

Клинические рекомендации по применению препарата диметилфумарат (Текфидера) при ремиттирующе- рецидивирующем рассеянном склерозе

В.М. АЛИФИРОВА (Томск), А.Н. БОЙКО (Москва), Я.В. ВЛАСОВ (Самара), М.В. ДАВЫДОВСКАЯ (Москва), М.Н. ЗАХАРОВА (Москва), Н.А. МАЛКОВА (Новосибирск), Е.В. ПОПОВА (Москва), С.А. СИВЕРЦЕВА (Тюмень), Н.Н. СПИРИН (Ярославль), Н.В. ХАЧАНОВА (Москва), Т.Е. ШМИДТ (Москва)

Введение

Диметилфумарат (ДМФ) — новый пероральный ПИТРС. ДМФ одобрен FDA в 2013 г. и Европейским медицинским агентством (EMA) в 2014 г. для применения в качестве ПИТРС первой линии на территории США и Европейского союза. В октябре 2015 г. ДМФ был зарегистрирован в Российской Федерации под торговым названием текфидера.

Эффективность и безопасность применения ДМФ по результатам клинических исследований

План клинических разработок ДМФ включает исследования II и III фаз, а также 8-летнее наблюдательное исследование ENDORSE. Дизайн двойных слепых плацебоконтролируемых исследований фазы III — DEFINE и CONFIRM был разработан с учетом заранее запланированного объединенного анализа данных. В исследованиях приняли участие пациенты в возрасте 18—55 лет с установленным диагнозом РРРС в соответствии с критериями Мак-Дональда (2005), уровнем инвалидизации по Расширенной шкале оценки инвалидизации Куртцке (EDSS) 0—5,0 балла и одним из документально подтвержденных клинических случаев обострения заболевания в год, предшествующий рандомизации, и с ранее выявленными при МРТ головного мозга очагами демиелинизации, или, по крайней мере, с одним активным очагом с контрастным усилением по данным МРТ головного мозга, выполненной в пределах 6 нед до рандомизации. Исследования проводились в 200 центрах в 28 странах. Объединенный анализ включал пациентов, рандомизированных в группу плацебо, либо в группы терапии ДМФ 2 и 3 раза в сутки. В исследовании CONFIRM пациенты были также рандомизированы в группу ГА, однако эта группа была исключена из обобщенного анализа, поскольку в исследовании DEFINE подобная лечебная группа отсутствовала, и дизайн исследования CONFIRM не предусматривал сравнения эффективности ДМФ с ГА [1]. Дополнительный анализ эффективности был проведен для оценки клинических и радиологических конечных точек через 2 года в заранее определенных подгруппах пациентов, стратифицированных по полу, возрасту (младше 40 или 40 и старше лет), региону, обострениям в предшествующий год до включения в исследование (≤ 1 или ≥ 2), критериям Мак-Дональда (1 или 2—4), предшествующей терапии РС (получали или не получали терапию ранее), результату оценки по шкале EDSS ($\leq 2,0$ или $> 2,0$), объему Т2-гиперинтенсивных очагов (только в когорте пациентов, которым выполнялась МРТ; \leq среднего или $>$ среднего) и наличию очагов, накапливающих контрастное вещество при МРТ (отсутствуют или имеются) [2]. Отдельно проводилась

оценка эффективности ДМФ в подгруппе пациентов с РРРС, подтвержденным в течение 1-го года до включения в исследования и ранее не леченых ПИТРС, так называемых впервые диагностированных пациентов (n=678 — плацебо; n=221 — ДМФ 2 раза в сут; n=234 — ДМФ 3 раза в сут) [3].

