

Zkušenosti se zkrácenou infuzí ocrelizumabem – studie ENSEMBLE PLUS

doc. MUDr. Yvonne Benešová, Ph.D.

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Ocrelizumab (OCR) je humanizovaná monoklonální protilátka, selektivně zaměřená proti CD20+ B-lymfocytů, která je schválena k léčbě relabující remitentní a primárně progresivní roztroušené sklerózy. OCR je podáván intravenózně po dobu 3,5 hodiny. S následnou observací a premedikací stráví pacient v infuzním centru asi 5,5 hodiny. Primárním cílem studie ENSEMBLE PLUS bylo porovnání frekvence a závažnosti reakcí souvisejících s infuzí (IRRs) mezi skupinami pacientů s konvenční a kratší 2hodinovou infuzí, které se vyskytly během nebo do 24 hodin od první randomizované dávky. V souboru 580 pacientů se IRR vyskytla v konvenční infuzní skupině u 23,1 % pacientů ve srovnání s 24,6 % ve skupině s kratší infuzí. Většina IRR byla mírná nebo středně těžká, pouze jeden pacient v každé infuzní skupině prodělal těžkou IRR. Nevyskytly se žádné závažné, život ohrožující ani smrtelné IRR. Výsledky prokazují, že frekvence a závažnost IRR byla při porovnání konvenční a kratší infuze OCR podobná.

Závěr: Intervenční studie prokazuje, že kratší infuzní podání OCR je bezpečné a sníží celkovou zátěž pacientů i ošetřujícího personálu, zejména s přihlédnutím k současné pandemii covidu-19.

Klíčová slova: monoklonální protilátky, ocrelizumab, reakce související s infuzí, roztroušená skleróza.

Experience with shortened ocrelizumab infusion – ENSEMBLE PLUS study

Ocrelizumab (OCR) is humanized monoclonal antibody selectively directed against CD20 + B cells that is approved for the treatment of relapsing remitting and primary progressive multiple sclerosis. OCR is administered intravenously for 3.5 hours. With observation and premedication will the patient spend about 5.5 hours in the infusion centre. The primary objective of the ENSEMBLE PLUS study was to compare the frequency and severity of infusion-related reactions (IRRs) between groups of patients with conventional and shorter 2-hours infusions occurring within or within 24 hours after the first randomized dose. In the population of 580 patients, IRR occurred in the conventional group in 23.1% of patients compared to 24.6% in the shorter infusion group. Most IRRs were mild or moderate, only one patient in each infusion group underwent a severe IRR. There were no serious, life-threatening or fatal IRRs. The results demonstrate that the frequency and severity of IRRs were similar when compared conventional and shorter OCR infusions.

Conclusion: The intervention study provides evidence that shorter infusion administration of OCR is safe, reduces the time spent in the infusion centre, and reduces the overall patient and site staff burden, especially taking into account the current COVID-19 pandemic.

Key words: infusion-related reaction, monoclonal antibodies, multiple sclerosis, ocrelizumab.

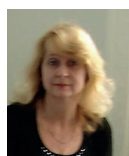
Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické, zánětlivé, autoimunitní a neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které postihuje zejména mladé dospělé jedince (Hartung et al., 2004).

V posledních dvou desetiletích byl prokázán význam B-lymfocytů v patogenezi RS (Dhib-Jalbut, 2007), které se významně uplatňují nejen v patogenezi relabující remitentní (RR) RS, ale také primárně progresivní (PP) RS. Je podložen průkazem oligoklonálních IgG pásů, plazmocytů a aktivovaných B-lymfocytů

nejen v mozkomíšním moku (Dobson et al., 2013), ale také v parenchymu CNS (Prineas et Wright, 1978).

Kromě sekrece protilátek plazmatickými buňkami se B-lymfocyty významně podílejí na prezentaci antigenu T-lymfocytům (Li et al., 2018), produkci prozánětlivých cytokinů a che-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: doc. MUDr. Yvonne Benešová, Ph.D.,
Benesova.Yvonne@fnbrno.cz, Neurologická klinika FN Brno a LF MU
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(1):70-74

Článek přijat redakcí: 23. 9. 2021

Článek přijat k publikaci: 16. 11. 2021

mokinů a sekreci solubilních neurotoxinů navozujících poškození oligodendrocytů, neuronů a myelinu (Storch et al., 1998). Produkují také protizánětlivé cytokiny, například transformující růstový faktor $\beta 1$, IL-35 a IL-10 (Li et al., 2018).

