

## Siponimod (Mayzent) vid sekundärprogressiv Multipel skleros (MS)

*En preliminär bedömning*

Datum för leverans: 2019-02-15

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

### **Rapport**

#### **Allmänt om substansen**

Siponimod (tidigare benämnd BAF312) är en selektiv agonist på sfingoisin-1-fosfatreceptor (S1PR)-subtyperna 1 och 5, utvecklad av Novartis för sekundärprogressiv multipel skleros (SPMS) [1]. Verkningsmekanismen för siponimod liknar den för det redan godkända läkemedlet fingolimod (Gilenya). Siponimod är dock en ny kemisk substans och behöver, till skillnad från fingolimod, inte bli fosforylerad in vivo [2].

Siponimod binder till S1PR på cirkulerande lymfocyter. På detta sätt fastnar lymfocyter i lymfknutorna och därmed sjunker antalet aktiverade T-celler i blodet och i centrala nervsystemet (CNS) [1]. I en fas I-studie på friska frivilliga normaliserades leukocytplasmakoncentration (lpk) inom en vecka från det att medicineringen avslutades [3]. I fas III-studien AMS04 fann man en signifikant minskning av CD4+ T-celler och B-lymfocyter och en relativ ökning av monocyter och NK-celler [4].

Siponimod går över blod-hjärnbarriären och prekliniska data tyder på att siponimod kan förebygga synaptisk neurodegeneration och stimulera remyelisering i CNS [5].

Siponimod tas oralt en gång per dag. I den pivotala studien EXPAND har man använt dosen 2 mg per dygn (en gång per dag), en dosering som trappas upp under sex dagar från 0,25 mg dagligen [5]. Det är också denna dos och dosering som man nu ansöker om marknadsföringstillstånd för [1]. I studien gjordes en ny upptitrering om deltagarna gjorde uppehåll i siponimodmedicineringen under längre tid än fyra dagar [5].

#### **Förväntat godkännande**

I början av oktober 2018 blev Novartis ansökningar för godkännande av nytt läkemedel och marknadsföringstillstånd för siponimod vid SPMS accepterade av de europeiska och amerikanska läkemedelsmyndigheterna EMA och FDA [1]. Man beräknar att beslut fattas av EU under senare delen av 2019 och under våren av FDA [6].

#### **Kliniskt behov och patientpopulation**

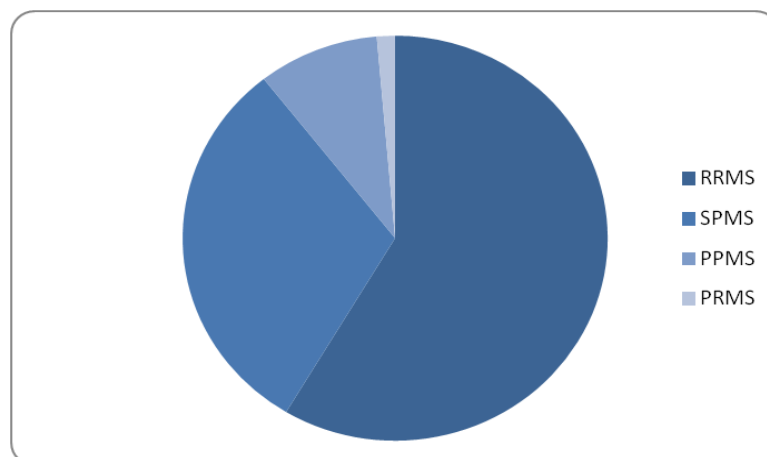
MS är den vanligaste orsaken till neurologisk funktionsnedsättning på grund av sjukdom hos unga vuxna [7]. Totalt uppskattas det finnas cirka 17 500 patienter med MS-diagnos i Sverige

[7, 8] även om epidemiologisk forskning antyder att siffran kan vara högre [7]. Runt 1 000 personer insjuknar i MS varje år i Sverige. MS kan drabba människor i alla åldrar, men det är ovanligt att insjukna innan 15 års ålder eller efter 60 års ålder. Sjukdomen är vanligare hos kvinnor än män (fördelning 2:1) [7].

