

# Ocrelizumab – dlouhodobé údaje o účinnosti a bezpečnosti v reálné klinické praxi u pacientů s relaps remitentní roztroušenou sklerózou

**MUDr. Martin Elišák, Ph.D.**

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Ocrelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti CD20 pozitivním lymfocytům, která je exprimována zejména, byť ne výhradně, na B lymfocytech. Navázání ocrelizumabu vede k rychlé a účinné depleci těchto buněk. Svoji vysokou účinnost u pacientů s relaps remitentní roztroušenou sklerózou prokázal v klinických studiích OPERA publikovaných v roce 2017, na základě kterých byl v roce 2018 schválen v České republice jako eskalační léčba. Současné trendy doporučující časné zahájení vysoce účinné léčby, zejména pacientů s nepříznivou prognózou, zohledňují nová indikační omezení z roku 2022, umožňující u těchto pacientů zahájení léčby roztroušené sklerózy ocrelizumabem. Byť má ocrelizumab příznivý bezpečnostní profil a je většinou velmi dobře tolerován, je vzhledem k jeho trvalému imunosupresivnímu účinku nutné kromě sledování účinnosti také aktivní sledování a vyhodnocování rizik infekčních komplikací, managementu vakcinace, sledování pacientů stran možných malignit a pečlivé vyhodnocování poměru benefit/risk v delším časovém intervalu v reálné klinické praxi. Cílem článku je seznámit čtenáře s posledními publikovanými pracemi v kontextu reálných zkušeností pacientů léčených ocrelizumabem v našem MS centru.

**Klíčová slova:** ocrelizumab, relaps remitentní, roztroušená skleróza.

## Ocrelizumab – long-term efficacy and safety in real-world clinical practice in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

Ocrelizumab is a humanized monoclonal antibody against CD20+ lymphocytes, which is expressed mainly, although not exclusively, on B lymphocytes. The binding of ocrelizumab leads to rapid and efficient depletion of these cells. It has demonstrated its high efficacy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the OPERA clinical trials published in 2017, which led to its approval in the Czech Republic as an escalation therapy in 2018. Current trends recommending early initiation of highly effective treatment, especially in patients with an unfavorable prognosis, reflect new indication restrictions from 2022, allowing for the initiation of multiple sclerosis treatment with ocrelizumab in these patients. Although ocrelizumab has a favorable safety profile and is generally well-tolerated, given its sustained immunosuppressive effect, active monitoring and risk assessment of infectious complications, vaccination management, monitoring of patients for potential malignancies, and careful evaluation of the benefit/risk ratio over longer time intervals and in real-world clinical practice are required in addition to monitoring efficacy. The aim of this article is to familiarize the reader with recently published work in the context of the real-world experience of patients treated with ocrelizumab at our MS center.

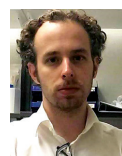
**Key words:** ocrelizumab, relapse remitting, multiple sclerosis.

## Úvod

Molekula CD20 je vyjádřena v průběhu diferenciaci B lymfocytů již na nezralých sta-

dích a její exprese se v průběhu vyzrávání zvyšuje a dosahuje nejvyšší denzity na úrovni zralého plně imunokompetentního B lymfo-

cytu. Nevyskytuje se na kmenových buňkách krvetvorby, části plazmablastů a na plazmatických buňkách. V menší míře (kolem 5 %) je ex-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Martin Elišák, Ph.D., martin.elisak@gmail.com  
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(3):233-237  
Článek přijat redakcí: 22. 3. 2022  
Článek přijat k publikaci: 3. 5. 2022

