

C.Z.U.:616.8-004

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.07>

OCRELIZUMAB ÎN TRATAMENTUL SCLEROZEI MULTIPLE: REVISTA LITERATURII DE SPECIALITATE

¹Margarita EVERSDIJK,^{1,2}Marina SANGHELI,^{1,2}Vitalie LISNIC,^{1,2}Victoria ȘIMON,^{1,2}Anna BELENCIUC¹Catedra de neurologie nr.1, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Chișinău, Republica Moldova²IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", Chișinău, Republica Moldovae-mail: margarita.eversdijk@gmail.com

Rezumat.

Ocrelizumab, un anticorp monoclonal umanizat care țintește celulele B CD20-pozitive, a avansat semnificativ tratamentul sclerozei multiple (SM). Aprobabil atât pentru scleroza multiplă recurentă-remisivă, cât și pentru scleroza multiplă primară progresivă, Ocrelizumab reprezintă o abordare nouă în terapia SM. Din sfârșitul anului 2023, Republica Moldova a încorporat ocrelizumab în ghidurile sale naționale de tratament, oferind acces la această terapie inovatoare pentru populația sa. Această revistă a literaturii de specialitate oferă o analiză detaliată a mecanismului de acțiune al ocrelizumabului, a eficacității clinice, a profilului de siguranță și a impactului pe termen lung, pe baza datelor din studiile clinice și a experienței de lucru cu acesta. În plus, revizuirea explorează comparația ocrelizumab cu alte terapii de modificare a bolii, rolul său în calitatea vieții pacienților și direcția viitoare a tratamentului SM.

Cuvinte cheie: scleroza multiplă, ocrelizumab, eficacitate, calitatea vieții, terapii de modificare a bolii.

Summary. Ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: a literature review.

Ocrelizumab, a humanized monoclonal antibody that targets CD20-positive B cells, has significantly advanced the treatment of multiple sclerosis (MS). Approved for both relapsing-remitting MS and primary progressive MS, it represents a novel approach in MS therapy. Since the end of 2023, Republic of Moldova has incorporated ocrelizumab into its national treatment guidelines, providing access to this innovative therapy for its population. This review provides a detailed analysis of ocrelizumab's mechanism of action, clinical efficacy, safety profile, and long-term impact based on data from clinical trials and real-world studies. Additionally, the review explores ocrelizumab's comparison with other disease-modifying therapies, its role in patient quality of life, and the future direction of MS treatment.

Keywords: multiple sclerosis, ocrelizumab, efficacy, quality of life, disease-modifying therapies.

Резюме. Окрелизумаб в лечении рассеянного склероза: обзор специализированной литературы.

Окрелизумаб, гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на В-клетки с положительным маркером CD20, значительно продвинуло лечение рассеянного склероза (РС). Одобренный для лечения как рецидивирующе-ремиттирующего РС, так и первично-прогрессирующего РС, он представляет собой новый подход в терапии РС. С конца 2023 года Республика Молдова включила окрелизумаб в национальные рекомендации по лечению, предоставив населению доступ к этой инновационной терапии. Этот обзор предоставляет подробный анализ механизма действия окрелизумаба, его клинической эффективности, профиля безопасности и долгосрочного воздействия на основе данных клинических испытаний и исследований в реальных условиях. Кроме того, в обзоре рассматривается сравнение окрелизумаба с другими модифицирующими течение заболевания терапиями, его роль в улучшении качества жизни пациентов и будущее направление лечения РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, окрелизумаб, эффективность, качество жизни, модифицирующие течение заболевания терапии.

Introducere.

Scleroza multiplă (SM) este o tulburare autoimună cronică care afectează sistemul nervos central ducând la demielinizare, leziuni axonale și neurodegenerare [1]. SM se manifestă în diferite forme, SM recurentă-remisivă (SMRR) fiind cea

mai frecventă, în timp ce SM primară progresivă (SMPP) reprezintă aproximativ 10% din cazuri [2]. Din punct de vedere istoric, terapiile de modificare a bolii (TMB) s-au concentrat pe reducerea ratelor de recidivă și întârzierea progresiei dizabilității, vizând în primul rând componentele inflamatorii ale SMRR.