MS delas vanligen in i följande typer [7, 8]:

- skovvis MS (relapsing-remitting, RRMS), med återkommande skov som patienterna återhämtar sig efter
- sekundärprogressiv MS (SPMS) hos patienter med tidigare skovvis förlöpande sjukdom som får successiv försämring utan identifierbara skov
- primärprogressiv MS (PPMS) där sjukdomen redan från början leder till successiv försämring utan identifierbara skov
- progressiv skovvis MS (progressive relapsing MS; PRMS), med skovvis förlöpande sjukdom där patienten inte återhämtar sig mellan skoven.

Man har tidigare estimerat att cirka hälften av patienterna med RRMS går över till SPMS inom 15–20 år [5]. Om detta stämmer idag med moderna behandlingar är dock oklart. Enligt en publikation från 2016 med data från det svenska MS-registret hade runt 60 procent av MS-patienterna RRMS, 30 procent SPMS, 9 procent PPMS och drygt 1 procent PRMS (Figur 1) [8].



**Figur 1.** Andelen personer med olika typer av MS. Figur efter data i Westerlind et al från 2016, baserad på data från svenska MS-registret [8].

Patientpopulationen med SPMS torde röra sig om cirka 5 000 patienter. Det är dock oklart hur stor andel av dessa som skulle kunna vara aktuella för behandling. Ungefär 25 procent är till exempel utanför åldersgrupperna (18–60 år) som studerats [5, 7]. Det finns begränsat med godkända läkemedel på denna indikation [9].

### Förskrivarkategori

Läkemedlet bör förskrivas av specialister i neurologi med inriktning på MS.

### Rekommenderad behandling idag

Som sjukdomsmodifierande behandling vid SPMS med pålagrade skov har IFN beta-1a subkutant visats ge 48 procent relativ riskreduktion (och en absolut effekt på 15 procentenheter) avseende handikapputveckling jämfört med placebo. Denna behandling

rekommenderas i de nationella riktlinjerna [15]. Vid obehandlad progressiv MS utan inflammatorisk aktivitet är behandling med sjukdomsmodifierande behandling klassat som icke-göra i de nationella riktlinjerna [15]. Anti-CD 20-behandling med rituximab (Mabthera) används även ”off label” vid SPMS med skov eller med inflammatorisk aktivitet påvisad i form av kontrastladdande lesioner på MR [10]. Detta användande baseras främst på en subgruppsanalys av en fas III-studie på patienter med primärprogressiv MS [11].

### **Klinisk effekt**

Funktionsbedömning vid MS sker vanligen med den tiogradiga EDSS-skalan (Extended Disability Status Scale), där 10 betecknar död, 9,5 totalt hjälpbehov och 0 normalt nervstatus och inget hjälpbehov. Denna skala är väl validerad och används i såväl studier som i klinisk praxis för att uttrycka funktionsnivå vid MS [12]. För att bli inkluderad i EXPAND-studien krävdes EDSS 3,0–6,5 [5]. Vid EDSS 3,0 finns moderat funktionsnedsättning inom ett område eller lätt funktionsnedsättning inom minst två områden. Vid EDSS 6,0 är funktionsnedsättningen mer uttalad och personen behöver ett till två levande stöd för att kunna gå. Försökspersonerna skulle också ha sekundärprogressiv MS enligt de så kallade McDonald kriterierna [13] och ha progredierat under de senaste två åren [5]. Övriga inklusions- och ett urval av exklusionskriterier återfinnes i tabell 1. Två tredjedelar av patienterna randomiserades till behandling och en tredjedel till placebo.

De flesta patienterna låg i övre delen av det stipulerade EDSS-spannet. Mer än hälften hade EDSS 6,0–6,5 och medelvärdet vid studiestart i EDSS var 5,4 med en median på 6,0. Det primära utfallet var konfirmerad funktionsnedsättning, så kallad (Confirmed Disability Progression, CDP), med 1,0 i EDSS-förändring för patienter med EDSS 3,0–5,0 vid studiestart och med 0,5 i EDSS-förändring för de med 5,5–6,5 vid studiestart. En sådan försämring uppnåddes hos 32 procent i kontrollgruppen hos 26 procent i siponimodgruppen, en signifikant skillnad [5]. Riskreduktionen var 21 procent ( $p=0,013$ ). En av de sekundära centrala utfallsvariablerna, förändring i T2 lesioner, visade ett signifikant positivt resultat medan den andra, försämrade gångsträcka inte visade någon skillnad (se tabell 1). Inte heller en subgruppsanalys på patienter med EDSS $\leq$ 5,5 vid studiestart visade någon skillnad. Bortfallet i studien låg runt 20 procent och var jämförbart mellan grupperna [5].

