

Ovlivnění progresse roztroušené sklerózy pomocí terapie zaměřené na B lymfocyty

MUDr. Martin Elišák, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Monoklonální protilátky proti CD20+ lymfocytům představují vysoce účinnou léčbu roztroušené sklerózy rychlým potlačením aktivity podmíněné hlavně zánětlivými ději. Progresivní složka onemocnění představuje terapeuticky obtížnější problém – dochází ke kompartmentalizaci zánětu za hematoencefalickou bariéru, zánět se stává difuzní, úlohu hrají degenerativní procesy. Byť nejlepší účinek léčby je při jejím co nejčasnějším zahájení, u části pacientů může být přítomna progresse od počátku onemocnění, nebo jsou diagnostikováni v pokročilé fázi choroby. Deplece CD20+ lymfocytů může i u těchto pacientů progresi oddálit anebo zpomalit. Cílem článku je shrnout patofyziologii, možnosti ovlivnění progresse deplecí B lymfocytů, výsledky klinických studií a budoucí směry léčby progresivní roztroušené sklerózy.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, progresse, monoklonální protilátky proti CD20+ lymfocytům.

B-cell targeted therapy to impact the progression of multiple sclerosis

Monoclonal antibodies against CD20+ lymphocytes represent a highly effective treatment of multiple sclerosis by rapidly suppressing activity conditioned mainly by inflammatory processes. The progressive component of the disease presents a therapeutically more difficult problem - inflammation compartmentalizes beyond the blood-brain barrier, inflammation becomes diffuse, and degenerative processes play a role. Although the best effect of treatment is when it is started as early as possible, some patients may have progression from the beginning of the disease or are diagnosed at an advanced stage of the disease. Depletion of CD20+ lymphocytes may delay or slow progression in these patients. The aim of this article is to summarize the pathophysiology, the possibilities of influencing the progression of B lymphocyte depletion, the results of clinical trials and future directions in the treatment of progressive multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, progression, monoclonal antibodies against CD20+ lymphocytes.

Úvod

Léčba deplety CD20+ lymfocytů představuje vysoce účinnou léčbu (HET – High Efficacy Treatment) roztroušené sklerózy (RS). Díky novým úhradovými kritériím můžeme v Česku u pacientů s nepříznivými prognostickými faktory (přítomnost T1 Gd+ a/nebo infratentoriální a/nebo spinální léze) HET léčbu relaps remitentní (RR) RS zahájit. Časně zahájení léčby DMT (disease modifying therapy) umožňuje snížit počet relapsů i přítomnosti nových ložisek na

magnetické rezonanci (MR), ale i oddálit nástup a zpomalit sekundární progresi. Byť již ze zkušeností s prvními DMT užívanými v léčbě RS víme, že ovlivnění progresivní RS je obtížnější než ovlivnění relabující formy, CD20 deplety přinesly první pozitivní výsledky – ocrelizumab dosud jako jediné DMT prokázal účinnost v léčbě pacientů s primárně progresivní RS a subanalýzy naznačují částečnou účinnost i v pozdějších fázích RR RS s rizikem přechodu v sekundární progresi.

Současný pohled na rozvoj postižení u pacientů s roztroušenou sklerózou

RS probíhá buď pod obrazem relapsů u RR formy, u progresivních forem dochází ke zhoršování postižení i bez závislosti na relapsech. K pozvolnému rozvoji progresse dochází i u zejména neléčených pacientů s původně relaps remitentní formou – takzvaná sekundární progresse. U přibližně 15 % pacientů nepředchází progresi relapsy a pozvolné zhoršování postižení je přítomno od počátku takzvaná pri-



MUDr. Martin Elišák, Ph.D.
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
martin.elisak@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):218-221

Článek přijat redakcí: 7. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 24. 5. 2023

mární progresse. Histopatologické nálezy ale ukazují, že primárně a sekundárně progresivní formy se od sebe odlišují málo (Correale et al., 2017). Tato pozorování reflektují upravená kritéria, která obě formy zahrnují do kategorie progresivní RS (Lublin et al., 2014). Byť tedy rozlišení mezi primárně progresivní a sekundárně progresivní RS již není nezbytné, je zejména z důvodu designu lékových studií a úhradových kritérií léčby v praxi stále užíváno.

