

Léčba RS šitá na míru: Ocrelizumab mezi průkopníky individualizované expozice?

MUDr. Dominika Šťastná, Ph.D.^{1,2}

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

²Registr ReMuS, ReMuS, nadační fond, Praha

Léčba roztroušené sklerózy postupuje v posledních letech mílovými kroky. Jedním z nejnovějších trendů je individualizace expozice chorobu-modifikujícím lékům. Dostupné důkazy ukazují, že pacienti s vyšší expozicí ocrelizumabu mají nižší riziko potvrzené progresy disability než ti s nižší expozicí. Zároveň se však ukazuje, že u stabilních pacientů může individuálně prodloužený dávkovací interval pomoci snížit riziko nežádoucích účinků a celkovou léčebnou zátěž. Personalizace dávkování se proto jeví jako potenciálně slibná budoucí strategie ke zlepšení dlouhodobých výsledků léčby. Tento přístup však musí být opatrný a je při něm klíčový pečlivý monitoring a pravidelné přehodnocování postupu.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, ocrelizumab, účinnost, bezpečnost, prodloužený dávkovací interval, chorobu-modifikující terapie, expozice, potvrzená progresie nemoci.

Tailored MS care: ocrelizumab among the pioneers of exposure-based treatment?

Multiple sclerosis treatment has advanced rapidly in recent years. One of the emerging trends is the individualisation of exposure to disease-modifying therapies. Available evidence indicates that patients with higher ocrelizumab exposure have a lower risk of confirmed disability progression compared to those with lower exposure. At the same time, it has been observed that in clinically stable patients, individually extended dosing intervals may help reduce the risk of adverse events and overall treatment burden. Personalised dosing thus appears to be a promising strategy for improving long-term outcomes. However, this approach requires careful monitoring and regular reassessment.

Key words: multiple sclerosis, ocrelizumab, efficacy, safety, extended interval dosing, disease-modifying therapy, exposure, confirmed disease progression.

Terapeutické milníky

Jen málokterý obor medicíny se v posledních dekádách rozvíjí tak překotně jako neuroimunologie. Možnosti léčby roztroušené sklerózy (RS) a s nimi i prognóza pacientů se od 90. let minulého století změnily k nepoznání. Klíčovými bylo několik zlomů. Zcela zásadní byl samozřejmě příchod první chorobu-modifikující terapie (disease-modifying treatment – DMT), interferonu beta (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993), v roce 1996. Dalším zlomem byl první zástupce vysoce účinné DMT (high-efficacy DMT – HE-DMT) natalizumab (Polman

et al., 2006), který se do našich končin oficiálně dostal v roce 2008. Ve stejném roce se pak na imunopatologické výsledky RS vedle T-lymfocytů dostaly i B-lymfocyty. Svoji účinnost v této populaci totiž prokázala v klinických pokusech první DMT cílící na molekulu CD20 na povrchu B-lymfocytů – rituximab (Hauser et al., 2008).

První zpráva o účinnosti ocrelizumabu, humanizované monoklonální anti-CD20 protilátky, přišla v roce 2010. V roce 2017 pak analýza dvou klinických studií fáze tři – OPERA I a OPERA II – potvrdila snížení ročního výskytu relapsů (Annualised Relapse Rate – ARR) o 47 %

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Práce byla podpořena grantem MZ ČR-RVO-VFN64165 a výzkumným programem Univerzity Karlovy Cooperatio Neuroscience.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(4)332-336

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.059>

Článek přijat redakcí: 2. 6. 2025

Článek přijat k publikaci: 23. 7. 2025

MUDr. Dominika Šťastná, Ph.D.