### **Kliniska observanda**

I EXPAND förekom allvarliga biverkningar hos 18 procent av deltagarna i siponimodgruppen och hos 15 procent i kontrollgruppen [5]. Avbrott på grund av allvarliga biverkningar var 36 av 1099 (3%) behandlade med siponimod och 13 av 546 (2%) i placebogruppen. De biverkningar som var vanligare i siponimodgruppen var: lymfopeni, förhöjda transaminaser, makulaödem, hypertension, reaktiviering av varicella zoster, kramper samt bradyarytmier och bradykardi vid behandlingsstart [5].

Mest säkerhetsdata finns från den dosblindade fas II-studien BOLD EXTENSION som inkluderade studiedeltagare från BOLD, en studie av siponimods effekt på RRMS [2]. I BOLD EXTENSION inkluderades 184 personer (av de 252 som fullföljt BOLD-studien) varav 159 (86,4%) slutförde den 24 månader långa studien. De doser som studerades var förutom 2 mg som använts i EXPAND och är den dos som registreras, 0,25 mg, 0,5 mg, 1,25 mg och 10 mg. Man fann ingen skillnad i biverkningsfrekvens mellan grupperna. Nio patienter rapporterade allvarliga biverkningar men ingen allvarlig biverkan förekom hos mer än en person. Denna studie visade även bättre svar avseende årlig återfallsfrekvens och gadoliniumladdande T1-lesioner i de tre högsta dosgrupperna [2]. I fas II-studien av siponimods effekt vid RRMS, BOLD (n=297, varav 188 personer i säkerhetspopulationen

som följdes i sex månader), rapporterades allvarliga biverkningar hos 15 av 188, samtliga i siponimodgrupperna. Den allvarliga biverkning som förekom hos fler än en person var AV-block II som förekom hos en person i 10 mg-gruppen (2%) och hos tre personer i 2 mg-gruppen (6%) [2].

Det finns ett fall beskrivet av en man med SPMS som deltog i EXPAND och utvecklade optikusneurit med bestående synförlust på ena ögat under studien [14]. Det finns även en fallrapport om en annan man som deltog i EXPAND i fem månader (oklart varför han avbröt deltagandet). Han gick sedan in i en öppen siponimodstudie. Tre timmar efter första siponimoddosen utvecklade han ett snabbt förmaksflimmer som inte kunde brytas farmakologiskt utan krävde elkonvertering [15].

Studier av hjärtrepolariseringseffekten av siponimod i friska frivilliga (n=270) påvisade inte QT-förändringar [16]. I en fas-I studie på friska frivilliga fann man dock att i siponimod 10 mg sänktes den dagliga maximala hjärtfrekvensen signifikant om inte siponimod dositrerades [17]. Dostitrering användes därför i EXPAND och är en del av doseringsinstruktionerna [5].

I en farmakokinetisk studie på siponimods kinetik efter en engångsdos jämfördes friska frivilliga (n=8) och personer med allvarlig njursvikt (n=8) [18]. Man fann en ökning av exponering hos de med njursvikt dock inte av den grad som bedömdes vara kliniskt betydelsefull [18]. Inte heller leversvikt visade i en parallellgruppsstudie av engångsdos siponimod leda till kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiska variabler även om viss skillnad i metaboliter konstaterades [19].

Siponimod interagerar inte med p-piller [20] men är en inducerare av CYP2C9 och CYP3A4 vilket kan vara relevant ur interaktionssynpunkt med andra typer av läkemedel [21]. Eftersom siponimod metaboliseras främst av CYP2C9 behövs sannolikt dosjustering göras hos personer med genetisk CYP2C polymorfism [22].

