

Dlouhodobá data léčby roztroušené sklerózy ocrelizumabem – jeho účinnost, bezpečnost a zkušenosti z klinické praxe

MUDr. Mgr. Matouš Rous, MUDr. Zuzana Rous, Ph.D.

Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc

V patogenezi roztroušené sklerózy (RS) se uplatňují jak T lymfocyty, tak i B lymfocyty. Ocrelizumab je monoklonální protilátka zaměřená právě na B lymfocyty. Je indikován pro léčbu relabující remitentní RS (RRRS) i pro léčbu primárně progresivní RS (PPRS). Zatímco pro léčbu RRRS je několik možností imunomodulační terapie, u PPRS ještě donedávna neexistovala možnost ovlivnit její průběh imunomodulační léčbou. Ocrelizumab je v současné době v České republice jediným registrovaným léčivým přípravkem pro léčbu PPRS. Obecně je pacienti dobře tolerován s minimem nežádoucích účinků.

Klíčová slova: ocrelizumab, primárně progresivní roztroušená skleróza, relabující remitentní roztroušená skleróza, B lymfocyty.

Long-term data of multiple sclerosis treatment with ocrelizumab – efficacy, safety and clinical experience

Both T lymphocytes and B lymphocytes are involved in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS). Ocrelizumab is a monoclonal antibody that targets B lymphocytes. It is indicated for the treatment of relapsing remitting MS (RRMS) as well as for the treatment of primary progressive MS (PPMS). While there are several possibilities for immunomodulatory therapy for the treatment of RRMS, until recently, there was no possibility of influencing the course of PPMS by immunomodulatory treatment. Ocrelizumab is currently the only registered DMD therapy for the treatment of PPRS in the Czech Republic. In general, it is well tolerated with minimal adverse events.

Key words: ocrelizumab, primary progressive multiple sclerosis, relaps remitting multiple sclerosis, B lymphocytes.

Úvod

Ocrelizumab je humanizovaná protilátka anti-CD20. Molekula CD20 je transmembránový protein s ne zcela jasnou funkcí. Molekula CD20 je exprimovaná na povrchu B lymfocytů, ale ne na kmenových buňkách, v menší míře je exprimovaná i na T lymfocytech. Přesná role B lymfocytů u RS není dosud známá. Předpokládá se, že B lymfocyty mohou hrát roli v patogenezi prostřednictvím prezentace antigenů, sekrecí cytokinů nebo produkce protilátek (Li et al., 2015). Léčba ocrelizumabem vede k depleci cirkulujících zralých i nezralých B lymfocytů (Mulero, Midaglia et Montalban,

2018). Deplece B buněk je dosaženo několika mechanismy, a to protilátkově zprostředkovanou fagocytózou, cytotoxicitou a indukci apoptózy (Hauser et al., 2017).

Ocrelizumab je lékem 2. linie pro léčbu relabující remitentní roztroušené sklerózy (RRRS). Dle platných úhradových kritérií je hrazen u pacientů s RRRS se známky nepříznivé prognózy onemocnění při selhání léčby první linie. Další podmínka úhrady této terapie je daná hodnotou Expanded Disability Status Scale (EDSS), která nesmí přesáhnout hodnotu 5,5. EDSS je škála určující postižení nervového systému na základě hodnocení

jednotlivých funkčních systémů. Léčba musí být ukončena, pokud pacient neodpovídá na léčbu, tj. při dvou těžkých relapsech za rok nebo trvalé progresi EDSS. Zároveň je ocrelizumab v současné době jediným registrovaným lékem v České republice pro léčbu primárně progresivní roztroušené sklerózy (PPRS). Dle platných úhradových kritérií je hrazen u pacientů s časnou PPRS, s ohledem na délku trvání onemocnění, stupeň disability a zobrazovacími metodami prokázanou zánětlivou aktivitu. Léčba není hrazená při ztrátě schopnosti chůze, tedy při hodnotě EDSS nad 6,5 (www.sukl.cz).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Mgr. Matouš Rous, mrous@email.cz

Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(6): 477–480

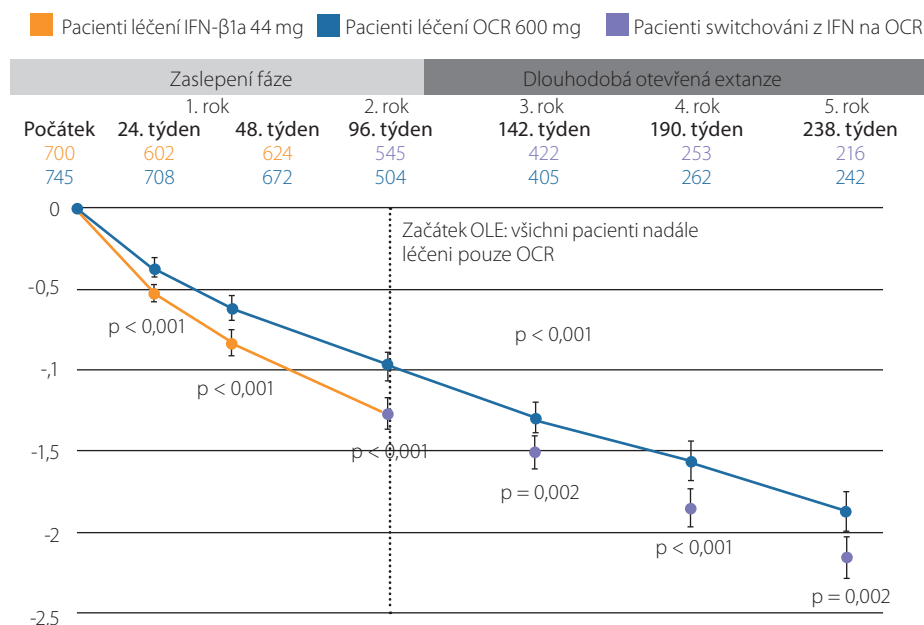
Článek přijat redakcí: 7. 7. 2021

Článek přijat k publikaci: 15. 9. 2021

Obr. 1. OPERA I a II: účinek na míru ztráty objemu mozku (Arnold et al., 2018)

Celkový vývoj¹

Od počátku až po extenze studií, souhrnná data



Kromě ocrelizumabu jsou v souvislosti s léčbou RS zkoumány další monoklonální protilátky anti-CD20. Jedná se o chimérickou protilátku rituximab a plně humánní protilátku ofamatumab (Štourač, 2018). Obě léčiva jsou registrována zatím v jiných indikacích.

Dlouhodobá data léčby ocrelizumabem

Před registrací ocrelizumabu proběhly studie zabývající se jeho účinností i bezpečností u obou forem RS, tj. u RRRS i PPRS.

U RR RS byla ve studii fáze II zkoumána účinnost ocrelizumabu v dávce 600 mg a 2000 mg v porovnání s placebem (studie byla registrovaná na ClinicalTrials.gov pod číslem NCT00676715) (Kappos et al., 2011). U pacientů léčených ocrelizumabem došlo k výrazné redukci gadolinium (Gd) enhancujících T1 lézí v porovnání s placebem, a to o 89 % u pacientů léčených dávkou 600 mg a o 96 % u pacientů léčených dávkou 2000 mg. ARR (roční míra výskytu relapsů) byla snížena o 80 % u pacientů léčených 600 mg a o 73 % u pacientů léčených 2000 mg v porovnání s placebem (Mulero, Midaglia et Montalban, 2018). Následovala fáze III, ve které proběhly dvě stejně designované, randomizované, dvojitě zaslepené studie OPERA I a OPERA II. Ve fázi III byla porovnávaná účinnost terapie

ocrelizumabem v dávce 600 mg podávané jedenkrát za 24 týdnů intravenózně proti vysokodávkovanému interferonu beta 1a podávanému třikrát týdně subkutánně. Studie potvrdily vyšší účinnost ocrelizumabu v porovnání s interferonem beta 1a. V porovnání s interferonem beta 1a došlo ke snížení ARR o 47 % u pacientů léčených ocrelizumabem. Dále došlo ke snížení progresse disability o 40 % (za 12 a 24 týdnů). V neposlední řadě ocrelizumab dle studií příznivě ovlivňuje i magnetickorezonanční parametry. Došlo ke snížení Gd – enhancujících T1 lézí (OPERA I o 94 % a OPERA II o 95 %), snížení počtu nových nebo zvětšujících se T2 lézí (OPERA I o 77 % a OPERA II o 83 %) (Turner et al., 2019; Hauser et al., 2018). Následovala extenze studie v trvání 5 let, ve které byli všichni pacienti léčení ocrelizumabem. Pacienti, kteří byli ve fázi III v léčbě ocrelizumabem, na této léčbě zůstali a pacienti léčení interferonem byli převedeni na léčbu ocrelizumabem. Extenze studie trvala 5 let. Do této fáze studie vstoupilo celkem 1 325 pacientů (702 léčených v předchozích fázích ocrelizumabem a 623 léčených v předchozích fázích interferonem beta 1a). Fázi extenze studie dokončilo celkem 1 174 pacientů. Ve skupině pacientů, kteří byli předtím léčení interferonem, došlo k poklesu ARR při léčbě ocrelizumabem o 52 %, a to během 2. a 3.