B buňky se nacházejí hlavně v mozkových obalech a perivaskulárně kolem mozkových komor. Přispívají ke tvorbě ektopických lymfoidních agregátů v mozkových plenách (Lisak et al., 2012) a poskytují rezervoár pro Epstein-Barrův virus (Serafini et al., 2007). Přítomnost B-lymfocytů v meningeálních zánětlivých ložiscích a hlubokých korových závitech, tzv. terciárních lymfoidních uzlicích, jejichž množství koreluje s objemem kortikálních lézí, může navodit druhotnou, kortikální demyelinizaci, neurodegenerativní patologické změny a vést k nárůstu invalidity (Magliozzi et al., 2018). B-lymfocyty tedy přispívají nejen k aktivaci RR RS, ale též k progresi onemocnění.

Vysoce účinná terapie monoklonální protilátkou ocrelizumab (OCR), podávaná nitrožilně, významně modifikuje průběh RR RS a PP RS s výrazným snížením míry relapsů a progresu postižení. Efektivita a bezpečnost léku byla potvrzena v multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených studiích fáze III i v reálné klinické praxi (Hauser et al., 2021). Ve studiích OPERA I a OPERA II (Hauser et al., 2017) byl porovnán efekt OCR se subkutánně podávaným interferonem beta-1a u pacientů s RR RS a ve studii ORATORIO byl testován proti placebo u PP RS (ORATORIO) (Montaban et al., 2017).

Jedná se o plně humanizovanou monoklonální protilátku, která se selektivně váže na CD20+ buněčný povrchový antigen B-lymfocytů. Tento antigen je exprimován na povrchu zralých B buněk a jejich prekurzorů (tzv. preB buněk), ale není přítomen na plazmatických, dendritických ani kmenových buňkách (Tedder et al., 1994). Terapie tedy nepotlačuje veškerou imunitu, nýbrž je zachována produkce imunoglobulinů a díky kmenovým buňkám také rekonstituce periferních buněk (Klein et al., 2013).

OCR řadíme mezi disease-modifying drugs (DMD), které jsou podávány pacientům ve specializovaných RS centrech. OCR je aplikován nitrožilně, nemocný je po celou dobu infuze monitorován a jsou vedeny protokoly v souladu s doporučením uvedeným v souhrnu údajů o přípravku (SPC). Před každou infuzí je podá-

vána premedikace z důvodu snížení četnosti a závažnosti případné reakce související s infuzí (IRR). Metylprednisolon je aplikován v dávce 100 mg intravenózně přibližně 30 minut, antihistaminikum a antipyretika pak přibližně 30–60 minut před každou infuzí OCR; většinou je podáván paracetamol v dávce 500 mg a dithiaden v dávce 2 mg perorálně. Úvodní dávka 600 mg OCR se podává jako dvě samostatné intravenózní 300 mg infuze v intervalu dvou týdnů. Následné dávky se podávají každých šest měsíců v jednorázové 600 mg intravenózní infuzi. Každá infuze je podávána přibližně po dobu 3,5 hodiny, následně musí být pacienti nejméně hodinu sledováni (Genentech, 2019). Celková doba, kterou tedy nemocný stráví v infuzním centru, činí asi 5,5 hodiny (Volmer et al., 2020; Hartung et al., 2020).

V souvislosti s pandemií covid-19 ve světě (Baker et al., 2020) a zhoršenou dostupností jednotlivých aplikačních center, ať už z důvodu obtíží spojených s cestováním pacientů či zajištěním kvalifikovaným personálem (Emanuel et al., 2020), byly vytvořeny zkrácené infuzní protokoly přípravku OCR, které vycházejí z aktuálních bezpečnostních dat podávání DMD terapie v pandemii covid-19 (Giovannoni et al., 2020; Brownlee et al., 2020).

Zkrácená doba podání infuze může minimalizovat terapeutickou zátěž pro pacienty, zkrátit dobu strávenou v infuzním centru a snížit míru pracovního vytížení zdravotnických pracovníků, aniž by byla ohrožena bezpečnost nemocných (Sehn et al., 20007). Důležitou roli hraje také kratší expozice imunokompromitovaného pacienta v covid-19 rizikovém prostředí.