dominika.stastna@vfn.cz

a zpomalení progresu postižení o 33 % po 96 týdnech terapie ve srovnání s interferonem beta-1a (Hauser et al., 2017). Následně došlo i na klinickou studii fáze tři potvrzující superiorní efekt ocrelizumabu proti placebo u pacientů s primárně progresivní RS (PPRS) – ORATORIO. Relativní riziko progresu disability po 24 týdnech bylo sníženo u skupiny léčené ocrelizumabem oproti placebo o 29,6 % (Montalban et al., 2017). Ocrelizumab se tak v roce 2018 stal nejen první schválenou léčbou zaměřenou primárně na ovlivnění B-lymfocytů u pacientů s RRRS v České republice (ČR), ale i první hrazenou DMT pro pacienty s PPRS. Další průkopnický moment ocrelizumabu nastal v roce 2022, kdy se ocrelizumab stal první HE-DMT hrazenou v ČR u pacientů s RRRS již po první dokumentované a zaléčené atace, a to v případě přítomnosti negativních MR prognostických markerů (T1 gadolinium enhancující léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze). Na Slovensku jsou však bohužel zatím u terapeuticky naivních pacientů s RRRS úhradová kritéria poměrně restriktivní. Vyžadovány jsou minimálně dvě invaliditu způsobující zaléčené ataky za rok a současná přítomnost MR aktivity (gadolinium enhancující léze a/nebo signifikantní nárůst počtu T2 lézí). Věříme však, že se do budoucna podaří rozšířit dostupnost této terapie pro širší spektrum pacientů v počátku nemoci i u našich sousedů. Právě terapeuticky naivní pacienti totiž mohou z časného nasazení vysoce účinné léčby nejvíce profitovat (Šťastná, Seňavová et al. Horáková, 2024; NIH 2024).

Jaký bude další zlom v terapii RS? Trendem napříč obory je personalizovaná medicína. Bude se týkat i personalizace dávkování a intervalů mezi podáváním DMT? Prodloužený dávkovací interval za účelem zvýšení bezpečnosti terapie se již v praxi aplikuje u natalizumabu (Toorop et al., 2024), dávkování založené na hmotnosti je pak standardem u kladribinu (Giovannoni et al., 2010). Stane se standardem i prodloužení dávkovacího intervalu u ocrelizumabu (Novak et al., 2024)? Nebo se ocrelizumab dokonce stane průkopníkem v řízení léčby s ohledem na sérovou koncentraci a nutnost intenzity terapeutického zásahu v kontextu individuálních rizik?

Léčba šitá na míru

Nejstarší ze zástupců anti-CD20 terapie používaný (v ČR off-label) u RS je rituximab,

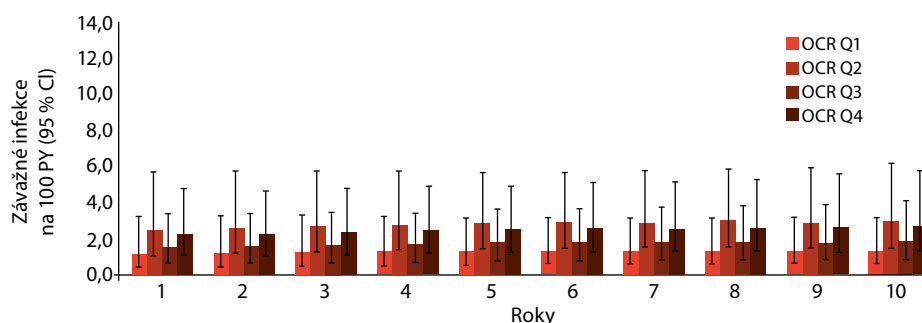
jehož přínosy v této indikaci byly známy již v roce 2008. Původně se však jedná podobně jako u řady dalších DMT o lék využívaný primárně hematologem. Při terapii B buněčných lymfomů je využíván např. v rámci režimu R-CHOP a dávkování je zde primárně řízeno plochou tělesného povrchu. Jako důležitý faktor farmakokinetiky a klinické odpovědi se však ukázalo i pohlaví nebo věk a individualizované dávkování je zde standardem (Morrison, 2021).