Cu toate acestea, opţiunile pentru tratarea SMPP au fost limitate până la introducerea ocrelizumab-ului [3]. Ocrelizumab este primul TMB aprobat atât pentru SMRR, cât şi pentru SMPP, remodelând abordarea terapeutică în SM.

Scopul studiului a fost de a cerceta eficacitatea şi siguranţa ocrelizumab-ului în tratamentul SM, precum şi de a analiza mecanismele sale de acţiune şi impactul asupra progresiei bolii. Revista literaturii de specialitate îşi propune să ofere o sinteză a cunoştinţelor actuale despre beneficiile şi limitările acestui tratament, comparativ cu alte terapii disponibile, contribuind astfel la o înţelegere mai clară a modului în care ocrelizumabul poate fi utilizat eficient şi în siguranţă în practica clinică. Această evaluare ar putea ghida deciziile terapeutice şi îmbunătăţi managementul pacienţilor cu SM.

Metodologia studiului.

Studiul reprezintă o cercetare descriptivă, bazată pe sinteza narativă a literaturii. Pentru a evidenţia situaţia actuală la nivel global privind utilizarea ocrelizumab-ului în tratamentul SM, a fost aplicată o metodă de analiză a mecanismului de acţiune, beneficiilor clinice, indicaţiilor terapeutice, precum şi a avantajelor şi dezavantajelor acestui tratament comparativ cu alte terapii utilizate în SM.

Cercetarea a fost desfăşurată în mai multe etape: identificarea, selecţia, extragerea şi analiza datelor. Ca sursă bibliografică, a fost folosit PUBMED (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), iar ca filtre de selecţie, au fost utilizate cuvintele-cheie: "scleroza multiplă", "ocrelizumab", "eficacitate", "calitatea vieţii", "terapii de modificare a bolii".

În prima etapă, au fost identificate toate articolele relevante pentru subiectul studiat, din ultimii 10 ani. Din aproape 500 de articole, au fost excluse cele care erau prezente doar sub formă de rezumate. După colectarea a 15 articole, a urmat selecţia informaţiilor necesare din acestea şi extragerea datelor relevante. În final, toate datele au fost analizate şi au fost formulate concluzii.

Rezultate şi discuţii.

Ocrelizumab este primul anticorp monoclonal aprobat pentru tratamentul SMRR şi SMPP, aducând o schimbare semnificativă în abordarea terapeutică a SM. Administrat prin perfuzie intravenoasă, ocrelizumab acţionează prin ţintirea selectivă a celulelor B care exprimă CD20, un marker asociat cu activitatea inflamatorie în SM.

1. Mecanism de acţiune

Ocrelizumab este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă de antigenul CD20 de pe suprafaţa celulelor B, ducând la epuizarea selectivă

a celulelor B CD20 pozitive [4]. Celulele B care exprimă CD20 sunt implicate în răspunsul imun care determină inflamaţia şi leziunile tisulare observate în SM. Aceste celule sunt responsabile pentru prezentarea antigenului, producerea de citokine proinflamatorii şi formarea structurilor limfoide ectopice în SNC [5].

Epuizarea celulelor B CD20-pozitive cu ocrelizumab are ca rezultat o reducere a activităţii inflamatorii legate de SM, inclusiv diminuarea formării de noi leziuni şi încetinirea progresiei dizabilităţii. Această abordare de ţintire a celulelor B distinge ocrelizumab de alte TMB, dintre care multe se concentrează pe mecanismele mediate de celulele T [6]. Această acţiune selectivă permite distrugerea celulelor B implicate în răspunsul imun anormal al pacienţilor cu SM, fără a afecta celulele stem sau plasmocitele, păstrând astfel o parte a sistemului imunitar funcţional. Prin modularea atât a activării celulelor imune, cât şi a inflamaţiei, ocrelizumab oferă un efect imunosupresor mai cuprinzător, deosebit de relevant atât pentru formele recidivante, cât şi pentru cele progresive ale bolii.

2. Eficacitatea clinică a ocrelizumab-ului

2.1 SMRR: Studiile clinice OPERA I şi OPERA II

Eficacitatea ocrelizumab în SMRR a fost demonstrată pentru prima dată în două studii mari, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo: OPERA I şi OPERA II [7]. Aceste studii au comparat ocrelizumab cu interferon beta-1a, unul dintre tratamentele standard pentru SMRR. Studiile au înrolat peste 1.600 de pacienţi şi i-au urmărit timp de 96 de săptămâni.