primována také na cirkulujících T lymfocytech, což vysvětluje tranzientní pokles CD4 a CD8 pozitivních lymfocytů za 3–6 měsíců po zahájení léčby depletořmi CD20 lymfocytů (Graves et al., 2014). Cílový epitop navázání ocrelizumabu je obdobný rituximabu (velká extracelulární smyčka molekuly CD20), ale odlišný od ofatumumabu. Na rozdíl od obou vykazuje ocrelizumab vyšší úroveň protilátkami zprostředkované buněčné cytotoxicity (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity) než komplementem prostředkované cytotoxicity (Complement-Dependent Cytotoxicity), což snižuje riziko infuzní reakce (Gelfand et al., 2017). Po aplikaci ocrelizumabu byl pozorován rychlý nástup efektu na počet B lymfocytů, s jejich téměř úplnou deplecí v periferní krvi do 4. dne (Genovese et al., 2008). Po aplikaci ocrelizumabu může docházet k rychlému účinku v potlačení MR aktivity do čtyř týdnů a klinické aktivity onemocnění do osmi týdnů po ukončeném cyklu (Barkhof et al., 2019).

## Účinnost

### Potvrzení ocrelizumabu jako vysoce účinné terapie (HET – High Efficacy Treatment)

Důkazy o účinnosti ocrelizumabu u pacientů s relaps remitentní roztroušenou sklerózou (RR RS) přinesly studie OPERA I a OPERA II, kde byla srovnávána účinnost ocrelizumabu s interferonem  $\beta$ . Zařazení byli pacienti ve věku 18–55 let, EDSS 0–5,5, aktivita onemocnění potvrzená dvěma relapsy za poslední dva roky nebo jedním v posledním roce, MR konzistentní s diagnózou RS. Vyloučení byli pacienti s trváním nemoci nad 10 let, jejichž EDSS bylo po této době 2 a méně. Výsledky prokázaly statisticky významné snížení počtu relapsů i snížení výskytu subklinické MR aktivity u pacientů léčených ocrelizumabem oproti pacientům léčeným interferonem  $\beta$  – u pacientů léčených ocrelizumabem došlo v 96. týdnu ke snížení ročního počtu relapsů o 47 % ve srovnání s pacienty léčenými interferonem a ke zpomalení progresu postižení o 33 %. U pacientů léčených ocrelizumabem bylo rovněž zaznamenáno nejméně 94% snížení počtu nových gadolinium sytících lézí na MR ve srovnání s pacienty léčenými interferonem (Hauser et al., 2017). V roce 2021

publikovaná 7,5letá data v rámci otevřené fáze studií OPERA prokázala pokračující účinnost ocrelizumabu. Na začátku této otevřené fáze studie pacienti, kteří dostávali ocrelizumab v zaslepené části, pokračovali v terapii ocrelizumabem a pacienti ze skupiny léčené interferonem  $\beta$  byli převedeni na ocrelizumab. Roční výskyt relapsů byl u pacientů se zahájenou léčbou ocrelizumabem 0,03; alespoň 48 týdnů potvrzenou progresi disability mělo 17,9 % a riziko nutnosti pomůcky při chůzi trvajících nejméně rok bylo 6,6 % (Giovannoni et al., 2021).

### Pacienti léčení v MS centru FN Motol

Analyzováno bylo 55 pacientů nasazených na terapii ocrelizumabem mezi 8/2018–12/2019, doba sledování je do 2/2022. Medián věku při nasazení byl 36,5 roku (rozmezí 19–55 let), medián EDSS při nasazení 2 (1–6). Indikacemi k nasazení ocrelizumabu byla eskalace z léků první linie pro ataku ( $n = 17$ ), pro MR aktivitu ( $n = 3$ ), laterální switch z jiných HET pro ataku ( $n = 13$ ), laterální switch pro MR aktivitu ( $n = 5$ ), switch z natalizumabu pro JCV pozitivitu s rizikem progresivní multifokální leukoencefalopatie ( $n = 14$ ) a nežádoucí účinky předchozí DMT ( $n = 4$ ). Pacienti byli hodnoceni nejdříve po druhém cyklu ocrelizumabu (medián od nasazení ocrelizumabu 32,5 s rozmezím 28–42 měsíců). NEDA 3 (No evidence of disease activity) při provedení rebase-line MR přetrvávala při posledním hodnocení u 37 pacientů. Subklinická aktivita byla detekována u osmi, progresu onemocnění se vyskytla u šesti pacientů a ataka u čtyř pacientů. V léčbě ocrelizumabem pokračuje 51 pacientů. U pacientů se subklinickou MR aktivitou nedošlo k naplnění podmínek pro změnu HET. U pacientů s atakou se v jednom případě jednalo o lehkou, ve zbylých třech případech si změnu léčby nepřáli pacienti. Dva pacienti byli převedeni na siponimod, léčba ocrelizumabem byla přerušena u dvou pacientů.