Bezpečnost, včetně infuzních reakcí souvisejících s kratším podáním infuze, byla pro-

kázána v řadě studií (např. Hartung et al., 2020; Vollmer et al., 2019). Uvádím studii ENSEMBLE PLUS u pacientů s časnou RR RS (Hartung et al., 2020).

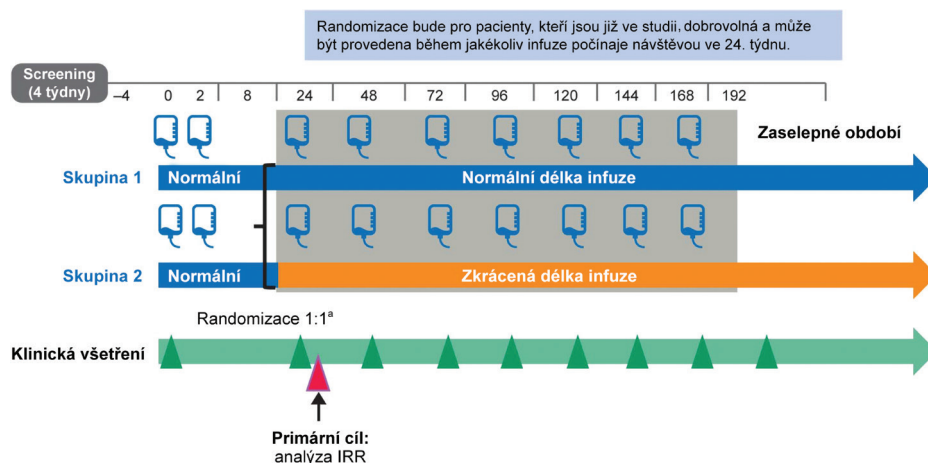
Materiál a metodika

Podstudie ENSEMBLE PLUS je prospektivní, multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze III b hodnotící bezpečnost kratšího podávání infuze OCR u pacientů s časnou fází RR RS, zařazených do hlavní studie ENSEMBLE.

Do studie ENSEMBLE byli zařazeni dosud neléčení pacienti ve věku 18–55 let s potvrzenou diagnózou RR RS, kteří prodělali jeden nebo více relapsů a/nebo byla prokázána aktivita na magnetické rezonanci v předchozích 12 měsících, EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Kurtzke et al., 1984) skóre v rozmezí 0–3,5 (včetně), délka trvání nemoci ≤ 3 roky (Hartung et al., 2020). Infuze OCR v dávce 600 mg byly aplikovány každých 24 týdnů po dobu 192 týdnů (až 8 dávek) s povinnou premedikací. Pacienti s předchozí závažnou IRR související s OCR byli z podstudie vyřazeni. Cílem bylo zařadit celkem 700 pacientů, 150 nemocných z hlavní studie ENSEMBLE a 550 nově zařazených pacientů.

První dávka OCR byla podávána ve formě dvou 300 mg infuzí v rozmezí čtrnácti dnů. Pacienti vhodní k zařazení do studie byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny s konvenční 3,5hodinovou nebo kratší 2hodinovou infuzí každých 24 týdnů, stratifikovaně podle oblasti (Spojené státy americké, Kanada a Austrálie vs. zbytek světa) a podané dávky, při které byli poprvé randomizováni (Graf 1). Nově zařazení pacienti byli randomizováni ve 24. týdnu,

Graf 1. ENSEMBLE PLUS – plán studie



pacienti v hlavní studii ENSEMBLE pak od své následující dávky (48., 72., 96. nebo 120. týden). Všem nemocným byla aplikována infuze ocrelizumabu v dávce 600 mg. U kratšího dvouhodinového podání navazovala aplikace 100 ml 0,9% chloridu sodného po dobu zbývajících 1,5 hodiny. Hladina OCR byla odebrána pouze při první postrandomizační infuzi 30 minut po jejím ukončení, kdy dosahuje maximální koncentrace (C_{max}). Pacienti i zaměstnanci zůstali během studie zaslepeni.

Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas a protokol studie (NCT03085810) byl schválen příslušnými etickými komisemi.

Cíle studie

Primárním cílem bylo stanovit, zda se liší frekvence, případně závažnost IRR při porovnání konvenčního a kratšího podání infuze OCR v dávce 600 mg po první randomizované dávce u pacientů s RR RS. Byl hodnocen podíl pacientů s IRR, které se vyskytly během infuze nebo do 24 hodin po první randomizované dávce.