Rezultatele testelor OPERA au fost remarcabile: ocrelizumab a redus rata anualizată de recidivă (eng. ARR – *annualized relapse rate*) cu 46% comparativ cu interferonul beta-1a şi a redus riscul de progresie confirmată a dizabilităţii cu 40% la 12 săptămâni [7]. Mai mult, rezultatele imagierii prin rezonanţă magnetică (IRM) au demonstrat o reducere de 94-95% a numărului de leziuni T1 gadolinium amplificate, care sunt markeri ai inflamaţiei active [7]. Aceste rezultate au stabilit ocrelizumab ca un tratament extrem de eficient pentru SMRR, oferind un control superior al activităţii bolii în comparaţie cu terapiile existente.

În plus, s-a demonstrat că ocrelizumab încetineşte progresia dizabilităţii, măsurată prin Scala extinsă a stării de dizabilitate (eng. EDSS – *Expanded Disability Status Scale*). Acest lucru a fost atribuit capacităţii sale de a reduce neuroinflamaţia şi de a preveni demielinizarea ulterioară. Datele pe termen lung din extensiile deschise ale studiilor OPERA au

Tabel 1.

Eficacitatea Ocrelizumab în scleroza multiplă recurentă-remisivă vs. Interferon Beta-1a [7]

	Ocrelizumab	Interferon Beta-1a	Studiu/Proces
Rata anuală de recidivă	Reducere cu 46 - 47%	Comparare de bază	OPERA I și II
Progresia dizabilității	Reducere cu 40%	Rata standard de progresie	OPERA I și II
Leziuni T1Gadolinium- contrastante	Reducere de 94 - 95%	Număr mai mare de leziuni	OPERA I și II
Pierderea de volum cerebral	Încetinire cu ~23%	Rata standard de pierdere	OPERA I și II

Tabel 2.

Eficacitatea Ocrelizumab în sleroza multiplă primar progresivă [8]

	Ocrelizumab	Placebo	Studiu/Proces
Progresia dizabilității	Reducere cu 24%	Rata standard de progresie	ORATORIO
Testul Walk 25 Feet	Încetinire a progresiei cu 29%	Rata standard de progresie	ORATORIO
Leziuni T1 Gadolinium - contrastante	De 3x mai puține leziuni	Număr mai mare de leziuni	ORATORIO

confirmat eficacitatea susținută a ocrelizumab-ului, cu rate scăzute de activitate a bolii pe perioade lungi de urmărire.

2.2 SMPP: Studiul clinic ORATORIO

Aprobarea ocrelizumab pentru SMPP s-a bazat pe rezultatele studiului ORATORIO, un studiu revoluționar care a demonstrat beneficii semnificative pentru pacienții cu SMPP, un grup care anterior nu dispunea de opțiuni de tratament eficiente [8]. Studiul a implicat 732 de pacienți cu SMPP și i-a urmărit timp de cel puțin 120 de săptămâni.

Ocrelizumab a redus riscul de progresie confirmată a dizabilității cu 24% la 12 săptămâni comparativ cu placebo, devenind prima terapie care a arătat un impact semnificativ asupra progresiei SMPP [8]. Studiul a demonstrat, de asemenea, o reducere a pierderii totale de volum cerebral și a numărului de leziuni T2, ambii indicatori ai neurodegenerării și inflamației legate de SM. Aceste descoperiri au reprezentat un progres semnificativ în tratamentul SMPP, oferind o nouă speranță unei populații de pacienți cu opțiuni terapeutice limitate.

3. Eficacitate pe termen lung

3.1 Studii de extensie pe termen lung

Studiile de extensie ale studiilor OPERA și ORATORIO au oferit informații importante despre eficacitatea pe termen lung a ocrelizumab-ului. În aceste studii, pacienții care au continuat tratamentul cu ocrelizumab au menținut rate mai scăzute de recidivă și o progresie mai lentă a dizabilității în comparație cu cei care au primit inițial placebo sau interferon beta-1a [9]. Rezultatele IRM pe termen lung au rămas, de asemenea, favorabile, cu formarea redusă a leziunilor și atrofia creierului pe perioade lungi de tratament [9]. Aceste descoperiri sugerează

că ocrelizumab oferă beneficii durabile în timp, cu suprimarea susținută a activității SM.