### Načasování léčby ocrelizumabem

Časně nasazení HET (mezi kterou jsou kromě ocrelizumabu řazeny rituximab, mitoxantron, alemtuzumab, natalizumab a některými autory i cladribine, a se zřejmě s o něco nižší

účinností i dimethylfumarát a fingolimod) u pacientů s aktivní RR RS se zdá být jedním z rozhodujících faktorů prognózy pacientů – její nasazení v prvních dvou letech od diagnózy je spojeno s nižším rizikem rozvoje postižení po 6 až 10 letech (He et al., 2020) i s nižší aktivitou nemoci ve dvou letech od nasazení (Simonsen et al., 2021). Obdobné informace přináší také u ocrelizumabu již výše zmíněné výsledky otevřené fáze studií OPERA, sledující vývoj onemocnění po 7,5 letech sledování. Ve všech sledovaných parametrech měli příznivější nálezy pacienti léčení v rámci zaslepené fáze studie od počátku (tedy první dva roky) ocrelizumabem než pacienti, u kterých došlo v rámci otevřené fáze studie po dvou letech ke změně léčby z interferonu na ocrelizumab – roční výskyt relapsů byl 0,03 vs. 0,043; alespoň 48 týdnů potvrzenou progresi disability mělo 17,9 % vs. 21,5 % a riziko nutnosti pomůcky při chůzi trvajících nejméně rok bylo 6,6 % vs. 9,5 % (Giovannoni et al., 2021).

Tato sledování zohledňují nejnovější indikační omezení úhrady ocrelizumabu Státního úřadu pro kontrolu léčiv platná od roku 2022, umožňující nasazení ocrelizumabu jako prvního léku u pacientů s RR RS při průkazu aktivní formy choroby, definovanou jako jeden dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce nebo dva dokumentované a léčené relapsy v předchozích dvou letech a zároveň s významným nálezem na MR, definovaným jako přítomnost T1 Gd+ léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze. Nadále přetrvává i možnost nasazení ocrelizumabu jako eskalační léčby při selhání léků první linie (definována výskytem středně těžké nebo těžké ataky navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie – interferonu, galitrameracetátu nebo teriflunomidu). Další možností je přechod na léčbu ocrelizumabem u pacientů již léčených DMT s vyšší účinností („laterální switch“) a to z důvodu neefektivit či výskytu nežádoucích účinků na dosavadním DMT.

V post hoc analýze studií OPERA zahrnující jak pacienty bez léčby (73 %), tak dříve léčené pacienty, bylo dosažení NEDA po dvou letech u 49,5 % naivních, resp. 42,8 % pacientů s anamnézou předchozí léčby DMT (Turner et al., 2019). Ve studii CASTING porovnávanou účinnost ocrelizumabu u pacientů s anamnézou aktivity na léčbě jiným DMT

dosáhlo po 24 měsících NEDA 74,8 % pacientů. Dosažení NEDA byla nejvyšší u pacientů zařazených pouze na základě aktivity MR (80,6 %), oproti pacientům zařazeným pro relaps (75,1 %) nebo pro relaps s MR aktivitou (70,5 %). NEDA napříč podskupinami byla nejvyšší u pacientů s výchozím skóre EDSS < 2,5 (77,2 %). NEDA byla vyšší častěji u pacientů užívajících jedno předchozí DMT (77,6 %) oproti dvěma předchozími DMT (70,3 %) (Vermersch et al., 2022). Specifickými situacemi je switch po selhání DMT s rizikem rebound fenomenu po jejím vysazení (hl. natalizumab, fingolimod). V rámci prvních šesti měsíců po přechodu z fingolimodu na ocrelizumab (n = 196) se jedna více ataka objevila u 9 % (Van Kesteren et al., 2021). Po přechodu z natalizumabu na ocrelizumab (n = 42) byla u 12 % pacientů po prvních třech měsících pozorována reaktivace onemocnění; po šesti měsících od zahájení podávání ocrelizumabu nebyly zaznamenány žádné další relapsy a EDSS zůstalo stabilní u 90 % pacientů (Mancinelli et al., 2021).