Sekundární cíle zahrnují závažnost a příznaky IRR, IRR vedoucí k přerušení léčby, celkový podíl pacientů s IRR a bezpečnost. Bezpečnost byla hodnocena sledováním nežádoucích účinků (AE) a závažných AE. Nežádoucí účinky byly definovány jako všechny nežádoucí účinky včetně IRR a závažných relapsů RS s výjimkou lehkých relapsů.

Výsledky

Do studie ENSEMBLE PLUS bylo zařazeno celkem 586 pacientů (183 z hlavní studie ENSEMBLE a 403 nově zařazených pacientů) z 21 zemí. Bylo randomizováno 580 pacientů v poměru 1:1 do skupiny s konvenční (N = 291) nebo zkrácenou infuzí (N = 289), dva pacienti (0,7%) ze skupiny se zkrácenou infuzí byli vyřazeni (Tab. 1). Všichni nemocní byli léčeni plnou dávkou 600 mg OCR. Alespoň jednu randomizovanou infuzi OCR dostali všichni pacienti kromě jednoho nemocného ve skupině s konvenční infuzí (Tab. 2).

Reakce spojené s infuzí

Primární cíl studie

Podíl pacientů s IRR, které se vyskytly během nebo do 24 hodin od první randomizo-

vané infuze, byl srovnatelný mezi konvenční (n = 67/291 [23,1 %]) a kratší infuzní skupinou (n = 71/289 [24,6 %]) (95 % Confidence interval (CI): 2,0 % [–4,7 % až 8,7 %]).

U pacientů, u kterých se rozvinula IRR, došlo k rozvoji symptomů během infuze u n = 27/67 (40,3 %) a n = 40/71 (56,3 %) nemocných; do 24 hodin po infuzi pak u n = 48/67 (71,6 %) a n = 40/71 (56,3 %) pacientů ve skupinách s konvenční a kratší infuzí.

Většina IRR byla mírného nebo středně těžkého stupně. Stupeň 1 (n = 46/67 [68,7 %] a n = 47/71 [66,2 %]); stupeň 2 (n = 21/67 [31,3 %] a n = 23/71 [32,4 %]) při porovnání skupin s konvenční a kratší infuzí.

Jedna těžká IRR (stupeň 3) se vyskytla u kratší infuze (únava při první randomizované dávce) a také u konvenční infuze (zánět hrtanu při druhé randomizované dávce). Nevyskytly se žádné život ohrožující, závažné ani smrtelné IRR a více než 98 % (136/138) všech IRR odeznělo bez následků.

Mezi nejčastějšími příznaky spojenými s IRR v obou skupinách se vyskytlo podráždění hrdla, únava a bolesti hlavy, terapeuticky dobře ovlivnitelné paracetamolem a antihistaminiky. V důsledku IRR bylo nutné infuzi dočasně přerušit nebo zpomalit u 4,8 % a 8,7 % pacientů ve skupinách s konvenční a kratší infuzí (Tab. 3). Nebyla nalezena korelace mezi maximální koncentrací OCR v séru a IRR.

Nežádoucí účinky

Celkový profil AE byl vyvážený při porovnání obou skupin. Nejčastější AE v obou skupinách tvořily IRR (Tab. 3). Jeden pacient (0,3 %) ze skupiny s konvenční infuzí byl vyřazen kvůli depresivnímu syndromu.

Závažné AE se vyskytly u tří (1,0 %) pacientů v každé ze skupin. Ve skupině s konvenční infuzí se u jednoho pacienta vyskytl břišní tyfus a intraduktální papilom prsu, u dvou pacientů deprese; ve skupině s kratší infuzí infekce močových cest, periferní edém a hypotenze.

Diskuze

Výsledky studie ENSEMBLE PLUS prokazují, že příznaky, frekvence a závažnost IRR byly obdobné při porovnání konvenční a kratší infuze OCR. Během první randomizované dávky došlo k mírně vyššímu výskytu IRR vedoucích ke zpomalení/přerušení infuze ve skupině s kratším podáním infuze (25/289 pacientů; 8,7 %) při porovnání s konvenční (14/291 pacientů; 4,8 %). Nežádoucí účinky jsou v souladu se známým bezpečnostním profilem OCR (Mayer et al., 2019; Hauser et al., 2017; Montalban et al., 2017).