První oficiálně schválená monoklonální protilátka proti molekule CD20 v terapii RS, ocrelizumab, je dnes standardně podávána ve fixním dávkování (600 mg intravenózně nebo 920 mg subkutánně každých šest měsíců), tedy bez zohlednění povrchu těla, pohlaví, hmotnosti či jiných proměnných. Rostoucí množství důkazů nicméně naznačuje, že míra expozice tomuto léčivu – tedy koncentrace léčiva v organismu v čase – významně ovlivňuje terapeutickou odpověď. V roce 2023 byla publikována rozsáhlá post-hoc farmakokineticko-farmakodynamická analýza zahrnující data z klinických studií OPERA I, OPERA II a ORATORIO. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 1 707 pacientů s RRRS i PPRS a hodnocenými parametry byla jak souvislost expozice ocrelizumabu s účinností, tak s bezpečností terapie. Analýza sice neprokázala rozdíly v ARR napříč skupinami s různou expozicí ocrelizumabu, potvrdila však, že pacienti s vyšší expozicí (tj. s vyšší hodnotou průměrné sérové koncentrace v prvních 96 týdnech léčby) měli signifikantně nižší riziko potvrzené progresu disability (měřeno jako 24týdenní potvrzená progres – Confirmed Disease Progression – CDP). Konkrétně riziko CDP u pacientů ve čtvrtém kvartilu expozice (nejvyšší průměrné sérové koncentrace) bylo o 26 % nižší než u pacientů v prvním kvartilu (nejnižší průměrné séro-

vé koncentraci ocrelizumabu). Tento příznivý účinek vyšší expozice na zpomalení progresu disability přetrvával i po zohlednění vstupních demografických a klinických charakteristik (věk, pohlaví, výchozí hodnota Expanded Disability Status Score – EDSS, anamnéza relapsů apod.), což naznačuje, že pozorovaný vztah není dán jen vlivem těchto faktorů, ale skutečně souvisí s koncentrací léčiva v těle. Z farmakodynamického pohledu byla vyšší expozice spojena s rychlejší a hlubší deplecí periferních CD19 B-lymfocytů a zároveň u nich byla pozorována delší doba do repopulace v periferní krvi. Snad ještě důležitější než efektivita, je však bezpečnost terapie. Analýza hodnotila výskyt závažných nežádoucích událostí (infekcí, malignit, úmrtí...) a jejich výskyt se mezi jednotlivými kvartily expozice signifikantně nelišil. Poměr přínosu a rizik se tak zdá být u vyšších hladin léčiva příznivý, což je důležitý argument pro případné úvahy o individualizaci dávkování (Hauser et al., 2023).

Naprostou odlišnou otázkou je však bezpečnost dlouhodobá. A tu, s ohledem na expozici ocrelizumabu, hodnotili autoři posterového sdělení prezentovaného na letošním kongresu Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS). V této analýze byli pacienti z klinických studií OPERA I a II rozděleni podle kvartilů průměrné sérové koncentrace ocrelizumabu během prvních 96 týdnů léčby, obdobně jako ve výše uvedené studii. Parametry však byly hodnoceny ve více než desetiletém období. A ani v tomto horizontu nedošlo ve skupině s nejvyšší expozicí ocrelizumabu k signifikantnímu zvýšení výskytu závažných infekcí ve srovnání s pacienty s expozicí nejnižší (rate ratio pro čtvrtý kvartil vs. první kvartil bylo 1,9; 95% CI 0,89–4,37; $p = 0,097$) (Obr. 1). Co se dlouhodobé efektivity týče, pacienti s nejvyšší expozicí

Obr. 1. Výskyt závažných infekcí dle kvartilů expozice ocrelizumabu (Bermel et al., 2025)



PY – pacientorok (Patient-Year; jeden pacient sledovaný po dobu jednoho roku); CI – konfidenční interval (Confidence Interval); OCR – ocrelizumab; Q1-4 – jednotlivé kvartily expozice (Quartils)

(horní kvartil, průměrné koncentrace ocrelizumabu $\geq 22,2 \mu\text{g/ml}$) měli po deseti letech o 40 % nižší riziko CDP ve srovnání s pacienty v nejnižším kvartilu (průměrné koncentrace ocrelizumabu $< 15,4 \mu\text{g/ml}$) (Obr. 2) (Bermel et al., 2025).