## Bezpečnost

V současné době máme k dispozici data po sedmi letech léčby ocrelizumabem. Nejucelenější informace poskytuje analýza 5680 pacientů vycházející z 11 klinických studií, včetně otevřeného prodloužení. Dle této práce nedošlo k významnější změně příznivého bezpečnostního profilu ocrelizumabu (Hauser et al., 2021). Léčbu přerušilo z důvodu nežádoucích účinků během období až 7 let 3,19 % pacientů (n = 181). Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k ukončení léčby v populaci všech pacientů léčených ocrelizumabem, byly malignity (n = 40, povinné přerušování léčby), infuzní reakce (n = 33), které se většinou vyskytly při první infuzi, a infekce (n = 27, většinou nezávažné) (Hauser et al., 2021).

## Infuzní reakce

Infuzní reakce je soubor příznaků, které se objeví do 24 hodin od infuze. Mezi nejčastější popisované patří pruritus, kopřivka, erytém, teploty, bolest hlavy, dyspnoe, faryngální a laryngální edém (Hauser et al., 2017). Předpokládaným hlavním spouštěčem je komplementem zprostředkovaná cyto-

toxita, která je u ocrelizumabu v porovnání s rituximabem i ofatumumabem nižší. U pacientů s RS léčených ocrelizumabem je výskyt popisovaný ve 25,9 %, ale maximálně 2,4 % jsou hodnocena jako závažné. Výskyt infuzní reakce byl nejvyšší při první infuzi a s dalšími dávkami klesal (Mayer et al., 2019). Infuzní reakce byla důvodem k přerušení léčby u 33 z 5680 léčených pacientů (Hauser et al., 2021). Výsledky studií zkoumajících kratší infuzní protokol rovněž ukazují, že zkrácení doby trvání infuze nezvyšuje výskyt, průběh ani závažnost infuzních reakcí (Hartung et al., 2020).

V naší skupině pacientů se nevyskytla závažná infuzní reakce, ani infuzní reakce, která by vedla k přerušení léčby ocrelizumabem.

## Imunogenicitá

Ocrelizumab jako humanizovaná protilátka má menší imunogenicitu oproti rituximabu (Harding et al., 2010). Tvorba protilátek proti ocrelizumabu je minimální (pod 1,4 %; detekovány u celkem 24 pacientů) (Hauser et al., 2021) a chybí tedy jasná data pro vyhodnocení jejich klinických důsledků pro účinnost a bezpečnost. Údaje více než 2 700 pacientů s revmatoidní artritidou ze čtyř klinických studií nenaznačují žádnou zjevnou souvislost mezi pozitivitou těchto protilátek a odpovídajícím počtem CD19 nebo mírou aktivity onemocnění (Emery et al., 2014). Vyšetřování těchto protilátek se tedy v rutinní klinické praxi neprovádí.

## Infekce

Byť se celkový počet infekcí pacientů léčených ocrelizumabem nezvyšuje, byl popsán častější výskyt nekomplikovaných infekcí horních dýchacích a močových cest. Ani výskyt závažných infekcí (2,1 na 100 pacientů za rok) nebyl vyšší oproti očekávané incidenci u pacientů s roztroušenou sklerózou. Na infekční onemocnění zemřeli celkem 4 pacienti léčení ocrelizumabem. Ze závažných infekcí byly nejčastější močové (0,30 na 100 pacientů za rok), pneumonie (0,30 na 100 pacientů za rok), a cellulitis (0,14 na 100 pacientů za rok). Bylo pozorováno šest případů závažné herpetické infekce, ale při takto nízkém výskytu zatím nelze prokázat kauzální souvislost. Pozorováno bylo devět případů progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), z čehož osm bylo