### **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

Fas II-studier har genomförts med siponimod vid dermatomyositis (NCT02029274, NCT01148810) och polymyositis (NCT01801917, NCT01148810) och pågår för stroke (NCT03338998) [23].

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

Det finns observationella studier på med anti-CD 20-behandling vid SPMS med rituximab [24, 25]. Amilorid, fluoxetin, riluzol och placebo studeras avseende effekt på hjärnparenkympåverkan vid SPMS [26]. Ett antal olika studier pågår med andra behandlingsstrategier, bland annat ibudilast, alpha liponsyra och simvastatin [27]. För PPMS har ocrelizumab visats ha effekt i en fas III-studie där 12-veckors progression var 32,9 procent med ocrelizumab och 39,3 procent med placebo [28]. På Clinicaltrials.gov finns förutom nämnda exempel fas II/III-studier vid SPMS registrerade med vaccin med TCR-peptid (NeuroVax™) (NCT02057159), intratekal behandling med det biologiska läkemedlet SCM-010 (NCT03696485), intravenös behandling med den biologiska substansen MIS416 (NCT02228213), domperidon (NCT02308137) och masitinib (NCT01450488) [23].

### **Pris**

Priset är i nuläget okänt. Läkemedlet förväntas bli receptförskrivet och därmed föremål för förmånsförhandling med TLV. Gilenya (fingolimod) som har indikation för RRMS, kostar

15 838,91/28 dagar (oktober 2018). Läkemedelskostnaden för rituximab på rekvisition ligger runt 19 000 kr per år, beräknad på listpriset för paralleldistribuerad MabThera. Faktisk rekvisitionskostnad kan variera regionalt och ligga lägre efter upphandling.

## **Kostnadmässiga och andra konsekvenser för vården**

### **a) *Kostnad***

I dagsläget saknas läkemedel med indikation för SPMS även om immunmodulerande behandling används i viss utsträckning vid SPMS med inflammatorisk aktivitet. Siponimod får därmed en indikation där det idag saknas godkända läkemedel. Rituximab används i viss utsträckning [24]. Hur siponimod står sig mot rituximab som saknar indikationen men är en behandling som vården har stor erfarenhet av kommer behöva sättas i relation till effekt, kostnad och patientsäkerhet.

### **b) *Riktlinjer/rutiner***

Skulle siponimod bli godkänt för behandling av SPMS kommer riktlinjer och vårdprogram sannolikt behöva revideras till viss del. Denna revidering torde dock inte vara av någon mer omfattande art.

### **c) *Diagnostik***

Diagnostiken bedöms inte påverkas av om denna behandling införs. Man rekommenderar redan idag regelbunden MR-undersökning. Däremot kan tätare kontroller av patienter med SPMS kunna bli aktuellt för att följa upp biverkningar.

### **d) *Nivåstrukturering***

Denna behandling kommer rimligen skötas av MS-team på samma sätt som all MS-sjukdomsmodifierande behandling.

### **e) *Utbildningsbehov***

Ett visst utbildningsbehov av MS-inriktade läkare torde bli aktuellt men inget som har någon större påverkan.

## **Uppföljningsmöjligheter**

### **a) *Register***

Det nationella kvalitetsregistret för Multipel Skleros ger utmärkta möjligheter till uppföljning av användning, effekt och säkerhet [29]. Täckningsgraden är god [29]. Läkemedelsanvändningen kan även följas genom gängse statistik och Socialstyrelsens läkemedelsregister.

### **b) *Uppföljningsparametrar***

Subtyp av MS, det vill säga att patienterna har SPMS och EDSS-grad (dessa uppgifter kan hämtas i MS-registret [29]).

## **Andra marknader**

Ansökan är parallellt inlämnad till EMA och FDA och substansen finns inte ännu godkänd på andra marknader [1].

## **Troliga framtida försäljningsargument**

Det som framhålls i pressmeddelanden är att oralt siponimod (BAF312) är den första behandling som kan fördröja handikapputvecklingen hos SPMS patienter. Man lär också framhålla att siponimod minskar risken för klinisk försämring och hjärnvolyminskning (mätt med MR) [30].