3.2 Dovezi din experiența clinică

În plus, față de datele din studiile clinice, dovezile din lumea reală au confirmat eficacitatea ocrelizumab în practica clinică de rutină. Un studiu retrospectiv amplu efectuat în mai multe centre europene de SM a evaluat impactul ocrelizumab la pacienții cu SMRR și SMPP [10]. Pe o perioadă de urmărire de 18 luni, pacienții cu SMRR au prezentat reduceri semnificative ale ratelor de recidivă și ale activității IRM, în timp ce pacienții cu SMPP au prezentat măsuri de dizabilitate stabilizate sau îmbunătățite [10]. Aceste date din lumea reală subliniază utilitatea ocrelizumab în diverse populații de pacienți și medii clinice, consolidând rolul său de terapie de primă linie atât pentru SMRR, cât și pentru SMPP.

4. Profilul de siguranță

În timp ce ocrelizumab este în general bine tolerat, profilul său de siguranță necesită o monitorizare atentă. Cele mai frecvente evenimente adverse (EA) asociate cu ocrelizumab includ reacții legate de perfuzie, infecții și, mai rar, tumori maligne.

4.1 Reacții legate de perfuzie

Reacțiile legate de perfuzie sunt cele mai frecvent raportate evenimente adverse la pacienții cărora li s-a administrat ocrelizumab, apărând la aproximativ 34-40% dintre pacienți în timpul primei perfuzii [6]. Aceste reacții se manifestă de obicei ca febră, frisoane, greață și erupții cutanate și sunt de obicei ușoare până la moderate ca severitate. Premedicația cu corticosteroizi, antihistaminice și antipiretice este o practică standard pentru a atenua aceste reacții [6]. Frecvența reacțiilor legate de perfuzie tinde să scadă odată cu perfuziile ulterioare.

4.2 Infecții

Acțiunea imunosupresoare a ocrelizumab crește riscul de infecții, în special infecții ale tractului respirator superior și reactivarea herpesului zoster [8]. În timp ce majoritatea infecțiilor sunt ușoare și pot fi gestionate cu tratamente standard, infecțiile grave, inclusiv pneumonie și infecții oportuniste, au fost raportate la unii pacienți [11]. Aceste riscuri sunt deosebit de relevante pentru pacienții în vârstă sau cei cu afecțiuni de sănătate subiacente care îi pot predis pune la infecții.

4.3 Afecțiuni maligne

Una dintre preocupările legate de utilizarea pe termen lung a ocrelizumab este potențialul unui risc crescut de tumori maligne, în special de cancer de sân. În studiul ORATORIO, s-a observat o creștere mică, dar semnificativă statistic a cazurilor de cancer de sân la pacienții cărora li s-a administrat ocrelizumab comparativ cu placebo [8]. Cu toate acestea, studiile de urmărire pe termen lung și datele din lumea reală nu au arătat un model consistent de risc crescut de cancer, iar incidența generală a tumorilor maligne rămâne comparabilă cu cea a altor TMB [11]. Monitorizarea continuă este esențială pentru a evalua siguranța pe termen lung a ocrelizumab-ului, în special în populațiile cu risc ridicat.

5. Comparație cu alte terapii de modificare a bolii

Studiile OPERA I și OPERA II au demonstrat că ocrelizumab reduce rata anualizată a recăderilor cu 46% comparativ cu interferon beta-1a. În cadrul trialului ORATORIO, ocrelizumab a redus riscul de progresie a dizabilității cu 24% comparativ cu placebo în cazul pacienților cu SMPP.

5.1 Ocrelizumab vs. Rituximab

Rituximab, un alt anticorp monoclonal anti-CD20, a fost utilizat *off-label* pentru tratamentul SM, deși nu este aprobat pentru această indicație de către Administrația pentru Alimente și Medicamente

(eng. FDA - Food and Drug Administration). Atât ocrelizumab, cât și rituximab vizează celulele B CD20-pozitive, dar ocrelizumab este un anticorp umanizat, în timp ce rituximab este un anticorp himeric [13]. Această diferență de structură poate contribui la ratele mai mici de reacții legate de perfuzie ale ocrelizumab-ului și la îmbunătățirea tolerabilității la unii pacienți [12].