vyhodnoceno jako „přenesených“ při předchozí léčbě fingolimodem či natalizumabem (Hauser et al., 2021). U jednoho pacienta ve věku 78 let s mírnou lymfopenií nejasné příčiny došlo k rozvoji PML po dvou letech monoterapie ocrelizumabem (Patel et al., 2021). Žádné jiné oportunní infekce nebyly u pacientů léčených ocrelizumabem zaznamenány (Hauser et al., 2021). V roce 2011 byla sice zastavena studie s ocrelizumabem jako přídatnou léčbou k metotrexátu u revmatoidní aritidy kvůli mírně vyššímu výskytu oportunních infekcí, které se objevily u starších pacientů z jihovýchodní Asie; v těchto studiích však byly navíc použity dávky ocrelizumabu, které byly vyšší než dávky schválené pro RS (Emery et al., 2014).

Byla pozorována souvislost mezi sníženými hladinami IgG (IgG < 5,65 g/l) a zvýšenou mírou závažných infekcí. Mezi 2092 pacienty kontinuálně léčenými ocrelizumabem až 7 let se u 15 (0,7 %) pacientů vyskytla závažná infekce při sníženém IgG. Typ, závažnost, trvání a výsledek byly v souladu se závažnými infekcemi u ostatních pacientů. Všechny příhody odezněly a všichni pacienti pokračovali v léčbě (Hauser et al., 2021).

V naší skupině pacientů se vyskytla jedna závažná infekce – covid 19 s těžkým průběhem s nutností extrakorporální membránové oxygenace. U dvou pacientů byla preventivně léčba přerušena pro lymfopenii nižší než  $0,500 \times 10^9/l$ . Hypogamaglobulinemii vedoucí k přerušení léčby jsme nepozorovali.

## Malignity

Za sledované období až 7 let byla incidence všech malignit v populaci pacientů léčených ocrelizumabem 0,46 na 100 osob za rok. Vypočtené standardizované poměry incidence nenaznačují žádné signifikantní překročení incidence všech malignit v populaci pacientů léčených ocrelizumabem se všemi rizikovými expozicemi ve srovnání s obecnou populací s RS. Roční incidence všech zhoubných nádorů fluktuují a nenaznačují kauzální nebo časově závislý/kumulativní efekt expozice v závislosti na dávce. Na malignitu zemřeli celkem čtyři pacienti (Hauser et al., 2021). Byť předchozí sledování naznačovala disproporčně vyšší výskyt karcinomu prsu, recentní práce vyšší riziko



u žen léčených ocrelizumabem ve srovnání s typickou populací RS (Dánský registr pacientů s RS) nevykazuje a vykazuje pouze statisticky nevýznamné překročení ve srovnání s obecnou populací (Hauser et al., 2021). Vzhledem k přepokládanému obdobnému mechanismu trvalé imunosuprese vedoucí ke zhoršení protinádorové imunity, která by mohla zvyšovat riziko malignity, lze brát v úvahu fakt, že u rituximabu nebylo po 20 letech a více než 4,8 milionu celkových infuzí prokázáno zvýšené riziko malignity (Greenfield et Hauser, 2018).

Neexistují žádná oficiální doporučení pro zvýšený screening sledování malignit u pacientů léčených ocrelizumabem. Je třeba dodržovat pokyny pro onkologický screening odpovídající věku. Pacienty je třeba upozornit, že byť dosud nebylo prokázáno vyšší riziko malignity, dokud nebudou k dispozici další upřesňující informace s delším sledováním, nelze toto riziko plně vyloučit, byť se zdá nízké.

V naší skupině jsme za sledované období nezaznamenali výskyt malignity.