V preklinické fázi RS je nyní dle konceptu outside-inside předpokládáno, že prvotní příčinou je autoimunitní zánět dominantně proti myelinu, který začíná v periférii (hl. v drénujících lymfatických uzlinách, kde jsou antigeny z CNS prezentovány imunitním buňkám). Následně tyto stimulované autoagresivní buňky infiltrují CNS a spolu s aktivovanými mikroglie působí akutní fokální zánět v CNS vedoucí k demyelinizaci bílé hmoty, která se již projevuje na MR lézi a/nebo klinickým relapsem. Na MR se tyto zánětlivé plaky manifestují novými gadolinium enhancujícími lézemi (většina těchto lézí se následně přemění na T2 hyperintenzní, resp. T1 hypointenzní v případě ztráty neuropilu) (Kuhlman et al., 2023) a v některých případech i klinickým relapsem. Tyto děje jsou označovány jako aktivita – rezonanční, resp. klinická.

Postižení u pacientů s RS není způsobeno pouze následky relapsů při nedostatečné reparaci po fokálních zánětu. Dochází také k progresi nezávislé na relapsech (PIRA – Progression Independent of Relapse Activity). Akutní zánětlivé děje v plakách neodezní přibližně u 20 % lézí. Zánět se také stává organizovanějším, o čemž svědčí nahromadění paměťových buněk CD8+ a populací monocytů, které podporují zánětlivé změny v astrocytech a mikroglie. Tyto charakteristiky jsou výrazné u smíšených aktivních a neaktivních lézí (termín, zahrnující dřívější popisy chronických aktivních, doutnajících a pomalu se rozšiřujících lézí), které mohou být identifikovatelné na MR – té léze s paramagnetickým okrajem způsobeným fagocyty s obsahem železa na okraji léze. Dále dochází ke shlukování v leptomeningách podobných terciárním lymfatickým centrům, difuzní aktivaci mi-

kroglia a tvorbě multifokálních mikroglialních nodulů i v extralezionální bílé hmotě (Kuhlman et al., 2023).

U pacientů s RS se setkáváme s variabilním fenotypem. PIRA se může objevit již v časných fázích RR RS – ve studii zahrnující 5 169 pacientů došlo během doby sledování ($11,5 \pm 5,5$ roku) k PIRA u 27,6 % a ke zhoršení souvisejícímu s relapsem u 17,8 % pacientů. Další expozice DMT byla spojena s nižším rizikem PIRA i zhoršení souvisejícího s relapsem (Portaccio et al., 2022). Byť se tedy s PIRA můžeme u některých pacientů setkat již v počátku onemocnění, tato pozvolná změna charakteristik zánětu (zánět je více difuzní a “kompartimentalizován” za HEB hematoencefalickou bariéru) je v průběhu progresse RS stále výraznější. Zánět je nejen příčinou akutního poranění tkáně, ale přetrvávající zánětlivé děje mohou potenciálně také bránit regeneraci.

Úloha B buněčné imunity v patogenezi RS se dostává stále více do popředí, B buňky představují pro T lymfocyty partnery v obousměrné komunikaci nezbytné pro jejich funkci v periférii i CNS (Hohlfeld et al., 2016). CD20 se nevyskytuje výhradně u B lymfocytů, ale je přítomen i na podskupině (méně než 10 %) T buněk (Meinl et Hohlfeld, 2021). Byť je přítomnost oligoklonálních pásů v likvoru pro RS typická a vyskytuje se v 90–95 % případů, přímá patogenita těchto oligoklonálních protilátek je minimálně sporná (Obermeier et al., 2008). Hlavní úloha B lymfocytů je zřejmě v jejich dalších funkcích, jako je prezentace antigenu T lymfocytům a produkce různých cytokinů a chemokinů.

Kromě zánětlivých poškozují CNS i děje degenerativní. Dochází k dysfunkci iontových kanálů na postižených axonech, metabolickým změnám; oxidační stres a mitochondriální dysfunkce přispívají k poškození glií a neuronů a ztrátě funkce neuronální sítě (Kuhlman et al., 2023). Jelikož jediná léčba je v současné době imunoterapie, i v případě progresivní RS máme zřejmě omezené „časové okno“ odpovědi na léčbu.

Možnosti sledování progresse

Ke sledování progresse onemocnění jsou používány klinické testy, speciální MR pro-

tokoly a biochemické markery, event. další (Filippi et al., 2020).

Z klinických škál se rutinně užívá EDSS (expanded disability status scale). U progresse je užíván termín potvrzené progresse postižení (confirmed disability progression – CDP). Samotná CDP měřená pouze EDSS má ale omezenou prediktivní hodnotu (Healy et al., 2021) Při samotném měření EDSS může být nízká míra shody jednotlivých hodnotitelů, při EDSS > 4 je závislost hodnocení výlučně na hybnosti. Klinické hodnocení bývá tedy rozšířeno o testy k měření funkce horních končetin pomocí Nine Hole Peg Test (9HPT); funkce dolních končetin pomocí testů chůze (T25WF – Timed 25 Foot Walk Test), krátké kognitivní testy, jako je Symbol Digit Modality Test (SDMT). Problematické je ve studiích často užití doby do první progresse. Tento přístup nezohledňuje následné, v průběhu studie opakované příhody progresse, čímž potenciálně chybí celkový účinek léčby (Wolinsky et al., 2018).