V současné době máme dlouhodobé klinické zkušenosti s léčbou OCR. K lednu 2021 bylo celosvětově léčeno více než 200 000 pacientů a jsou zpracována sedmiletá bezpečnostní data, která byla analyzována do ledna 2020 (Hauser et al., 2021). Do analýzy bylo zařazeno 5 680 pacientů a bylo hodnoceno celkem 18 218 pacientů expozice OCR, což umožňuje zjistit i velmi vzácné nežádoucí účinky. Mezi nejčastější řadíme závažné infekce, jejichž četnost se však významně neliší od běžné populace pacientů s RS (2,01 v.s. 1,88 případů na 100 pacientů, dle údajů z registru Britské Kolumbie, CI 1,77–2,01). V rámci klinických studií nebyl hlášen žádný případ progresivní multifokální encefalopatie (PML), ale v běžné klinické praxi se PML

Tab. 1. Základní demografická data

	Konvenční infuze	Zkrácená infuze
Počet pacientů	291	289
Ženy/muži	181 z 291 (62,2 %)	186 z 289 (64,4 %)
Průměrný věk (SD)	34,0 (8,5)	34,2 (8,8)
Průměrná doba od diagnózy RS roky (SD)	1,1 (0,6)	1,1 (0,7)

Tab. 2. Počet podaných randomizovaných dávek a délka infuze

	Konvenční infuze	Zkrácená infuze
Počet pacientů	291	289
Jedna randomizovaná dávka	236 z 291 (81,1 %)	233 z 289 (80,6 %)
Dvě randomizované dávky	54 z 291 (18,6 %)	55 z 289 (19,0 %)
Tři randomizované dávky	0 z 291 (0 %)	1 z 289 (0,3 %)
Medián délky infuze minut (SD)	215 (195–350)	120 (109–255)

Tab. 3. Souhrn: (1) primární cíl (podíl pacientů s IRR po první randomizované dávce) a závažnosti IRR; (2) IRR při první randomizované dávce vedoucí k interven-
ci v průběhu infuze OCR; (3) symptomy a léčba IRR; (4) AE

	Konvenční infuze (N = 291)	Zkrácená infuze (N = 289)
Počet (%) pacientů s infuzí	290 (99,7)	289 (100)
1) Počet (%) pacientů s jakoukoli IRR (primární cíl)	67 (23,1)	71 (24,6)
Nestratifikovaná difference (95 % CI)		1.5 (-5,5–8,4)
Stratifikovaná difference (95 % CI) ^a		2.0 (-4,7–8,7)
Lehký (stupeň 1)	46 (15,9)	47 (16,3)
Střední (stupeň 2)	21 (7,2)	23 (8,0)
Těžký (stupeň 3)	0	1 (0,4)
2) Počet (%) pacientů s jakoukoli IRR vedoucí k intervenci v průběhu infuze OCR	14 (4,8)	25 (8,7)
Infuze ukončena	0	0
Infuze dočasně přerušena	10 (71,4)	13 (52,0)
Infuze zpomalena	4 (28,6)	12 (48,0)
3) Počet (%) pacientů s jakoukoli IRR ^{b, c}	67 (23,1)	71 (24,6)
Podráždění hrdla	12 (17,9)	22 (31,0)
Únava	17 (25,4)	17 (23,9)
Bolest hlavy	21 (31,3)	13 (18,3)
Počet (%) pacientů s jakoukoli symptomatickou léčbou IRR ^d	26 (38,8)	25 (35,2)
Paracetamol	9 (34,6)	3 (12,0)
Difenhydramin hydrochlorid	4 (15,4)	6 (24,0)
Chlorfeniramine	4 (15,4)	3 (12,0)
4) Počet (%) pacientů s nejméně jednou AE ^e	125 (43,4)	120 (41,2)
Celkový počet AEs	224	228
Celkový počet úmrtí	0	0
Celkový počet (%) pacientů s nejméně jednou:		
■ AEs se smrtelnými následky	0	0
■ Závažnou AE	3 (1,0)	3 (1,0)
■ Závažnou AE vedoucí k ukončení léčby OCR	1 (0,3)	0
■ Závažnou AE vedoucí k dočasnému odložení léčby OCR	1 (0,3)	0
■ AE vedoucí k ukončení léčby OCR	1 (0,3)	0
■ AE vedoucí k dočasnému odložení/přerušení léčby OCR	2 (0,7)	4 (1,4)
■ IRRs vedoucí k ukončení léčby OCR při první randomizační dávce	0	0
■ IRRs vedoucí k ukončení léčby OCR při jakékoli randomizační dávce	0	0