Studiile comparative între ocrelizumab și rituximab au arătat o eficacitate similară în reducerea ratelor de recidivă și a activității IRM la pacienții cu SMRR [12]. Cu toate acestea, ocrelizumab are avantajul de a fi aprobat de FDA atât pentru SMRR, cât și pentru SMPP, în timp ce rituximab este utilizat în principal *off-label* și nu are aprobarea extinsă de reglementare și datele de siguranță pe care le posedă ocrelizumab.

5.2 Ocrelizumab vs alte TMB

Comparațiile directe între ocrelizumab și natalizumab au fost limitate, dar ambele sunt TMB foarte eficiente pentru SMRR. Deși comparațiile directe în cadrul studiilor sunt rare, studiile din practica reală sugerează că ocrelizumab poate oferi o eficacitate comparabilă, având un profil de siguranță diferit [9].

Diverse studii din practica reală au evaluat eficacitatea ocrelizumab în raport cu alte TMB, cum ar fi dimetilfumaratul și fingolimodul. Datele din practica reală sugerează că ocrelizumab oferă un control mai bun al activității bolii comparativ cu aceste terapii, în special la pacienții cu activitate ridicată a bolii [10].

5.3 Ocrelizumab în terapii combinate

Cercetările recente au explorat potențialul de combinare a ocrelizumab cu alte TMB pentru a spori eficacitatea tratamentului. Terapiile combinate, în special cele care implică agenți neuroprotectori sau de remielinizare, sunt promițătoare pentru a răspunde nevoilor nesatisfăcute ale pacienților cu SMPP [14]. În timp ce ocrelizumab singur oferă o suprimare robustă

Tabel 3.

Compararea Ocrelizumab cu alte tratamente pentru scleroză multiplă [12 - 14]

Tratament	Mecanism de acțiune	Eficacitate în reducerea ARR	Utilizare primară	Efecte adverse notabile
Ocrelizumab	Anti-CD20, depleția celulelor B	Reducere de 46 -47%	SMRR SMPP	Reacții la infuzie, infecții ușoare
Interferon Beta-1a	Imunomodulare	Reducere de 34%	SMRR	Simptome asemănătoare gripei, reacții la locul injectării
Natalizumab	Inhibarea migrației celulelor imune	Reducere de 68%	SMRR	Leucoencefalopatie multifocală progresivă (infecție cerebrală rară, dar severă)
Fingolimod	Modulator al receptorului sfingosinei-1-fosfat	Reducere de 55%	SMRR	Bradycardie, enzime hepatice crescute

a activității inflamatorii, capacitatea sa de a inversa neurodegenerarea rămâne limitată. Studiile în curs investighează dacă combinarea ocrelizumab cu alți agenți ar putea spori efectele sale neuroprotectoare și ar putea încetini și mai mult progresia bolii [14].

6. Calitatea vieții și rezultatele raportate de pacienți

Dincolo de eficacitatea clinică, ocrelizumab a demonstrat îmbunătățiri semnificative ale calității vieții pacienților. Atât în studiile clinice, cât și în studiile din lumea reală, pacienții tratați cu ocrelizumab au raportat rezultate mai bune pentru sănătatea fizică și mintală în comparație cu cei care au primit alte TMB [15]. Îmbunătățirile în mobilitate, nivelurile de oboseală și funcția cognitivă au fost deosebit de notabile, reflectând capacitatea ocrelizumab de a reduce atât ratele de recidivă, cât și progresia dizabilității [15].

Aceste beneficii ale calității de viață sunt deosebit de importante pentru pacienții cu forme progresive de SM, care se confruntă adesea cu un declin constant al funcției fizice și cognitive în ciuda tratamentului [15]. Prin încetinirea progresiei bolii și îmbunătățirea bunăstării generale, ocrelizumab oferă o îmbunătățire semnificativă a vieții pacienților cu SM.

7. Direcții viitoare în tratamentul SM

Ocrelizumab reprezintă o etapă majoră în tratamentul atât al SMRR, cât și al SMPP, dar rămân provocări. Dezvoltarea de terapii care pot opri sau chiar inversa neurodegenerarea este un domeniu de cercetare în curs de desfășurare. În plus, este nevoie urgentă de biomarkeri care pot prezice răspunsurile individuale la ocrelizumab și alte TMB pentru a optimiza strategiile de tratament [4].