Обобщенный анализ показал, что применение ДМФ 2 и 3 раза в сутки в течение 2 лет, сопровождалось уменьшением среднегодовой частоты обострений на 49% в обоих случаях (DEFINE- на 53% и 48%, CONFIRM - на 44 и 51% соответственно; в обоих случаях $p < 0,0001$), снижением риска развития рецидива на 43 и 47% соответственно (в обоих случаях $p < 0,0001$), снижением риска прогрессирования инвалидизации, подтвержденной в течение 12 нед, на 32% ($p = 0,0034$) и 30% ($p = 0,0059$) и риска прогрессирования инвалидизации, подтвержденной в течение 24 нед на 29% ($p = 0,0278$) и 32% ($p = 0,0177$) соответственно, по сравнению с плацебо. В когорте пациентов, которым выполнялась МРТ головного мозга (n=1046), применение ДМФ 2 и 3 раза в сутки привело к снижению среднего числа новых/увеличившихся в размере Т2-гиперинтенсивных очагов на 78 и 73%, активных контрастируемых очагов на 83 и 70% и среднего числа новых Т1-гипоинтенсивных очагов («черных дыр») на 65 и 64% соответственно по сравнению с плацебо (во всех случаях $p < 0,0001$) [1]. В целом эффективность ДМФ была сходной во всех подгруппах, выделенных на основании клинико-демографических характеристик пациентов [2]. Наибольшую эффективность ДМФ продемонстрировал в подгруппе пациентов с диагнозом РРРС, подтвержденным в течение 12 мес до включения в исследование и ранее не леченых ПИТРС. У этих пациентов за 2 года терапии ДМФ 2 и 3 раза в сутки снижал среднегодовую частоту обострений на 56 и 60% соответственно (в обоих случаях $p < 0,0001$), риск развития обострений на 54 и 57% соответственно (в обоих случаях $p < 0,0001$), риск прогрессирования функциональных нарушений, подтвержденных в течение 12 нед, на 71 ($p < 0,0001$) и 47% ($p = 0,0085$) соответственно по сравнению с плацебо. В когорте впервые диагностированных пациентов, которым выполнялась МРТ, ДМФ 2 и 3 раза в сутки уменьшал риск развития новых или увеличение в размере имеющихся Т2-очагов на 80 и 81% соответственно, активных накапливающих контраст очагов на 92 и 92% соответственно, среднее число новых Т1-очагов («черных дыр») на 68 и 70% соответственно по сравнению с плацебо (во всех случаях $p < 0,0001$) [3]. На протяжении 2 лет терапии общее количество обострений, потребовавших терапии кортикостероидами, составило 221 и 209 в группах ДМФ 2 и 3 раза в сутки соответственно, и 402 в группе плацебо. При этом доля пациентов, перенесших более одного обострения, потребовавшего терапии кортикостероидами, составила 21,8 и 19,8% в группах ДМФ 2 и 3 раза в сутки по сравнению с 36,8% в группе плацебо. Общее число госпитализаций, связанных с обострением РС, за 2 года исследования в группе плацебо составило 136, в группе ДМФ 2 раза в сутки — 94 и в группе ДМФ 3 раза в сутки — 74 [4].

Статистически достоверные различия риска обострений между группами ДМФ и плацебо наблюдались, начиная с 10-й недели терапии, что свидетельствует о быстром наступлении терапевтического эффекта [5]. Результаты объединенного анализа говорят о стойком терапевтическом эффекте ДМФ в отношении клинических и радиологических проявлений РС. Наблюдалась согласованность этих эффектов в разнородных подгруппах пациентов с различными демографическими параметрами и характеристиками заболевания, тем не менее наибольшая эффективность ДМФ была продемонстрирована в отношении пациентов с диагнозом РРРС, подтвержденным в течение 1-го года до включения в исследования и ранее не леченых ПИТРС. Терапия ДМФ сопровождалась улучшением физических и психологических компонентов качества жизни больных РС [6].

Объединенный анализ данных по безопасности ДМФ при лечении РРРС показал, что частота возникновения нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ и прекращения терапии по причине НЯ была равной в группах ДМФ и плацебо. Наиболее частыми НЯ в группах ДМФ были нарушения со стороны

желудочно-кишечного тракта и гиперемия кожных покровов. Эти НЯ были выражены преимущественно в течение 1-го месяца терапии. На фоне лечения ДМФ общее число лимфоцитов снижалось приблизительно на 30%, оставаясь в пределах клинической нормы. Частота НЯ, связанных с нарушением функции печени и почек, была низкой во всех группах [7].

Рекомендации к применению

ДМФ показан для лечения пациентов с РППС в возрасте от 18 до 55 лет и уровнем инвалидизации по шкале EDSS не более 5,0 балла. Препарат назначается при наличии клинической (не менее 1 обострения) и нейровизуализационной (новые T2-очаги и/или T1-очаги, накапливающие контрастное вещество) активности заболевания в предшествующий год.

Препарат также рекомендован следующим группам пациентов: 1) с плохой переносимостью препаратов ИНФβ и/или ГА; 2) с субоптимальным ответом на терапию ПИТРС 1-й линии, но не удовлетворяющих по клиническим и радиологическим характеристикам болезни критериям для эскалации терапии препаратами ПИТРС 2-й линии, или при наличии у таких пациентов противопоказаний для терапии препаратами 2-й линии; 3) с РППС при наличии таких сопутствующих заболеваний, как псориаз, гепатит В и С в стадии ремиссии.