AE = nežádoucí účinky; IRR = reakce související s infuzí; OCR = ocrelizumab; ^a = stratifikovaný rozdíl na podkladě Cochran-Mantel-Haenszel analýzy; ^b = nejčastější příznaky, u ≥ 10 % pacientů s IRR; ^c = procento pacientů s jakýmkoli příznaky IRR; ^d = procento pacientů s jakoukoli symptomatickou léčbou; ^e = souhrnný údaj o bezpečnosti byl vyhodnocen s použitím dat všech randomizovaných pacientů, kteří dostali jakoukoli dávku nebo část dávky ocrelizumabu. Jeden pacient v klasické infuzní skupině, který nedostal léčbu, byl vyřazen.

vyskytla v 10 případech. U 8 pacientů došlo k rozvoji PML po léčbě natalizumabem, u jednoho po léčbě fingolimodem, PML se vyskytla také u 78leté pacientky s lymfopenií 1. stupně. Výskyt malignit, včetně karcinomu prsu, zůstává i po 7 letech léčby OCR na

úrovni, kterou lze očekávat v běžné populaci pacientů s RS.

U zkrácené infuze se nevyskytly žádné nové nežádoucí reakce, bezpečnostní profil OCR zůstává nezměněn. Kratší dvouhodinová aplikace infuze OCR významně zkrátí dobu

pobytu nemocného v infuzním centru a sníží celkovou zátěž pacientů i ošetřujícího personálu, což je obzvláště důležité v současné koronavirové pandemii ve světě.

Práce byla vypracována s podporou:
MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

LITERATURA

1. Baker D, Roberts CA, Pryce G, et al. COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2020;202:149–161.
2. Brownlee W, Bourdette D, Broadley S. Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology*. 2020;94:949–952.
3. Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68:S13–S21.
4. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:909–914.
5. Emanuel E, Persad G, Upshure R. Fair allocation of scarce medical resources in time of COVID-19. *N Engl J Med*.

2020;382:2049.

6. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott T. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;39.
7. Genentech, 2019. Ocrevus. Genentech Inc, South San Francisco, CA. https://www.gene.com/download/pdf/ocrevus_prescribing.pdf. Roche, 2019. Ocrevus (Summary Of Product Characteristics). Roche Products Limited, Welwyn Garden City, UK. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf.
8. Hartung HP, Bar-Or A, Zoukos Y. What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS? *J Neurol*. 2004;251:12–19.
9. Hartung HP, on behalf of the ENSEMBLE Steering Committee members and study investigators Ocrelizumab shorter infu-

- sion Primary results from the ENSEMBLE PLUS substudy in patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7:e807.
10. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:221–234.
 11. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, et al. Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *AAN*. 2021:P15.203
 12. Klein C, Lammens A, Schafer W, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs*. 2013;5:22–33.
 13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444–1452.

14. Li R, Patterson KR, Bar-Or A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. *Nat Immunol.* 2018;19:696-707.
15. Lisak RP, Benjamins JA, Nedelkoska L, et al. Secretory products of multiple sclerosis B cells are cytotoxic to oligodendroglia in vitro. *J Neuroimmunol.* 2012;246:85-95.
16. Magliozzi R, Howell OW, Nicholas R, et al. Inflammatory intrathecal profiles and cortical damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2018;83:739-755.
17. 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. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;30:236-243.
18. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376:209-220.
19. Prineas JW, Wright RG. Macrophages, lymphocytes and plasma cells in the perivascular compartment in chronic multiple sclerosis. *Lab Invest.* 1978;38:409-421.
20. Sehn LH, Donaldson J, Filewich A, et al. Rapid infusion rituximab in combination with corticosteroid-containing chemotherapy or as maintenance therapy is well tolerated and can safely be delivered in the community setting. *Blood.* 2007;109:4171-4173.
21. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, et al. Dysregulated EpsteinBarr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med.* 2007;204:2899-2912.
22. Storch MK, Piddlesden S, Haltia M, et al. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody-and complement-mediated demyelination. *Ann Neurol.* 1998;43:465-471.
23. Tedder TF, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today* 1994;15:450-454.
24. Vollmer TL, Cohen JA, Alvarez E, et al. Safety results of administering ocrelizumab per a shorter infusion protocol in patients with primary progressive and relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102454.