## Imunizace

Navzdory pozorovanému snížení sérových hladin IgG byla po dobu přibližně dvou let zachována preexistující specifická humorální imunita vůči některým běžným virovým (příušnice, zarděnky, varicella zoster viry) a bakteriálním (*Streptococcus pneumoniae*) antigenům (Hauser et al., 2021). Být je humorální odpověď na neživé vakcíny u pacientů léčených ocrelizumabem oslabená ve srovnání s neléčenými pacienty nebo pacienty léčenými interferonem beta, stále lze očekávat, že bude protektivní (Bar-Or et al., 2020). Dle současných doporučení EAN-ECTRIMS z roku 2021 pacienti, kteří vyžadují očkování, by měli dokončit očkování živými nebo neživými vakcínami nejméně 4, resp. 2 týdny před zahájením léčby ocrelizumabem. U pacientů na léčbě ocrelizumabem je očkování živými vakcínami kontraindikováno do obnovení periferních B lymfocytů. U neživých vakcín

se doporučuje vzhledem ke snížené účinnosti zahájit nejdříve 12 týdnů od poslední aplikace se zachováním nejméně 4 týdnů od očkování k další aplikaci.

## Těhotenství

Ocrelizumab, stejně jako všechny v současnosti dostupné CD20 depletory, jsou izotypu IgG1, které neprocházejí placentou během prvního trimestru, ale mohou projít po 16. týdnu těhotenství a snížit hladinu B buněk ve vyvíjejícím se plodu. Být ve studiích na zvířatech s ocrelizumabem v dávkách podobných těm, které se používají u lidí, nebyla prokázána žádná rizika neplodnosti, teratogenity nebo embryonální toxicity (Greenfield et Hauser, 2018) a velmi omezené zkušenosti u pacientek, které otěhotněly, se zdají být příznivé (Kümpfel et al., 2021), dle SPC je doporučeno ženám ve fertilním věku po dobu, kdy dostávají přípravek Ocrevus a po dobu 12 měsíců po poslední infuzi přípravku Ocrevus, používat antikoncepci. Dle doporučení expertů se ale zdá být bezpečné otěhotnění již jeden až tři měsíce od poslední dávky (Krysko et al., 2021).

V naší skupině pacientů jsme zaznamenali tři těhotenství při léčbě ocrelizumabem. Interval od podání posledního cyklu k poslednímu dni menstruace byl mezi 30–183 dny. U jedné pacientky s intervalem 30 dnů mezi posledním cyklem ocrelizumabu a poslední menses byl porod komplikovaný vzhledem k abnormální srdeční frekvenci plodu s hypoxií, jinak byl u všech pacientek porod v termínu, bez komplikací, bez abnormit v krevním obrazu novorozenců s následným přiměřeným psychomotorickým vývojem.

## Otázky dalšího výzkumu – dávkovací režim, bezpečná délka trvání léčby

### HET, deeskalace

Ocrelizumab má eliminační poločas ~400 hodin (obdobný typické endogenně syntetizované IgG), ale farmakodynamický

efekt trvá mnoho měsíců až let a je výrazně interindividuálně variabilní – návrat CD-19 pozitivních lymfocytů na dolní hranici normy nebo na výchozí hodnotu je průměru 72 (27–175) týdnů. V prodloužené části studie fáze 2 pacientů léčených ocrelizumabem (Kappos et al., 2011) se autoři zaměřili na pacienty, kteří byli po třech, resp. čtyřech cyklech ocrelizumabu 18 měsíců bez léčby. Pomalá repopulace CD19 pozitivních B buněk začala přibližně 6 měsíců po poslední infuzi s mediánem obnovy více než 15 měsíců, ale roční míra relapsů zůstala beze změny a v období bez léčby nebyly zjištěny žádné nové T1 gadolinium enhancing nebo T2 léze. Navíc se objevilo méně nežádoucích příhod a infekcí (Baker et al., 2020). Na druhou stranu před další infuzí ocrelizumabu u části pacientů pozorujeme příznaky „wearing-off fenoménu“, jako je únava a koordinační/motorické problémy, což může být u některých pacientů způsobeno doplněním B buněk; tento jev je dále zkoumán probíhající observační studií.