Противопоказаниями к применению являются: 1) гиперчувствительность к действующему веществу или како- му-либо из вспомогательных веществ; 2) возраст до 18 лет; 3) уровень лимфоцитов ниже $1,5 \cdot 10^9/л$; 4) тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин/1,73 м²); 5) тяжелые заболевания печени (класс С по шкале Чайлд—Пью); 6) одновременное применение иммуносупрессивных или противоопухолевых препаратов; 7) беременность; 8) повышенный риск развития оппортунистических инфекций; 9) любые перенесенные оппортунистические инфекции; 10) врожденный или приобретенный иммунодефицит (СПИД или ВИЧ — инфицирование, трансплантация органов, лучевая терапия); 11) препарат нецелесообразно назначать: ранее не леченым пациентам с высокоактивным течением РС; с 2 и более тяжелыми обострениями в предшествующий год, повлекшими стойкое нарастание неврологического дефицита на 1 балл и более по шкале EDSS; с 2 и более обострениями в течение года и новым 1 и более T1-очагом с контрастным усилением либо 2 и более новыми/увеличенными в размере T2-очагами.

Исследования, рекомендованные перед началом терапии

1. Тщательный сбор анамнеза заболевания, предшествующей терапии и перенесенных сопутствующих заболеваний, в том числе инфекционных и онкологических. Информирование пациента о характере предстоящей терапии, о возможных побочных реакциях, обучение пациента и его родственников тактике поведения при возникновении новых симптомов на фоне лечения.

2. Консультация гастроэнтеролога с целью исключения обострения хронических заболеваний ЖКТ, при необходимости проведение гастроскопии.

3. МРТ головного мозга с контрастированием не ранее чем за 3 мес до начала терапии ДМФ (в качестве референсного МРТ в случае подозрения на развитие прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии — ПМЛ).

4. Клинический и биохимический анализ крови, исследование крови на ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В и С, общий анализ мочи, выполненные не ранее чем за 4 нед до начала терапии. Пациенты с

острыми инфекциями и обострениями хронических инфекций не должны начинать прием ДМФ.

5. С целью исключения латентной туберкулезной инфекции предпочтительно выполнение диаскин-теста. При недоступности диаскин-теста возможно выполнение пробы Манту и рентгенографии органов грудной клетки. Пациентам, имеющим латентную туберкулезную инфекцию, а также при подозрении на туберкулезную инфекцию рекомендована консультация фтизиатра для проведения соответствующего лечения и принятия решения о возможности начала терапии ДМФ.

6. С женщинами детородного возраста перед назначением терапии ДМФ необходимо обсудить вопрос о соблюдении адекватной контрацепции на протяжении всего периода лечения.

7. Исключение терапии другими производными фумаровой кислоты.

Назначение ДМФ после других ПИТРС

ДМФ может быть назначен пациентам, ранее получавшим другие ПИТРС, при этом период отмывки определяется индивидуально, в зависимости от фармакокинетики предшествующего препарата. В случае предшествующей терапии ИНФВ или ГА отмывочного периода не требуется, однако необходимо убедиться в отсутствии лимфопении. При назначении ДМФ после терифлуномида необходимо провести процедуру ускоренной элиминации (50 г активированного угля 2 раза в день 11 дней) и убедиться в отсутствии лимфопении.

Назначение ДМФ после отмены ПИТРС второй линии может сопровождаться возобновлением клинической и радиологической активности РС, поэтому длительность отмывочного периода после прекращения терапии ПИТРС 2-й линии должна быть определена по усмотрению лечащего врача [8].

Способ применения и дозы

Согласно инструкции по медицинскому применению, рекомендуемая начальная доза ДМФ 120 мг 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 7 дней, с последующим повышением дозы до 240 мг 2 раза в сутки. Препарат следует принимать во время еды, что может способствовать уменьшению интенсивности «приливов» и реакции со стороны ЖКТ. В случае если пациент пропустил прием утренней дозы, то между первым и вторым приемом должно пройти не менее 4 ч¹.

При возникновении НЯ со стороны ЖКТ и/или эпизодов гиперемии дозу препарата можно кратковременно снизить до 120 мг 2 раза в сутки. В течение 1-го месяца рекомендовано возобновить прием препарата в дозе 240 мг 2 раза в сутки.