**Författare**

Docent Mia von Euler

Specialist i neurologi och klinisk farmakologi

Ordförande i expertrådet för neurologiska sjukdomar SLL

Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset

**Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Inga uppgivna jävsförhållanden.

**Tabell 1.**

	EXPAND [5]
Studietyp	Dubbelblind, multicenter, fas III, 2:1 randomiserad, utfallsdriven, ITT-analyserad
Antal patienter	1651 (1105 siponimod, 546 placebo)
Inklusionskriterier	18–60 år SPMS diagnos EDSS: 3,0–6,5 vid screening Tidigare RRMS* Dokumenterad försämring inom 2 år Inget skov inom 3 mån.
Exklusionskriterier, i urval	Aktiv påtaglig immunologisk, kardiell eller pulmonell co-morbiditet Pågående makulaödem Okontrollerad diabetes CYP2C9*3/*3-genotyp Negativ IgG varicella zoster-antikroppar Graviditet eller amning Fertila kvinnor som inte använde högeffektiva preventivmedel
Jämförelsearmar inkl dos	Siponimod 2 mg x 1 po Placebo
Uppföljningstid	Upp till 3 år
Primär utfallsvariabel	Tid till 3 månaders säkerställd handikappsprogress#
Sekundär utfallsvariabel, centrala	Tid till $\geq 20\%$ försämring i 25-foot walk test Förändring i T2 lesioner från baslinjen Försämring för de med EDSS $\leq 5,5$
Bortfall	2092 screenade varav 1652 randomiserade av dessa fick 5 ej studieläkemedlet och 1 ej informerat samtycke. Siponimod: 197/1099 (18%) Placebo: 122/546 (22%)
Resultat primär utfallsvariabel	Siponimod: 288/1096 (26%) Placebo: 173/545 (32%) hazard ratio [HR]=0,79 (95% KI 0,65–0,95), riskreduktion 21%; p=0,013
Resultat sekundära utfallsvariabler, centrala	Tid till $\geq 20\%$ försämring i 25-foot walk test: HR 0,94 (95%KI 0,80–1,10) Förändring i T2 lesioner från baslinjen: $-695 \cdot 3 \text{ mm}^3$ (95%KI $-877,3$ till $-513,3$ ), p<0,001
Allvarliga biverkningar	Siponimod: 197/1099 (18%) Placebo: 83/546 (15%)

\* RRMS enligt McDonaldkriterierna [13].

# Säkerställd handikappsprogress: Ökning av EDSS med 1,0 poäng om EDSS:3,0–5,0 eller med 0,5 vid EDSS 5,5–6,5 mellan två besök med minst tre månaders mellanrum

## Referenser

1. Novartis Announces FDA and EMA Filing Acceptance of Siponimod for Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS). 2018; [https://www.drugs.com/nda/siponimod\\_181008.html](https://www.drugs.com/nda/siponimod_181008.html). Accessed November, 1, 2018.
2. 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 neurology*. 2016;73(9):1089-1098.
3. Wallstrom E GP, Nuesslein-Hildesheim B, Zecri FJ, Cooke NG, Bruns C, et al. . BAF312, a Selective S1P1/S1P5 Receptor Modulator, Effectively Reduces Absolute Lymphocyte Counts in Human Volunteers and Demonstrates the Relevance of S1P1 in Mediating a Transient Heart Rate Reduction. 62nd-AAN-2010 2010; abstr. P05.052. . AAN; 2010.
4. Mao-Draayer Y WQ, Wang Q, Dowling c, Lundy S, Wallstrom E, et al. . Basic Immunological Profile Changes of SPMS Patients Treated with BAF312. AAN; 2017.
5. 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 (London, England)*. 2018;391(10127):1263-1273.
6. Writer RS. Novartis Announces FDA And EMA Filing Acceptance Of Siponimod. *RTTNews* 2018; <https://www.nasdaq.com/article/novartis-announces-fda-and-ema-filing-acceptance-of-siponimod-20181008-00025>. Accessed November, 1, 2018.
7. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer. Vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom – Stöd för styrning och ledning . 2016 <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20392/2016-12-1.pdf>. Accessed Oktober, 31, 1, 2018.
8. Westerlind H, Stawiarz L, Fink K, Hillert J, Manouchehrinia A. A significant decrease in diagnosis of primary progressive multiple sclerosis: A cohort study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016;22(8):1071-1079.
9. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av multipel skleros (MS) – behandlingsrekommendation. [https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Lakemedelsbehandling\\_av\\_multipel\\_skleros\\_MS\\_behandlingsrekommendation\\_webb.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Lakemedelsbehandling_av_multipel_skleros_MS_behandlingsrekommendation_webb.pdf). Accessed October, 31, 2018.
10. Läkemedel. UPPDATERADE BEHANDLINGSRIKTLINJER 2018-04-22. 2018; <http://www.mssallskapet.se/lakemedel/>. Accessed November, 14, 2018.
11. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Annals of neurology*. 2009;66(4):460-471.
12. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology*. 2014;14:58.
13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*. 2011;69(2):292-302.