roku léčby, a následně míra relapsů během 4.–5. roku studie zůstala stejná. U pacientů léčených ocrelizumabem od počátku zařazení do studie fáze III zůstala ARR stejná. Byla potvrzena i účinnost léčby na magnetickorezonanční parametry z předchozích studií, včetně příznivého vlivu ocrelizumabu na zpomalení progresse atrofie mozku (obr. 1). U pacientů, kteří byli léčení ocrelizumabem kontinuálně, byla zaznamenána mírnější mozková atrofie v porovnání s pacienty, kteří byli léčení interferony. Nejčastějšími nežádoucími účinky ve studiích byly IRR (infusion-related reactions), infekce močových cest a infekce dýchacích cest (Hauser et al., 2020) (obr. 2). IRR je reakce související s aplikací infuze objevující se do 24 hod. od podání infuze. Může se jednat o různé projevy jako např. pruritus, erytém, bolesti hrdla, bolesti hlavy, závratě, nevolnost, dyspnoe, hypotenze, febrilie atd.

U PPRS před registrací proběhla studie ORATORIO zabývající se účinností a bezpečností ocrelizumabu. Jednalo se o studii fáze III, randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou. Do studie bylo celkem randomizováno 732 pacientů, z toho 488 bylo zařazeno do větve s účinnou látkou a 244 do větve s placebem, léčba byla u obou větví podávána jedenkrát za 24 týdnů. Procento pacientů s potvrzenou progresí disability po 12 týdnech bylo u pacientů léčených ocrelizumabem nižší v porovnání s placebem (32,9 % vs. 39,3 %), po 24 týdnech byl rozdíl obdobný (29,6 % u pacientů léčených ocrelizumabem vs. 35,7 % u placeba). U pacientů byl prokázán i příznivý vliv léčby ocrelizumabem na dosah chůze. Po 120 týdnech došlo ke zhoršení v testu „timed 25-foot walk test“ (pacient je instruován, aby ušel 25 stop co nejrychleji ale bezpečně) u 38,9 % pacientů léčených ocrelizumabem a u 55,1 % pacientů léčených placebem. Byl prokázán i příznivý efekt ocrelizumabu na magnetickorezonanční parametry. U pacientů léčených účinnou látkou došlo ke snížení objemu T2 vážených lézí o 3,4 %, zatímco u placeba došlo naopak ke zvýšení o 7,4 % (Montalban et al., 2017).

Data o bezpečnosti a účinnosti léčby byla shromažďována ve studiích, ale jsou sbírána i nadále. Na výroční konferenci AAN (The American Academy of Neurology), pořádané 17.–22. 4. 2021, byla prezentována nejnovější

Obr. 2. Souhrnná dlouhodobá bezpečnostní data (Hauser et al., 2018)