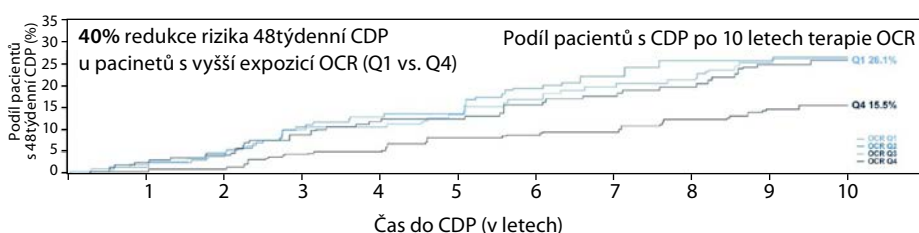
Za zmínku pak jistě stojí studie MUSETTE hodnotící efektivitu a bezpečnost vysoko-dávkovaného intravenózního ocrelizumabu (1 600 mg každých šest měsíců) u pacientů s RRRS, která vyšší efektivitu této fixní dávky ve srovnání se standardní dávkou neprokázala (Roche provides update on Phase III OCREVUS high dose study in people with relapsing multiple sclerosis), a obdobná zatím probíhající studie GAVOTTE (ClinicalTrials.gov ID NCT04548999) u pacientů s PPRS. Uvedené výsledky tak otvírají spíše úvahy stran případné personalizace dávek ocrelizumabu, ať už přímo podle naměřené sérové koncentrace léčiva, nebo s ohledem na tělesnou hmotnost nebo jiné charakteristiky.

Biomarkery jako kompas

Individualizace terapie ocrelizumabem nemusí být založena pouze na odlišném dávkování. V praxi je častěji využívanou a u stabilních pacientů běžně aplikovanou strategií tzv. prodloužený dávkovací interval (Extended Interval Dosing – EID) – typicky s odstupem 6 až 12 měsíců mezi dávkami (Novak et al., 2024). Cílem je především zvýšení bezpečnosti při zachování klinické účinnosti, zejména u pacientů vyššího věku, s komorbiditami, hypogamaglobulinemií nebo s opakovanými infekcemi.

Jedním z vodítek pro takový přístup bývá repopulace CD19+ B-lymfocytů, běžně monitorovaná v klinické praxi. Ta však vykazuje vysokou interindividuální variabilitu a její dynamika nemusí spolehlivě korelovat s relapsy ani progresí disability. Samotné sledování CD19+ lymfocytů se tak nezdá být dostatečně specifické pro rozhodování o dalším načasování dávky (Rodriguez-Mogeda et al., 2023), což podporuje potřebu širšího spektra biomarkerů. Uplatnit by se mohly například sNfL, které jsou citlivým ukazatelem neuroaxonálního poškození a odrážejí subklinickou aktivitu RS. Jejich zvýšené hodnoty mohou upozornit na nedostatečný terapeutický efekt i v době, kdy klinický obraz i MR zůstávají stabilní. Naopak

Obr. 2. Čas do výskytu 48týdenní potvrzené progresy onemocnění dle kvartilů expozice ocrelizumabu (Bermel et al., 2025)



CDP – potvrzená progresy onemocnění (Confirmed Disease Progression); OCR – ocrelizumab; Q1-4 – jednotlivé kvartily expozice (Quartils)

Obr. 3. Doporučený postup individualizovaného podávání antiCD20 terapie dle prof. Mar Tintoré (MS Summit 2025, Barcelona)

Indukční (počáteční) dávka: standardní		
Standardní dávka každých 6 měsíců tak dlouho, dokud není zánětlivá aktivita plně pod kontrolou		
Standardní dávka: každých 6 měsíců - mladší 60 let - EDSS $\leq 5,5$ - normální koncentrace IgG - bez komorbidit - RRRS	EID: do 12 měsíců - starší 60 let - EDSS $> 5,5$ - hypogamaglobulinemie - lymfopenie - bez komorbidit - progresivní RS	Ukončení léčby a monitorace - závažné infekce s hospitalizací - rekurentní infekce
Kdykoliv se objeví zánětlivá aktivita (klinická/MR/vzestup NfL), zvážit standardní dávkování, dokud není opět pod kontrolou.		

nízké nebo klesající hodnoty sNfL během léčby svědčí o efektivním potlačení aktivity nemoci (Sanchez et al., 2025).

