaniu z placebo (83%) ulegała

częstość występowania zmian Gd+ ($p \leq 0,0001$), a liczba nowych, hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych zmniejszała się o 65% ($p < 0,0001$). Ponadto od początku do drugiego roku badania mierzono zmianę objętości mózgu chorych (Fox *et al.*, 2014; Gold *et al.*, 2013a; Miller *et al.*, 2012). U pacjentów przyjmujących DMF zmiana ta była o 23% mniejsza niż u chorych otrzymujących placebo.

Wyniki omawianych badań okazały się zatem istotnie korzystniejsze od rezultatów wszystkich dotychczasowych badań oceniających leki iniekcyjne. Większe korzyści z leczenia odnosili chorzy nowo zdiagnozowani. Grupa ta została zdefiniowana jako pacjenci z rozpoznaniem RRMS ustalonym w roku poprzedzającym włączenie do badania, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia lub przyjmowali wyłącznie kortykosteroidy. U osób nowo zdiagnozowanych roczny wskaźnik rzutów po dwóch latach spadł o 56%, a czas do wystąpienia 12-tygodniowej potwierdzonej progresji stopnia niepełnosprawności poprawił się o 71% ($p < 0,0001$).

Jeszcze korzystniejsze wyniki leczenia ujawniły się w badaniach radiologicznych. Częstość występowania zmian Gd+ po dwóch latach kuracji DMF była o 92% mniejsza. Nowe/nowo powiększające się zmiany hiperintensywne w obrazach T2-zależnych po dwóch latach występowały 80% rzadziej, a nowe zmiany hipointensywne w obrazach T1-zależnych – 68% rzadziej. Terapia DMF wykazywała zatem zgodną wysoką skuteczność – szczególnie wśród pacjentów we wczesnej fazie choroby (Bar-Or *et al.*, 2013; Hutchinson *et al.*, 2013a, 2013b).

Przedłużeniem badań rejestracyjnych (DEFINE i CONFIRM) oceniających leczenie DMF chorych na RRMS jest wciąż trwające badanie ENDORSE – wielośrodkowe, podwójnie zaślepione z równoległymi grupami chorych i ośmioletnim okresem obserwacji klinicznej. Do ENDORSE włączono pacjentów, którzy ukończyli dwuletnie leczenie w badaniach głównych. Osoby otrzymujące DMF przez okres do dwóch lat w badaniach zasadniczych kontynuowały leczenie tą samą dawką w badaniu ENDORSE. Chorzy przyjmujący placebo lub GA (CONFIRM) zostali zrandomizowani w schemacie 1:1 do grupy przyjmującej DMF. Łącznie spośród 2079 chorych, którzy ukończyli badanie DEFINE/CONFIRM, leczenie DMF w ramach ENDORSE otrzymało 1736 pacjentów (Pozzilli *et al.*, 2014).

Pięcioletnia obserwacja osób z RRMS ($n = 1736$; 4981 pacjentolat) stosujących DMF w ramach badań DEFINE, CONFIRM i ENDORSE wykazała nie tylko wysoką skuteczność kliniczną i radiologiczną, lecz także korzystny profil bezpieczeństwa leku. Niewielki odsetek chorych zgłaszał objawy niepożądane. Najczęściej były to przypadki zaczerwienienia twarzy (uderzenia gorąca, rumień, rumień uogólniony, uczucie pieczenia, przekrwienie). Inny objaw to zdarzenia żołądkowo-jelitowe, odnotowywane u 14% chorych (Selmaj *et al.*, 2012), zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. W zintegrowanej

analizie bezpieczeństwa zdarzenia żołądkowo-jelitowe zgłosiło 40% chorych otrzymujących DMF, w porównaniu z 31% pacjentów z grupy placebo. Zapadalność była najwyższa w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie się zmniejszała. Omawiane zdarzenia obejmowały wymioty, ból brzucha, nudności, biegunkę i ból w nadbrzuszu oraz stanowiły najczęstszą przyczynę odstawienia leku z powodu objawów niepożądanych, przy czym większość przypadków odstawienia wystąpiła w pierwszych sześciu miesiącach terapii.

Występowanie ciężkich zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych i nowotworów, było rzadkie. U chorych leczonych DMF odnotowano przypadki wieloogniskowej zapalnej leukoencefalopatii (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Odnotowano je u pacjentów z ciężką ($<0,5 \times 10^9/l$) i przewlekłą limfopenią pozostających poza badaniami klinicznymi. Jeden z nich zmarł.