Událost	OPERA (pooled) kontrolované období léčby		ORATORIO kontrolované období léčby		P II/P III OLE populace	Celá populace pacientů exponovaných OCR
	IFN β-1a četnost na 100 PR (95 % CI)	OCR četnost na 100 PR (95 % CI)	Placebo četnost na 100 PR (95 % CI)	OCR četnost na 100 PR (95 % CI)	02/2018 četnost na 100 PR (95 % CI)	02/2018 četnost na 100 PR (95 % CI)
Jakýkoli nežádoucí účinek	296 (287–305)	290 (281–299)	259 (247–271)	252 (244–260)	219 (216–222)	242 (239–245)
Nežádoucí účinek vedoucí k ukončení studijní léčby	3,93 (2,96–5,12)	2,35 (1,63–3,28)	1,10 (0,47–2,16)	1,25 (0,76–1,92)	1,21 (0,99–1,45)	1,06 (0,88–1,27)
Infekce a infestace						
Infekce močových cest	67,8 (63,5–72,2)	84,5 (79,9–89,4)	72,5 (66,5–79,0)	70,8 (66,8–75,0)	71,5 (69,8–73,2)	74,5 (72,9–76,1)
Zánět nosohltanu	9,7 (8,1–11,4)	11,6 (9,9–13,5)	17,8 (14,9–21,2)	15,1 (13,2–17,1)	13,0 (12,3–13,7)	12,6 (12,0–13,3)
Infekce horních cest dýchacích	8,3 (6,9–9,9)	13,0 (11,2–15,0)	17,7 (14,8–21,0)	12,8 (11,1–14,6)	11,2 (10,5–11,9)	12,7 (12,0–13,4)
Bronchitida	9,4 (7,8–11,1)	13,3 (11,5–15,3)	2,8 (1,8–4,4)	5,2 (4,2–6,5)	9,6 (9,0–10,3)	9,8 (9,2–10,4)
Chřipka	2,2 (1,5–3,1)	3,5 (2,6–4,6)	2,9 (1,8–4,4)	2,6 (1,9–3,5)	3,2 (2,9–3,6)	3,1 (2,8–3,5)
	3,3 (2,4–4,4)	3,1 (2,3–4,2)	3,4 (2,2–5,1)	4,6 (3,6–5,7)	3,1 (2,7–3,4)	3,4 (3,0–3,7)
Poranění, otravy a procedurální komplikace						
Reakce spojené s infuzí	17,1 (15,0–19,4)	45,9 (42,4–49,5)	36,3 (32,1–41,0)	43,5 (40,3–46,8)	30,2 (29,1–31,3)	37,0 (35,9–38,2)
	7,9 (6,5–9,5)	34,9 (31,9–38,1)	20,3 (17,2–23,0)	31,0 (28,3–33,9)	20,1 (19,2–21,1)	26,5 (25,6–27,5)
Poruchy nervového systému						
Bolest hlavy	34,8 (31,8–38,0)	31,6 (28,8–34,7)	22,4 (19,1–26,1)	22,6 (20,3–25,1)	20,1 (19,2–21,0)	24,0 (23,1–25,0)
	12,4 (10,6–14,4)	9,5 (8,0–11,3)	6,7 (5,0–8,9)	6,3 (5,1–7,6)	5,0 (4,5–5,4)	7,0 (6,5–7,6)
Poruchy muskuloskeletální a pojivových tkání						
Bolest zad	25,0 (22,5–27,8)	24,3 (21,8–27,0)	31,7 (27,7–36,0)	22,8 (20,5–25,3)	19,0 (18,1–19,9)	20,4 (19,6–21,3)
Bolest kloubů	3,1 (2,2–4,1)	4,1 (3,1–5,3)	7,4 (5,6–9,7)	4,8 (3,8–6,0)	3,4 (3,0–3,7)	3,6 (3,3–4,0)
Bolest končetin	3,9 (3,0–5,1)	3,5 (2,6–4,6)	4,3 (2,9–6,0)	3,0 (2,2–4,0)	2,7 (2,4–3,0)	2,9 (2,6–3,2)
	2,9 (2,1–4,0)	3,7 (2,7–4,8)	4,7 (3,2–6,5)	2,4 (1,7–3,2)	2,2 (1,9–2,5)	2,5 (2,2–2,8)
Obecné potíže a podmínky v místě podání						
Únava	51,3 (47,6–55,2)	17,3 (15,2–19,5)	15,6 (12,9–18,8)	12,7 (11,0–14,6)	10,5 (9,9–11,2)	13,0 (12,3–13,7)
	5,7 (4,5–7,1)	5,4 (4,3–6,7)	4,4 (3,0–6,2)	1,9 (1,3–2,7)	2,9 (2,6–3,3)	3,8 (3,5–4,2)
Psychiatrické poruchy						
Deprese	14,2 (12,3–16,3)	14,4 (12,5–16,5)	11,8 (9,4–14,6)	7,7 (6,4–9,2)	7,6 (7,1–8,2)	8,5 (7,9–9,0)
	4,2 (3,2–5,4)	4,9 (3,8–6,2)	5,1 (3,6–7,0)	2,4 (1,7–3,3)	2,6 (2,2–2,9)	2,6 (2,3–3,0)
Malignity	0,14 (0,02–0,52)	0,28 (0,08–0,71)	0,27 (0,03–0,99)	0,93 (0,52–1,54)	0,51 (0,38–0,68)	0,45 (0,33–0,60)
Závažné nežádoucí účinky						
Závažné infekce	6,29 (5,05–7,75)	5,39 (4,26–6,72)	12,07 (9,68–14,87)	10,15 (8,65–11,83)	7,65 (7,10–8,23)	7,26 (6,73–7,75)
Počet potvrzených závažných oportunních infekcí	1,79 (1,16–2,64)	0,83 (0,43–1,45)	3,02 (1,89–4,57)	2,74 (1,99–3,68)	2,14 (1,85–2,45)	2,00 (1,74–2,28)
	0	0	0	0	2	2
Úmrtí	0,14 (0,02–0,52)	0,07 (0–0,38)	0,41 (0,08–1,20)	0,25 (0,07–0,64)	0,18 (0,11–0,29)	0,16 (0,09–0,25)