Z MR protokolů se zdají být perspektivní měření atrofie mozku, zejména šedé hmoty, míra myelopatie objemu thalamu a přítomnost paramagnetického okraje lézí (Filippi et al., 2020).

Sérové hladiny lehkých řetězců neurofilament (sNfL) jsou spojeny s mírou EDSS a jsou vyšší u pacientů s progresivní než RR RS (Filippi et al., 2020). V kohortách pacientů s RR a progresivní RS byly vyšší výchozí hladiny sNfL spojeny, vyšším skóre EDSS za 5 let, CDP a konverzí do sekundární progresse za 5 let (Disanto et al., 2017). Použití sNfL jako biomarkeru progresse brání několik faktorů – vyšší hladiny sNfL jsou spojeny s vyšším věkem a aktivitou onemocnění, léčba hladiny sNfL významně snižuje a nejsou k dispozici normativní údaje všech věkových skupiny (Preziosa et al., 2020).

V roce 2018 byl navržen koncept „no evidence of progression or active disease“ (NEPAD) (Wolinsky et al., 2018), definovaný jako absence MR aktivity, relapsů a progresse definované EDSS a 9HPT a T25WF.

Účinek ocrelizumabu na ovlivnění progresse

Ocrelizumab ve studiích OPERA u pacientů s relaps remitentní RS snížil riziko CDP

o 46 % ve srovnání s interferonem beta-1a (IFN) (Hauser et al., 2017). Otevřená fáze těchto studií prokázala lepší efekt časného nasazení ocrelizumabu – tito pacienti měli v 7,5 letech sledování o 23 % nižší riziko CDP oproti pacientům, kteří zahájili léčbu IFN a po dvou letech byli převedeni na ocrelizumab (Giovannoni et al., 2021). Byť všechna data ukazují, nejlepší výsledek je při co nejčasnějším zahájení, v subanalýze studií OPERA byl prokázán vyšší účinek ocrelizumabu i v podskupině pacientů s vyšším rizikem počínající sekundární progresse s aktivitou. U pacientů s iniciální EDSS ≥ 4 prokázal snížení rizika CDP (hodnoceného pomocí EDSS, T25FW a 9HPT) o 26,9 % u ocrelizumabu oproti 16,6 % u IFN (Kappos et al., 2018).

Ocrelizumab je doposud jediný lék schválený na základě výsledků studie ORTARIO k léčbě primárně progresivní RS. Zde byl sledován efekt ocrelizumabu oproti placebo v časně fázi onemocnění – podíl pacientů s CDP se snížil o 24 % ve srovnání s placebem, byl pozorován menší objem T2 lézí u pacientů léčených ocrelizumabem (minus 92 % oproti placebo) a snížil i míru mozkové atrofie ve srovnání s placebem (Montalban et al., 2017). I u pacientů s primárně progresivní RS byla účinnost nejvyšší v podskupině < 40 let a s MR aktivitou (Turner et al., 2019). Pozitivní efekt časného nasazení ocrelizumabu u pacientů s primárně progresivní RS přetrvával i po 8 letech léčby (Wolinski et al., 2022). Byť při použití konceptu NEPAD na výsledky studie ORTARIO u většiny pacientů došlo ke klinické progresi nebo k projevům aktivity onemocnění, léčba ocrelizumabem toto riziko snižovala trojnásobně – od počátku do 120. týdne si 29,9 % a 42,7 % pacientů léčených ocrelizumabem ve srovnání s 9,4 % a 29,1 % pacientů léčených placebem udrželo NEPAD (Wolinsky et al., 2018).

V analýze opakovaných potvrzených progresí otevřených stadií studií OPERA a ORTARIO byl efekt na snížení rizika opakovaných progresí přítomný u pacientů s primárně progresivní i RR RS. V průběhu 8 let léčby byla míra opakované progresse postižení ve všech ukazatelích nižší u pacientů, kteří zahájili léčbu ocrelizumabem dříve, oproti těm, u nichž byla léčba odložena. I u pacientů, kteří přešli z komparátoru na ocrelizumab, se následně vyskytla

míra opakovaných příhod progresse podobná jako u pacientů, kteří byli nepřetržitě léčeni ocrelizumabem (Kappos et al., 2022).