Progresele în înțelegerea mecanismelor imune care stau la baza SM, împreună cu tehnologiile emergente în dezvoltarea de medicamente, sunt susceptibile să conducă la următoarea generație de tratamente. Succesul ocrelizumab în țintirea celulelor B deschide ușa către noi căi terapeutice, inclusiv terapii combinate și noi agenți imunomodulatori [14]. În plus, terapiile genice și tratamentele pe bază de celule stem sunt promițătoare pentru abordarea cauzelor profunde ale SM și promovarea remisiunii pe termen lung.

Concluzii.

Ocrelizumab a revoluționat managementul SM, oferind o opțiune de tratament extrem de eficientă atât pentru SMRR, cât și pentru SMPP. Mecanismul său unic de acțiune, care vizează celulele B CD20 pozitive, oferă un control robust asupra activității inflamatorii și reduce riscul de recidivă și progresie a dizabilității. În timp ce ocrelizumab este asociat cu unele probleme de siguranță, în special legate de infecții și tumori maligne, profilul său general risc-beneficiu este favorabil pentru majoritatea pacienților.

Pe măsură ce apar mai multe date pe termen lung și sunt explorate terapii combinate, este probabil ca ocrelizumab să rămână un medicament de temelie a tratamentului SM în următorii ani.

Bibliografie.

1. Thompson, A. J., Barkhof, F., Hohlfeld, R., & Kappos, L. (2018). MS management: Current strategies and future directions. *Lancet Neurology*, 17(2), 162-173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)
2. Lassmann, H., van Horssen, J., & Steinman, L. (2018). Multiple sclerosis pathology: Lessons from animal models. *Current Opinion in Neurology*, 31(3), 255-264. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028936>
3. Filippi, M., Bar-Or, A., & Piehl, F. (2018). Multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 17(1), 162-173. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
4. Bar-Or, A., Coyle, P. K., & Ghezzi, A. (2020). Ocrelizumab: Clinical outcomes and future directions. *Lancet Neurology*, 19(8), 573-588. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30162-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30162-0)
5. Franciotta, D., Ristori, G., & Borsellino, G. (2018). B cells and the CNS: The impact on MS. *Journal of Neuroimmunology*, 312(1-2), 74-79. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.09.004>
6. Hauser, S. L., Bar-Or, A., & Comi, G. (2020). Efficacy and safety of ocrelizumab in RRMS. *Lancet*, 395(10238), 1698-1707. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30676-0)
7. Hauser, S. L., Panitch, H. S., & Birnbaum, G. (2017). Ocrelizumab in RRMS: OPERA I and II results. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 221-234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607768>
8. Montalban, X., Hauser, S. L., & Kappos, L. (2017). Ocrelizumab in PPMS: ORATORIO trial results. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 209-220. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>
9. Kappos, L., Bar-Or, A., & Gajofatto, A. (2021). Long-term outcomes in MS: Ocrelizumab extension data. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(4), 543-554. <https://doi.org/10.1177/1352458520909023>
10. Sormani, M. P., De Rossi, N., & Salvetti, M. (2021). Real-world effectiveness of ocrelizumab: European data. *Journal of Neurology*, 268(8), 2858-2871. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10348-5>
11. Green, A., & Hviid, A. (2019). Safety of long-term ocrelizumab use in MS. *Journal of Neuroimmunology*, 326, 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.09.020>
12. Green, A., Bar-Or, A., & Hviid, A. (2020). Ocrelizumab vs. rituximab in MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(2), 164-175. <https://doi.org/10.1177/1352458518815873>
13. Leist, T. P., & von Wegner, F. (2020). Off-label use of rituximab in MS: A clinical overview. *Neurology*, 94(4), 403-411. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000123>
14. Lubetzki, C., & Roussel, B. (2020). Combination therapies in MS: Prospects with ocrelizumab. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(8), 578-596. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00071-3>
15. Vermersch, P., & Li, D. K. B. (2021). Quality of life improvements with ocrelizumab: Patient-reported outcomes. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 51, 102875. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102875>