Na druhé straně spektra stojí biomarkery potenciálního rizika infekčních komplikací, mezi nimiž bývá tradičně sledována koncentrace imunoglobulinů, především IgG. Retrospektivní francouzská studie porovnávala dvě kohorty pacientů léčených rituximabem nebo ocrelizumabem: jedna ve standardním šestiměsíčním intervalu (Lille), druhá v prodlouženém 12měsíčním intervalu (Marseille). Ve skupině s EID byl pokles IgG pomalejší a zároveň byl pozorován nižší výskyt závažných infekcí, aniž by došlo ke zhoršení účinnosti léčby (Rigollet et al., 2025). Tyto závěry však nejsou zcela v souladu s výsledky rozsáhlé post-hoc analýzy 13 klinických studií, která souvislost mezi koncentracemi IgG a výskytem závažných infekcí nepotvrdila. Naopak jako hlavní rizikové faktory se v této analýze ukázaly být: skóre EDSS $\geq 6,0$ (rate ratio 4,31), snížená koncentrace IgM (1,89), přítomnost dvou a více komorbidit (1,80) a nadváha či obezita (1,46) (Derfuss et al., 2024). Obecně by tak predikce infekčního rizika neměla být založena pouze na hodnotě IgG, ale spíše na komplexním zhodnocení klinického profilu pacienta.

Zajímavým příkladem praktického přístupu k individualizaci dávkování je osobní

úvaha prof. Mar Tintoré. Zvažuje rozlišovat pacienty vhodné ke standardnímu dávkování každých šest měsíců a pacienty, u nichž by přicházelo v úvahu prodloužení dávkovacího intervalu až na 12 měsíců (např. starší pacienti, pacienti s EDSS $> 5,5$, hypogamaglobulinemií, lymfopenií či progresivní formou RS). Zároveň upozorňuje na potřebu návratu ke standardnímu režimu v případě nové klinické nebo MR aktivity či vzestupu sNfL, a naopak zvažuje dočasné přerušení léčby u pacientů se závažnými nebo opakovanými infekcemi (Obr. 3). Tento návrh představuje užitečný klinický rámec, jak uvažovat o individualizaci intervalu u antiCD20 léčby. Je však třeba jej vnímat jako expertní doporučení vycházející z praxe konkrétního centra, nikoliv jako oficiální konsenzus. Jeho aplikace by měla být vždy individuálně zvážena a v budoucnu bude nezbytné jeho validaci podpořit daty jak z klinických studií, tak z reálné klinické praxe.

Závěr

Léčba roztroušené sklerózy postupuje v posledních letech mílovými kroky. Jedním z nejnovějších trendů je individualizace expozice chorobu-modifikujícím lékům. Ocrelizumab se v tomto směru jeví jako jeden z hlavních kandidátů. Dostupné důkazy ukazují, že pacienti s vyšší expozicí ocrelizu-

INZERCE

mabu mají nižší riziko konfirmované progresie disability než ti s nižší expozicí, a to bez zvýšení výskytu závažných nežádoucích účinků. Personalizace dávkování se proto jeví jako potenciálně slibná budoucí cesta ke zlepšení dlouhodobých výsledků léčby. U stabilních pacientů může individuálně prodloužený dávkovací interval pomoci snížit riziko nežádou-

cích účinků a celkovou léčebnou zátěž. Tento přístup však musí být opatrný a je při něm klíčové pečlivé monitorování průběhu léčby (včetně CD19+ lymfocytů, MR a biomarkerů, např. sNfL) a individuální přístup zohledňující další specifické charakteristiky pacienta. Pro další rozvoj těchto zatím off-label strategií budou klíčová nejen data z klinických studií,

ale také data z reálné praxe. V tomto směru hraje zásadní roli i registr ReMuS (Stastna et al., 2023), který umožňuje sledovat efektivitu a bezpečnost různých terapeutických přístupů napříč širokým spektrem pacientů včetně těch s komorbiditami, vyšším věkem či předléčených jinými imunomodulačními či imunosupresivními léky.