ší data týkající se bezpečnosti. K lednu 2021 bylo celosvětově ocrelizumabem léčeno přes 200 000 pacientů. K lednu 2021 bylo nasbíráno celkem 18 218 pacientoroků expozice ocrelizumabu (1 pacientorok představuje 1 pacienta užívajícího přípravek po dobu 1 roku). Četnost závažných infekcí byla dle dostupných dat 2,01 na 100 pacientoroků ($n=367$). Obecně se u pacientů s RS tato četnost pohybuje na hodnotě 1,88 případů na 100 pacientoroků. Ve 14 případech bylo z důvodu závažné infekce nutno léčbu ukončit. Dále dle dostupných dat nebyl zjištěn zvýšený výskyt malignit v porovnání s běžnou populací. Z běžné klinické praxe bylo hlášeno celkem 10 případů PML (progresivní multifokální leukoencefalopatie). Z toho ale 9 případů mělo předtím jinou

terapii (8 pacientů bylo léčených natalizumabem a 1 fingolimodem) a 1 případ u pacientky s lymfopenií (Hauser et al., 2021).

Dle platného SPC (souhrn údajů o léčivém přípravku, www.sukl.cz) jsou kontraindikace léčby ocrelizumabem následující: hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, současná aktivní infekce, závažný imunokompromitovaný stav, známé aktivní maligní onemocnění. Zvýšenou pozornost je nutné věnovat u pacientů po prodělané hepatitidě B.

Klinické zkušenosti s léčbou ocrelizumabem

Ke konci června 2021 bylo v našem Centru pro léčbu a diagnostiku demyelinizačních

onemocnění léčených ocrelizumabem 96 pacientů. Z toho 61 % s RR RS a 39 % s PP RS. U 2/3 pacientů s RRRS se jedná o eskalaci z první linie pro neúčinnost, u necelé 1/3 pacientů se jedná o bezpečnostní switch terapie v rámci 2. linie a u 3 pacientů byla léčba ocrelizumabem první volbou bez předchozí imunomodulační terapie. U těchto 3 pacientů byla léčba nasazena z důvodů vysoké aktivity nemoci v úvodu, všichni prodělali v úvodu nemoci středně těžké až těžké relapsy RS a magnetickorezonanční parametry potvrzovaly také vysokou aktivitu nemoci. Průměrné EDSS u pacientů s PPRS je 4,5 (rozmezí od 1,0 do 6,5) a v průměru nedošlo k nárůstu EDSS od zahájení terapie. U RRRS je průměrné EDSS 4,0 (rozmezí od 1,0 do 6,0) a v průměru zůstává

stejně, ARR je u našich pacientů v souladu s výsledky studií.

Před zahájením léčby je u pacientů nutné doplnit vyšetření v rámci bezpečnostního screeningu zahrnující kompletní odběry včetně odběrů hladin imunoglobulinů, odběry na přítomnost hepatitidy A, B, C (riziko hlavně reakce hepatitidy B), dále odběry na přítomnost infekce protilátek proti dalším virovým infekcím (zejména HSV, VZV, CMV a EBV) a vyšetření moči. Dále doplnit základní onkologický screening včetně rentgenu srdce a plic, ultrazvuku břicha, testu na okultní krvácení, kožního vyšetření, u žen dále i gynekologické vyšetření včetně odběrů na přítomnost lidského papilomaviru (HPV) a u mužů odběr hladiny prostatického specifického antigenu (PSA). Před samotnou aplikací léčivého přípravku je pacientovi podána premedikace v rámci prevence alergických reakcí, zejména IRR (infuzion-related reaction). Standardně se 30 minut před aplikací podává antihistaminikum perorálně (p.o.), paracetamol p.o. a nitrožilní infuze s methylprednisolonem 125 mg. Dosud jsme zaznamenali výskyt dvou závažnějších IRR. U prvního případu se jednalo