Исследования, рекомендованные на фоне терапии

1. Осмотр лечащим врачом-неврологом, специалистом по РС, через 1 мес от начала терапии, затем через 2 мес и далее каждые 3 мес.
2. В случае регистрации факта беременности немедленное прекращение терапии ДМФ.
3. Общий развернутый клинический анализ крови через 1 мес терапии, затем через 2 мес, затем каждые 3 мес.
4. При уровне лимфоцитов менее $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ — клинический анализ крови ежемесячно, при уровне лимфоцитов ниже $0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ при повторных анализах целесообразно провести определение в крови JC-вируса и оценить соотношение риск/польза

- проводимой терапии, решить вопрос о ее продолжении.
5. При развитии лимфопении 3-й степени токсичности (менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) терапию ДМФ следует незамедлительно прекратить и мониторировать этот показатель до его восстановления (в среднем 3—4 мес).
 6. При развитии тяжелого инфекционного заболевания, сопровождающегося лимфопенией, следует рассмотреть необходимость перерыва в лечении ДМФ до полного выздоровления и нормализации показателей крови.
 7. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, азот мочевины, креатинин) каждые 3 мес. Необходимость перерыва в терапии ДМФ следует рассматривать в случае подтвержденного повышения активности печеночных ферментов более чем в 3 раза выше верхней границы нормы до нормализации показателей и установления причин.
 8. Анализ мочи (для исключения протеинурии, кетонурии) каждые 3 мес.
 9. Пациенты, принимающие ДМФ, должны немедленно информировать лечащего врача о любых симптомах инфекции.
 10. Пациенты, принимающие ДМФ, и ухаживающие за ними должны незамедлительно информировать лечащего врача о любых новых неврологических симптомах, нарушениях памяти, поведения.
 11. Применение живых ослабленных вакцин может быть связано с риском инфицирования и поэтому противопоказано на фоне терапии ДМФ.

Коррекция гастроинтестинальных нарушений на фоне терапии ДМФ

Наиболее частымиНЯ при терапии ДМФ являются такие расстройства со стороны ЖКТ, как диарея, боль в эпигастрии, тошнота и рвота. В большинстве случаев выраженность этих явлений оценивается пациентами как мягкая или умеренная. Гастроинтестинальные нарушения наиболее выражены в 1-й месяц применения ДМФ, затем частота этих явлений снижается. У 60—70% пациентовНЯ со стороны ЖКТ разрешаются самостоятельно и не требуют медикаментозной коррекции. С целью минимизации риска их развития рекомендовано принимать препарат с пищей с высоким содержанием жиров, увеличить период титрации до приема полной дозы с 1 недели до 1 месяца при необходимости использовать симптоматическую терапию (антациды, препараты висмута, противорвотные, противодиарейные средства) [9]. Механизмы развития расстройств функции ЖКТ в точности не известны, однако преходящая эозинофилия в слизистой желудка больных, получавших ДМФ, указывает на возможность уменьшения некоторых расстройств ЖКТ с помощью антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста [10].

¹Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Текфидера: Министерство здравоохранения Российской Федерации от 21.01.16.

Гиперемия кожных покровов

К частым НЯ ДМФ относят также чувство «приливов», жжения на лице и других участках кожи. Эти побочные эффекты связаны с непосредственным механизмом действия препарата. Так как данные реакции относятся к простагландин-опосредованным, вероятность их развития возможно снизить при помощи приема аспирина [10], однако регулярный прием аспирина не рекомендуется.

Лабораторные отклонения

Активность печеночных трансаминаз. В ходе плацебо-контролируемых исследований наблюдались случаи повышения активности печеночных трансаминаз. У большинства пациентов активность печеночных трансаминаз не превышала верхние границы нормы (ВГН) более чем в 3 раза. Повышение их активности у пациентов, получавших ДМФ, по сравнению с получавшими плацебо, наблюдалось преимущественно в течение первых 6 мес терапии. Повышение их активности в 3 и более раз от ВГН отмечены соответственно у 5 и 2% пациентов, получавших плацебо, и у 6 и 2% пациентов, получавших препарат текфидера. Случаев одновременного повышения активности печеночных трансаминаз в 3 и более раз и общего билирубина в 2 и более раз от ВГН не наблюдалось.