LITERATURA

1. Bermel R, Giovannoni G, Ladeira F, et al. Exposure-response analyses of ocrelizumab in patients with relapsing multiple sclerosis in OPERA I and II over 10 years (P100). ACTRIMS [online], 2025. Retrieved from : <https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/neurology/actrims-forum-2025/ACTRIMS-Forum-2025-poster-bermel-exposure-response-analyses-of-ocrelizumab.pdf> [accessed 1 June 2025].
2. Derfuss T, Bermel R, Chien-Ju L, et al. Long-term analysis of infections and associated risk factors in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab: pooled analysis of 13 interventional clinical trials. *Ther Adv Neurol Disord.* 2024;17:1 0.1177/17562864241277736. DOI 10.1177/17562864241277736.
3. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):416-426. DOI 10.1056/NEJMOA0902533/SUPPL_FILE/NEJM_GIOVANNONI_416SA1.PDF.
4. Hause SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;358(7):676-688. DOI 10.1056/NEJMOA0706383.
5. Hause SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221-234. DOI 10.1056/NEJMOA1601277.
6. Hauser SL, Bar-Or A, Weber MS, et al. Association of higher ocrelizumab exposure with reduced disability progression in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023;10(2):e200094. DOI 10.1212/NXI.0000000000200094.
7. Morrison VA. Frontline therapy with R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma: Where have we come (or not come)? A Perspective. *J Geriatr Oncol.* 2021;12(2):320-325. DOI 10.1016/j.jgo.2020.09.015.
8. Národný inštitút pre hodnotu a technológií zdravotníctva, 2024. Liečivo okrelizumab (Ocrevus) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcou formou sklerózy multiplex s neurologickým deficitom do 5,0 EDSS. [online]. 4 October 2024. Available from: https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/CommentAttachment/50070?utm_ [accessed 12 July 2025].
9. Novak F, Bajwa HM, Ostergaard K, et al. Extended interval dosing with ocrelizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2024;30(7): 847-856. DOI 10.1177/13524585241245296.
10. Polman CH, O'Connor, Havrdova E, et al. A randomised, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2006;354(9):899-910. DOI 10.1056/NEJMOA044397/SUPPL_FILE/NEJM_POLMAN_899SA1.PDF.
11. Rigollet C, Freeman SA, Perriguet M, et al. Extended-interval dosing of rituximab/ocrelizumab is associated with a reduced decrease in IgG levels in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2025;22(3):e00554. DOI 10.1016/J.NEUROT.2025.E00554.
12. Roche provides update on Phase III OCREVUS high dose study in people with relapsing multiple sclerosis, [online]. Available from: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2025-04-02b> [accessed 1 June 2025].
13. Rodriguez-Mogeda C, van Lierop ZYGJ, der Pol SMA, et al. Extended interval dosing of ocrelizumab modifies the population of B cells without altering the clinical efficacy in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2023;20(1):1-17. DOI 10.1186/S12974-023-02900-Z/FIGURES/5.
14. Sanchez A, Sheng E, Eagleman S, et al. Real-world clinical utility of a multi-protein, blood-based biomarker assay for disease activity assessments in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal – Experimental, Translational and Clinical.* 2025;11(2). DOI 10.1177/20552173251331030/SUPPL_FILE/SJ-DOCX-1-MSO-10.1177_20552173251331030.DOCX.
15. Štátná D, Seňavová J, Horáková D. B lymphocyte targeted MS therapy: from theory to a decade of ocrelizumab in practice. *Neurol. praxi.* 2024;25(2):124-129. DOI 10.36290/neu.2024.011.
16. Stastna D, Drahota J, Lauer M, et al. The Czech National MS Registry (ReMuS): Data trends in multiple sclerosis patients whose first disease-modifying therapies were initiated from 2013 to 2021. *Biomed Pap Med Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2024;168(3):262-270. DOI 10.5507/BP.2023.015.
17. The ifnb multiple sclerosis study group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993;43(4):655-661. DOI 10.1212/WNL.43.4.655.
18. Toorop, Alyssa A, et al. Prospective trial of natalizumab personalised extended interval dosing by therapeutic drug monitoring in relapsing-remitting multiple sclerosis (NEXT-MS). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2024;95(5):392-400. DOI 10.1136/JNNP-2023-332119.
19. Montalban X, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine.* 2017;376(3):30-31. DOI 10.1056/NEJMOA1606468.