W badaniach DEFINE i CONFIRM całkowita liczba limfocytów u osób leczonych DMF zmniejszała się o około 30% po upływie pierwszego roku terapii, później zaś pozostawała na stałym poziomie, w granicach normy. U większości pacjentów (76%) nie obserwowano limfopenii w pierwszych 12 miesiącach terapii. Jedynie u niewielkiego odsetka chorych (2%) wystąpiła ciężka limfopenia utrzymująca się przez sześć miesięcy lub dłużej (Fox *et al.*, 2015; Pozzilli *et al.*, 2015). Uzyskane wyniki nakazują zatem monitorowanie liczby limfocytów u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia ciężkiej i przewlekłej limfopenii – znanego czynnika rozwoju PML. Uznaje się zatem, że rutynowe oznaczanie przeciwciał anti-JCV u leczonych DMF nie jest obecnie uzasadnione. Badania morfologiczne krwi zalecane są przed rozpoczęciem leczenia, po sześciu miesiącach terapii i następnie co 6–12 miesięcy lub gdy istnieją wskazania kliniczne. W przypadku liczby limfocytów $<500/mm^3$ utrzymującej się dłużej niż sześć miesięcy należy rozważyć przerwanie leczenia.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego DMF. Lek nie jest rekomendowany do podawania pacjentkom ciężarnym (Tecfidera, 2014), niemniej jednak odnotowano 56 przypadków ciąży podczas stosowania DMF w badaniach klinicznych. Odsetek żywych urodzeń był podobny w grupie DMF (65%) i w grupie placebo (64%). Nie stwierdzono wzrostu ryzyka występowania wad rozwojowych płodu (Gold *et al.*, 2013b).

Przedstawione dane pozwalają mieć nadzieję, że poprawa odnotowywana w badaniach klinicznych będzie miała charakter trwały.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Bar-Or A, Gold R, Kappos L *et al.*: Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol* 2013; 260: 2297–2305.
- Bista P, Ryan S, Hahm K *et al.*: Dimethyl fumarate (BG00012) inhibits astrocytes and microglial activation. Presented at the 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; September 9–12, 2009; Düsseldorf, Germany. P457.
- Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R; GAP Study Group: The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18: 69–77.
- European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- Fox RJ, Chan A, Gold R *et al.*: Characterization of absolute lymphocyte count profiles in MS patients treated with delayed-release dimethyl fumarate: considerations for patient management. Presented at the American Academy of Neurology's 67th Annual Meeting; April 21, 2015; Washington, DC. P4.338.
- Fox RJ, Chan A, Gold R *et al.*: Lymphocyte count reductions with delayed-release dimethyl fumarate: integrated analysis of the phase 2, phase 3, and extension studies. Presented at ACTRIMS-ECTRIMS; September 10–13, 2014; Boston, MA, USA. P077.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT *et al.*: CONFIRM Study Investigators: Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–1197.
- Gold R, Giovannoni G, Phillips JT *et al.*: Effect of BG-12 (dimethyl fumarate) in newly diagnosed relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients from the DEFINE and CONFIRM studies. Presented at the 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 2–5, 2013a; Copenhagen, Denmark. P990.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL *et al.*: DEFINE Study Investigators: Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012a; 367: 1098–1107.
- Gold R, Miller DH, Phillips JT *et al.*: Clinical efficacy of BG-12 in relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. Presented at the 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 10–13, 2012b; Lyon, France. P151.
- Gold R, Phillips JT, Havrdova E *et al.*: BG-12 (dimethyl fumarate) and pregnancy: preclinical and clinical data from the clinical development program. Presented at the American Academy of Neurology's 65th Annual Meeting; March 16–23, 2013b, San Diego, CA. P02.129.
- <http://clinicaltrials.gov>. Accessed February 24, 2014.
- Hutchinson M, Fox RJ, Miller DG *et al.*: Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol* 2013a; 260: 2286–2296.
- Hutchinson M, Gold R, Fox R *et al.*: Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) according to prior therapy: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. Presented at the American Academy of Neurology's 65th Annual Meeting; March 16–23, 2013b, San Diego, CA. P07.128.
- Kappos L, Gold R, Miller DH *et al.*: Effect of BG-12 on contrast-enhanced lesions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses from the phase 2b study. *Mult Scler* 2012; 18: 314–321.

Miller DH, Gold R, Fox RJ *et al.*: Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on magnetic resonance imaging outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. Presented at the 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 10–13, 2012; Lyon, France. P920.

Pozzilli C, Phillips JT, Fox R *et al.*: Long-term follow-up of the safety of delayed-release dimethyl fumarate in RRMS: interim results from the ENDORSE extension study. Presented at the 30th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) held jointly with the 19th Annual Meeting of the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) and 2014 Annual Conference of the Latin-American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (LACTRIMS); September 11, 2014; Boston, MA. P066.

Pozzilli C, Phillips JT, Fox R *et al.*: Long-term follow-up of the safety of delayed-release dimethyl fumarate in RRMS: interim results from the ENDORSE extension study. Presented at the American Academy of Neurology's 67th Annual Meeting; April 21, 2015; Washington, DC. P7.235.

Selmaj K, Fox RJ, Gold R *et al.*: Safety and tolerability of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the placebo-controlled studies. Presented at the 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 10–13, 2012; Lyon, France. P484.

Sormani MP, De Stefano N: Defining and scoring response to IFN- β in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 504–512.

Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF *et al.*: Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 89–100.

Tecfidera – Summary of Product Characteristics, December 2014.