НЯ со стороны почек и мочевыводящих путей. Протеинурия наблюдалась чаще у пациентов, принимавших ДМФ (9%), по сравнению с плацебо (7%). Частота протеинурии сопоставима на фоне применения ДМФ (43%) и плацебо (40%), ее выраженность не нарастала. Случаев тяжелой почечной недостаточности не зарегистрировано. По сравнению с плацебо у пациентов, получавших ДМФ, скорость клубочковой фильтрации повышалась, в том числе среди тех, у которых протеинурия наблюдалась при 2 последовательных исследованиях. В ходе плацебо-контролируемых исследований при приеме ДМФ кетонурия определялись чаще (45%), чем в группе плацебо (10%). Клиническая значимость данного эффекта не ясна.

Изменения формулы крови. Во время терапии ДМФ необходим регулярный (не реже 1 раза в 3 мес) контроль уровня лимфоцитов. По данным исследования III фазы, через 1 год терапии ДМФ уровень лейкоцитов снижался на 10—12%, а лимфоцитов — на 28—32%. И только в 4—10% случаев отмечалось снижение до 2-й степени токсичности показателей лейкоцитов (менее $3 \cdot 10^9/\text{л}$) и в 4—7% случаев до 3-й степени токсичности показателей лимфоцитов (менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) [11]. Более высокий риск развития значимой лимфопении имеют пациенты в возрасте старше 55 лет, с более низкими показателями исходно и после лечения препаратом натализумаб [12]. У пациентов, принимавших ДМФ или плацебо, частота инфекционных заболеваний не отличалась и составляла 60 и 58% соответственно, считая и 2% тяжелых в обеих группах. Не наблюдалось более частого развития инфекционных заболеваний, в том числе серьезных, у пациентов с количеством лимфоцитов менее $0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ или $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$.

В настоящее время зарегистрированы 4 случая ПМЛ на фоне приема ДМФ, 1 из них с летальным исходом. Все они произошли у пациентов в возрасте старше 50 лет на фоне длительной выраженной лимфопении (в 3 случаях менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, в 4-м — менее $0,6 \cdot 10^9/\text{л}$) [13]. В первые 2 мес терапии у пациентов отмечалась транзиторная эозинофилия.

Беременность

Нет достаточного количества данных о приеме ДМФ у беременных. В ходе проведенных

клинических исследований на фоне терапии препаратом ДМФ было зарегистрировано 38 беременностей, о нарушениях в развитии плода не сообщалось [14]. При планировании беременности на фоне терапии ДМФ период вымывания, вероятно, не требуется, и препарат может быть отменен непосредственно при регистрации факта беременности [15]. Каких-либо мероприятий для ускоренного выведения препарата не требуется, так как уже через 24 ч после отмены ДМФ и его активный метаболит ММФ не определяются в организме. ДМФ не должен применяться во время беременности и грудного вскармливания. При исследовании *in vitro* лекарственных взаимодействий между ДМФ и пероральными контрацептивами обнаружено не было [13].

Отмена терапии ДМФ: при развитии ПМЛ или оппортунистических инфекций; наступлении беременности и лактации; появлении симптомов нарушения функции печени (тошнота, рвота, боли в животе, слабость, анорексия, появление темной мочи, желтухи) и повышении титра АЛТ и АСТ в 5 раз и более ВГН необходимо терапию прекратить до выяснения причин и нормализации печеночных показателей; выявлении активного вирусного гепатита; лихорадке неясного генеза; уровне лимфоцитов менее $0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ в течение 6 мес и более; лимфопении менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$; при развитии тяжелого инфекционного заболевания, сопровождающегося лимфопенией, следует рассмотреть необходимость перерыва в лечении ДМФ до полного выздоровления и нормализации показателей крови.

Прекращение терапии или перевод на другие ПИТРС

Как и при применении любых других ПИТРС 1-й линии, требуется тщательная оценка эффективности проводимого лечения ДМФ [16]. Если обострение или активность на МРТ выявляются в 1-е месяцы применения ДМФ, лечение следует продолжить, так как возможны случаи отсроченного эффекта терапии. Об этом свидетельствуют данные клинического исследования фазы IIb, в котором влияние ДМФ проявлялось через 8—12 нед от начала лечения (по сравнению с плацебо) [17]. Если активность болезни сохраняется через 6—12 мес от начала лечения, следует подумать о замене терапии с переходом на другой, более эффективный препарат, чтобы избежать прогрессирования болезни. В таких случаях нецелесообразно применять все доступные ПИТРС 1-й линии, а рекомендовано перейти на ПИТРС 2-й линии [18].