14. Hussain R, O'Leary S, Pacheco FM, et al. Acute relapse after initiation of Siponimod in a patient with secondary progressive MS. *Journal of neurology*. 2016;263(3):606-610.
15. Machado C LM, Freitas E, Santos AF, Pinho J, Cerqueira J. Siponimod and atrial fibrillation. *Sinapse* 2017;17(1):170 abstr. POOO12. - [abstract].
16. Shakeri-Nejad K, Aslanis V, Veldandi UK, et al. Effects of Therapeutic and Supratherapeutic Doses of Siponimod (BAF312) on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects. *Clinical therapeutics*. 2015;37(11):2489-2505.e2482.
17. Legangneux E GA, Wallstrom E, Johns D. BAF312 Dose-Titration Scheme Significantly Attenuates Initial Heart Rate Reducing Effects in Healthy Subjects. . 63rd-AAN-2011 2011; Honolulu, Hawaii.
18. Gardin A, Dodman A, Kalluri S, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of siponimod (BAF312) in subjects with severe renal impairment: A single-dose, open-label, parallel-group study. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2017;55(1):54-65.
19. Shakeri-Nejad K, Aslanis V, Veldandi UK, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of siponimod (BAF312) in subjects with different levels of hepatic impairment: a single-dose, open-label, parallel-group study. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2017;55(1):41-53.
20. Biswal S, Veldandi UK, Derne C, Golla G, Muhsen N, Legangneux E. Effect of oral siponimod (BAF312) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a monophasic oral contraceptive in healthy female subjects. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2014;52(11):996-1004.
21. Biswal S, Polus F, Pal P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of siponimod (BAF312) and propranolol in healthy subjects. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2015;53(10):855-865.
22. Jin Y, Borell H, Gardin A, Ufer M, Huth F, Camenisch G. In vitro studies and in silico predictions of fluconazole and CYP2C9 genetic polymorphism impact on siponimod metabolism and pharmacokinetics. *European journal of clinical pharmacology*. 2018;74(4):455-464.
23. Clinicaltrials.gov. 2018; <https://clinicaltrials.gov/>. Accessed November, 1, 2018.
24. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 2016;87(20):2074-2081.
25. Rommer PS, Patejdl R, Winkelmann A, Benecke R, Zettl UK. Rituximab for secondary progressive multiple sclerosis: a case series. *CNS drugs*. 2011;25(7):607-613.
26. Connick P, De Angelis F, Parker RA, et al. Multiple Sclerosis-Secondary Progressive Multi-Arm Randomisation Trial (MS-SMART): a multiarm phase IIb randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial comparing the efficacy of three neuroprotective drugs in secondary progressive multiple sclerosis. *BMJ open*. 2018;8(8):e021944.
27. Ciotti JR, Cross AH. Disease-Modifying Treatment in Progressive Multiple Sclerosis. *Current treatment options in neurology*. 2018;20(5):12.

28. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2017;376(3):209-220.
29. Neuroregister S. Multipel Skleros. <http://www.neuroreg.se/sv.html/multipel-skleros>. Accessed November, 13, 2018.
30. Phase III data in The Lancet show Novartis siponimod significantly improves outcomes in patients with secondary progressive MS. 2018; <https://www.novartis.com/news/media-releases/phase-iii-data-lancet-show-novartis-siponimod-significantly-improves-outcomes-patients-secondary-progressive-ms>. Accessed November, 13, 2018.