V současné době probíhají studie efektu vyšší dávky ocrelizumabu jako selektivní imunorekonstrukční terapie s následnou zvažovanou deeskalací na DMT s lepším bezpečnostním profilem a studie srovnávající bezpečnost a účinnost nyní doporučovaného vs. individuálního podáním ocrelizumabu dle repopulace CD19 pozitivních lymfocytů, klinické a/nebo MR aktivity.

Vzhledem k omezením, která jsou dána vzácným výskytem možných nežádoucích účinků a obvykle specifické populaci pacientů ve studiích, při možných nedostatečných hlášeních v postmarketingovém prostředí je zapotřebí více údajů. V současné době probíhají také poregistrační studie bezpečnosti (CONFIDENCE, MANUSCRIPT, VERISMO), které budou sledovat přibližně 9 000 nově léčených pacientů s ocrelizumabem, aby poskytly informace o dlouhodobé bezpečnosti a zejména o potenciálním riziku malignit.

## LITERATURA

1. Baker D, Pryce G, James LK, et al. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk: Benefit balance in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2020;44:102279.
2. Barkhof F, Kappos L, Wolinsky JS, et al. Onset of clinical and

- MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 2019;93(19): e1778–e1786.
3. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. *Neurology*. 2020;95(14):e1999–e2008.

4. Emery P, Rigby W, Tak PP, et al. Safety with ocrelizumab in rheumatoid arthritis: results from the ocrelizumab phase III program. *PloS one*. 2014;9(2):e87379.
5. Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and Other CD20 B-Cell Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. *Neu-*

*rotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2017;14(4):835-841.

6. Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, et al. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(9):2652-2661.
7. Giovannoni G, Kappos L, de Seze J, et al. Long-Term Reduction of Relapse Rate and Confirmed Disability Progression after 7.5 Years of Ocrelizumab Treatment in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis in the OPERA OLE. ECTRIMS 2021.
8. Graves J, Vinayagasundaram U, Mowry EM, et al. Effects of rituximab on lymphocytes in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2014;3(2):244-252.
9. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. *Annals of neurology*. 2018;83(1):13-26.
10. Harding FA, Stickler MM, Razo J, et al. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies: residual immunogenicity resides in the CDR regions. *mAbs*. 2010;2(3):256-265.
11. Hartung H-P, Berger T, Bermel RA, et al. Shorter infusion time of ocrelizumab: Results from the randomized, double-blind ENSEMBLE PLUS substudy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2020;46:102492.
12. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:221-234.
13. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021;97(16):e1546-e1559.
14. He A, Merkel B, Brown JWL, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet neurology*. 2020;19(4):307-316.
15. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2011;378(9805):1779-1787.
16. Krysko KM, Bove R, Dobson R, et al. Treatment of Women with Multiple Sclerosis Planning Pregnancy. *Curr Treat Options Neurol*. 2021;23:11.
17. Kümpfel T, Thiel S, Meinl I, et al. Anti-CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunologic disorders: A cohort study from Germany. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2021;8(1).
18. Mancinelli CR, Scarpazza C, Cordioli C, et al. Switching to ocrelizumab in RRMS patients at risk of PML previously treated with extended interval dosing of natalizumab. *Multiple sclerosis*. 2021;27(5):790-794.
19. Mayer L, Kappos L, Racke MK, et al. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019;30:236-243.
20. Patel A, Sul J, Gordon ML, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient With Progressive Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab Monotherapy. *JAMA Neurology*. 2021;78(6):736-740.
21. Simonsen CS, Flemmen HØ, Broch L, et al. Early High Efficacy Treatment in Multiple Sclerosis Is the Best Predictor of Future Disease Activity Over 1 and 2 Years in a Norwegian Population-Based Registry. *Frontiers in Neurology*. 2021.
22. Turner B, Cree BAC, Kappos L, et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2019;266(5):1182-1193.
23. Van Kesteren, et al. Short Term Relapse Risk after Switching from Fingolimod to Ocrelizumab or Cladribine Abstract Neurology. 2021.
24. Vermersch P, Oreja-Guevara C, Siva A, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with suboptimal response to prior disease-modifying therapies: A primary analysis from the phase 3 b CASTING single-arm, open-label trial. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2022;29(3):790-801.