Согласно сведениям об эффективности, безопасности и переносимости ДМФ, полученным в ходе рандомизированных клинических исследований, препарат может быть рекомендован для назначения пациентам с РРРС при условии соблюдения мер минимизации рисков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vigiotta V, Miller D, Bar-Or A, Phillips JT, Arnold DL, Selmaj K, Kita M, Hutchinson M, Yang M, Zhang R, Dawson KT, Sheikh SI, Fox RJ, Gold R. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2015;2(2):103-118.
doi: 10.1002/acn3.148
2. Bar-Or A, Fox RJ, Gold R, Miller DH, Arnold DL, O’Gorman J, Yang M, Sheikh SI, Vigiotta V, Dawson KT, Hutchinson M. Clinical and neuroradiological effect of BG-12 (dimethylfumarate) in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): an integrated analysis of the PHASE 3 DEFINE and CONFIRM studies, PND13, Value in health (2013) A1-A298.
3. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Meltzer L, Kurukulasuriya NC. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing—remitting multiple sclerosis (RRMS). *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;21(1):57-66.
doi: 10.1177/1352458514537013
4. Giovannoni G, Gold R, Fox RJ, Kappos L, Kita M, Yang M, Sarda SP, Zhang R, Vigiotta V, Havrdova E. Relapses Requiring Intravenous Steroid Use and

- Multiple-Sclerosis-related Hospitalizations: Integrated Analysis of the Delayed-release Dimethyl Fumarate Phase III Studies. *Clinical Therapeutics*. 2015;37(11):2543-2551.
doi: 10.1016/j.clinthera.2015.09.011
5. Calabresi et al. Presented at AAN; San Diego, USA; March 12-22, Oral presentation S41.005
6. Kita M, Fox RJ, Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Sarda SP, Kong J, Vigiotta V, Sheikh SI, Okwuokenye M, Kappos L. Effects of delayed-release dimethyl fumarate (DMF) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Clinical Therapeutics*. 2014;36(12):1958-1971.
doi: 10.1016/j.clinthera.2014.08.013
7. Selmaj K, Fox RJ, Gold R, Havrdova E 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 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 10—13 October, 2012, Lyon, France; 484.
8. Zurawski J, Flinn A, Sklover L, Sloane JA. Relapse frequency in transitioning from natalizumab to dimethyl fumarate: assessment of risk factors. *Journal of Neurology*. 2016;263(8):1511-1517.
doi: 10.1007/s00415-016-8162-8
9. Theodore Phillips J, Erwin AA, Agrella S, Kremenchtzky M, Kramer JF, Darkes MJ, Kendter J, Abourjaily H, Rana J, Fox RJ. Consensus Management of Gastrointestinal Events Associated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate: A Delphi Study. *Neurology and Therapy*. 2015;4(2):137-146.
doi: 10.1007/s40120-015-0037-x
10. Prosperini L, Pontecorvo S. Dimethyl fumarate in the management of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations, *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2016;12:339-350.
doi: 10.2147/TCRM.S85099
11. Berkovich R, Weiner L. Effects of dimethyl fumarate on lymphocyte subsets. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2015;4(4):339-341.
doi: 10.1016/j.msard.2015.06.002
12. Longbrake E, Naismith R, Parks B, Wu G, Cross A. Dimethyl fumarate-associated lymphopenia: Risk factors and clinical significance. *Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical*. 2015;1(0).
doi: 10.1177/2055217315596994
13. New EMA recommendations on Tecfidera. *Reactions Weekly*. 2015;1576(1):7.
doi: 10.1007/s40278-015-10164-9
14. Gold R, Phillips JT, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, Kim N, Thullen T, Valencia P, Oliva L, Novas M, Li J, Sweetser MT, Kurukulasuriya N, Vigiotta V, Fox RJ. Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience. *Neurology and Therapy*. 2015;4(2):93-104.
doi: 10.1007/s40120-015-0033-1
15. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2016;9(3):198-210.
doi: 10.1177/1756285616631897
16. Rudick RA, Polman CH. Current approaches to the identification management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurology*. 2009;8(6):545-59.
doi: 10.1016/S1474-4422(09)70082-1
17. Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, Limmroth V, Polman CH, Schmierer K, Yousry TA, Yang M, Eraksoy M, Meluzinova E, Rektor I, Dawson KT, Sandrock AW, O'Neill GN; BG-12 Phase IIb Study Investigators. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*. 2008;372(9648):1463-1472.
doi: 10.1016/S0140-6736(08)61619-0
18. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, De Giglio L, Borriello G, Galgani S, Pozzilli C, Gasperini C. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2012;18(1):64-71.
doi: 10.1177/1352458511417481