Otázky dalšího výzkumu

Nejvýraznější efekt ocrelizumabu při časném nasazení lze vysvětlit deplecí CD20+ lymfocytů v periferní krvi ve fázi onemocnění, kdy jsou aktivované periferní imunitní buňky rekrutovány do CNS (Fereidan-Esfahani et al., 2015). V pozdějších progresivních stadiích při probíhající kompartmentalizaci zánětu za HEB lze tedy předpokládat nižší efekt deplece CD20+ lymfocytů v periferní krvi. Některá výše uvedená pozorování ale naznačují možný, byť nižší, efekt i v těchto stadiích, který lze částečně vysvětlit pozorovaným poklesem B lymfocytů v mozkomíšním moku i perivaskulárních prostorech i při periferní depleci (Martin et al., 2009). Přestup protilátek proti CD20+ lymfocytům přes neporušenou HEB je ale nepravděpodobný (Rubenstein et al., 2003). Logickým terapeutickým přístupem by tedy mohlo být intratékální podávání monoklonálních protilátek proti CD20+ lymfocytům. Ve studii s intratékálním podáváním rituximabu u pacientů s primárně progresivní RS s MR průkazem leptomeningeálního kontrastního zesílení došlo ke snížení periferních B buněk a přechodnému snížení B buněk v likvoru, ale nedošlo ke snížení výskytu enhancujících leptomeningeálních infiltrátů (Bhargava et al., 2019). Perspektivní by mohlo být i využití „malých molekul“ s lepším průnikem přes HEB studie s inhibitory Bruton's tyrosine kinázy (BTK). BTK je cytoplazmatická kináza exprimovaná v B lymfocytech a myeloidních buňkách, ale ne v T lymfocytech a natural killers buňkách. Např. fenebrutinib je v současné době zkoumán ve studii fáze III u primárně progresivní RS (NCT04544449).

Ačkoli současné režimy dávkování pro RS vedou k téměř úplné depleci cirkulujících B buněk, je zřejmá rozdílná kinetika rekonstituce B buněk závislá na dávce. Jednou z možných interpretací je, že téměř úplná periferní deplece B lymfocytů může být doprovázena různým stupněm deplece ve tkáních, imunitních buněčných nikách nebo oddělených kompartmentech, jako je

CNS (Bar-Or et al., 2021) Ocrelizumab prokázal vysokou účinnost na zastavení aktivity v dávce 600 mg. Při analýze podskupin byl statisticky významný rozdíl v ovlivnění progresse u pacientů s nižší hmotností, tedy pacientů, kteří měli vyšší hladiny ocrelizumabu (Hauser et al., 2023). Mechanismus tohoto efektu je nejasný. Ocrelizumab způsobuje rychlou depleci CD20+ lymfocytů v periferní krvi do dvou týdnů, což vede k rychlému potlačení aktivity – rezonanční do 4 týdnů, klinické do 8 týdnů (Barkhof et al., 2019). Byť při intervalu 26 týdnů dojde k replaci těchto B-lymfocytů v periferní krvi pouze u 5 % pacientů a medián opětovného doplnění na dolní hranici normy je 72 týdnů po ukončení podávání. Situace v jiných tělesných kompartmentech (zejména v CNS) je méně jasná. Odlišná dynamika repopulace B lymfocytů a omezený přístup monoklonálních protilátek do těchto tkání však může ovlivnit klinickou účinnost a mohla by souviset s kumulativním působením v čase na B lymfocyty v krvi a tkáních, protože deplece B lymfocytů se při opakovaném podávání ocrelizumabu stává ve tkáních výraznější.

Různé faktory, jako je dávka (resp. hmotnost), genotyp Fc-gamma receptoru (Anolik et al., 2003) a způsob podání (intravenózní/subkutánní), mohou ovlivnit farmakokinetiku a farmakodynamiku ocrelizumabu. Výzkum vyšších dávek ocrelizumabu a jejich účinnosti a bezpečnosti stále probíhá.

Závěr

V současné době je deplece B lymfocytů pomocí monoklonálních protilátek proti CD20+ lymfocytům účinnou léčebnou strategií zejména v počátečních fázích roztroušené sklerózy, vliv této léčby na progresi onemocnění je limitován. U pacientů s progresivní formou onemocnění může léčba protilátkami proti CD20+ lymfocytům oddálit nástup invalidity, ale není schopna zcela potlačit rozvinuté zánětlivé a degenerativní procesy v mozku a míše. V současné době můžeme nejlépe pomoci pacientům co nejčasnějším zahájením HET. Výzkum se zaměřuje na nové léky, které by mohly účinněji ovlivnit zánětlivé změny probíhající za HEB, možné interindividuální rozdíly v dáv-

kování CD20+ depleční terapie. Je otázkou, zda lze komplexní interakci mezi zánětlivými a neurodegenerativními procesy adekvát-

ně řešit monoterapií záměřenou na zánět. V budoucnu by se mělo uvažovat o kombinované terapii zahrnující imunoterapii, ale

také strategie remyelinizace nebo neuroprotektivní léčby, která nám v současné době chybí (Havla et Hohlfeld, 2022).