o dyspnoe, hypotenzi a celotělový exantém při aplikaci první infuze ocrelizumabu. U pacienta byla infuze přerušena, byla podána symptomatická terapie a do dalšího dne byl monitorován na lůžku jednotky intenzivní péče. U pacienta došlo k normalizaci tlaku krve, odeznění respiračních potíží i kožních projevů do dalšího dne, bez nutnosti další medikace. V léčbě ocrelizumabem nebylo pokračováno a u pacienta byl zvolen následně jiný způsob léčby. U druhého případu se při podání první infuze ocrelizumabu projevil celotělový exantém s pruritem, subjektivně pacient udával pocit otekého jazyka s dechovou tísní, dle monitorace byly všechny parametry u pacienta v normě. Aplikace ocrelizumabu byla přerušena, byla podána symptomatická léčba a následně se v aplikaci pokračovalo při snížení rychlosti infuze. Při dalších aplikacích byl již pacient zcela bez potíží a v léčbě pokračuje. U pacientů léčených ocrelizumabem na našem pracovišti nebyly dosud zaznamenány závažné infekce ani výskyt malignity v souvislosti s léčbou.

Téměř 80 % pacientů léčených v našem centru ocrelizumabem pracuje, a to více

než 50 % na plný úvazek, zbytek pacientů je v plném invalidním nebo starobním důchodu. Pacienti jsou s léčbou ocrelizumabem spokojeni, co se týče tolerance, minimálních nežádoucích účinků i frekvence podání terapie.

Závěr

Relativně nedávno byl ve výzkumech zjištěn fakt, že kromě T lymfocytů sehrávají důležitou roli v patogeneze RS i B lymfocyty, ačkoliv jejich role není zcela známá. Následně terapie zaměřená proti B lymfocytům přinesla v posledních letech nové možnosti léčby RS. Jednou z možností této terapie je i léčba ocrelizumabem, která má dle dosavadních zkušeností příznivý benefit i přijatelný bezpečnostní profil jak při léčbě RRRS, tak i PPRS. Lékařům přinesla po mnoha letech možnost nasadit imunomodulační léčbu pacientům s PPRS a ovlivnit tak průběh jejich formy RS, a tím jim zkvalitnit život. Při posuzování vhodnosti imunomodulační terapie je vždy nutné individuálně vyhodnotit benefit a riziko pro daného pacienta.

LITERATURA

1. Arnold DL, Kappos L, Hauser SL, Montalban X, Traboulsee A, Wolinsky JS, Manfrini M, Levesque V, Villoslada P, Belachew S, Model F, Hubeaux S, Bar-Or A. Long-term reduction in brain MRI disease activity and atrophy after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. ECTRIMS Online Library. Arnold D. 10/10/18; 228432; P588.
2. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingenschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2017 Jan 19; 376(3): 221–234.
3. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Hughes R, Koendgen H, McNamara J, Pradhan A, Wormser D, Wolinsky JS. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. ECTRIMS Online Library. Hauser S. 10/12/18; 229069; P1229.
4. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Brochet B, Naismith RT, Traboulsee A, Wolinsky JS, Belachew S, Koendgen

- H, V, Manfrini M, Model F, Hubeaux S, Mehta L, Montalban X. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPE-RA studies open-label extension. Neurology. 2020 Sep 29; 95(13): e1854–e1867. doi: 10.1212/WNL.0000000000010376. Epub 2020 Jul 20.
5. Hauser SL et al. (2021). Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: Updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. AAN. Prezentace P1 5.203.
6. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, Yin M, Leppert D, Glanzman R, Tinbergen J, Hauser SL. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2011; 378(9805): 1779–87. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8. Epub 2011 Oct 31. PMID: 22047971.
7. Li R, Rezk A, Miyazaki Y, Hilgenberg E, Touil H, Shen P, Moore CS, Michel L, Althekair F, Rajasekharan S, Gommerman JL, Prat A, Fillatreau S, Bar-Or A. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. Sci

- Transl Med. 2015; 7(310): 310ra166. doi: 10.1126/scitranslmed.aab4176.PMID: 26491076.
8. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017; 376(3): 209–220.
9. Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. Ther Adv Neurol Disord. 2018; 11: 1756286418773025.
10. Turner B, Cree BAC, Kappos L, Montalban X, Papeix C, Wolinsky JS, Buffels R, Fiore D, Garren H, Han J, Hauser SL. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. J Neurol. 2019 May; 266(5): 1182–1193.
11. Štourač P. Anti CD 20 terapie u roztroušené sklerózy. Neurol. praxi 2018; 19(1): 49–52.
12. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222682&tab=prices>.