LITERATURA

1. Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, et al. The relationship of Fc-gammaRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(2):455-459.
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, O'Brien SM, Sweeney ML, et al. Clinical Perspectives on the Molecular and Pharmacological Attributes of Anti-CD20 Therapies for Multiple Sclerosis. *CNS drugs*. 2021;35(9):985-997.
4. Bhargava P, Wicken C, Smith MD, et al. Trial of intrathecal rituximab in progressive multiple sclerosis patients with evidence of leptomeningeal contrast enhancement. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019;30:136-140.
5. Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, et al. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain: a journal of neurology*. 2017;140(3):527-546.
6. Disanto G, Barro C, Benkert P, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2017;81(6):857-870.
7. Fereidan-Esfahani M, Brück W, Weber MS. Targeting Central Nervous System B Cells in Progression of Multiple Sclerosis: Is Intrathecal Anti-CD20 a Therapeutic Option? *JAMA neurology*. 2015;72(12):1407-1408.
8. Filippi M, Preziosa P, Langdon D, et al. Identifying Progression in Multiple Sclerosis: New Perspectives. *Annals of neurology*. 2020;88(3):438-452.
9. 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.
10. Hauser SL, Kappos L, Montalban, et al. Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients with Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. ECTRIMS 2021.
11. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2017;376(3):221-234.
12. Hauser SL, Bar-Or A, Weber MS, et al. Association of Higher Ocrelizumab Exposure With Reduced Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2023;10(2):e20094. DOI: 10.1212/NXI.0000000000200094.
13. Havla J, Hohlfeld R. Antibody Therapies for Progressive Multiple Sclerosis and for Promoting Repair. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neuro Therapeutics*. 2022;19(3):774-784.
14. Healy BC, Glanz BI, Swallow E, et al. Confirmed disability progression provides limited predictive information regarding future disease progression in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal – experimental, translational and clinical*. 2021;7(2): 2055217321999070.
15. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, et al. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. *Lancet neurology*. 2016;15(3):317-331.
16. Kappos L, Hartung HP, Hauser SL, et al. Eight-Year Analyses of Repeated Confirmed Disability Progressions in the OPERA I/II and ORATORIO Studies and Their Open-Label Extensions. ECTRIMS 2022.
17. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Ocrelizumab reduces disability progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) (ENCORE). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2018;89(6):A25.2-A25.
18. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet neurology*. 2023; 22(1):78-88.
19. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83(3): 278-286.
20. Martin M del P, Cravens PD, Winger R, et al. Depletion of B lymphocytes from cerebral perivascular spaces by rituximab. *Archives of neurology*. 2009;66(8):1016-1020.
21. Meinl E, Hohlfeld R. CD20 T Cells as Pathogenic Players and Therapeutic Targets in MS. *Annals of neurology*. 2021;90(5): 722-724.
22. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2017;376(3):209-220.
23. Montalban X, Matthews PM, Simpson A, et al. Real-world evaluation of ocrelizumab in multiple sclerosis: a systematic review. *Annals of clinical and translational neurology*. 2023;10(3):302-311.
24. Obermeier B, Mentele R, Malotka J, et al. Matching of oligoclonal immunoglobulin transcriptomes and proteomes of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Nature medicine*. 2008;14(6):688-693.
25. Portaccio E, Bellinva A, Fonderico M, et al. Progression independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. *Brain: a journal of neurology*. 2022;145(8):2796-2805.
26. Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Current state-of-art of the application of serum neurofilaments in multiple sclerosis diagnosis and monitoring. *Expert review of neurotherapeutics*. 2022;20(8):747-769.
27. Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J, et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood*. 2003;101(2):466-468.
28. 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.
29. Wolinsky JS, Montalban X, Hauser SL, et al. Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Annals of neurology*. 2018;84(4):527-536.
30. Wolinsky JS, Vermersch P, Hartung HP, et al. Sustained Reduction in 48-Week Confirmed Disability Progression in Patients with PPMS Treated with Ocrelizumab in the ORATORIO OLE: 8-Year Follow-Up. ECTRIMS 2022.