



REVIEW ARTICLE



시신경척수염 범주질환의 재발 방지 항체 치료

현재원

국립암센터 신경과

Monoclonal Antibody Treatment for Relapse Prevention in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

Jae-Won Hyun, MD, PhD

Department of Neurology, National Cancer Center, Goyang, Korea

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is an inflammatory disease of the central nervous system that can lead to devastating neurological disabilities such as blindness and impaired mobility. Given that NMOSD can cause severe neurological deteriorations even with a single episode, exploring effective relapse prevention strategies in NMOSD is imperative. Recently, various biological monoclonal antibody therapies targeting diverse mechanisms have shown efficacy in preventing relapses in NMOSD, as evidenced by clinical trials. These monoclonal antibody therapies include complement inhibition (eculizumab and ravulizumab), B-cell depletion (rituximab and inebilizumab), and interleukin-6 receptor blockade (tocilizumab and satralizumab) mechanisms. Some of these therapies are now reimbursable, and this review summarizes their mechanisms, administration methods, reimbursement status in Korea, efficacy, and safety profiles in clinical practice.

Journal of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology 15(1):17-22, 2024

Key Words: Neuromyelitis optica; Treatment; Antibody

Received
May 3, 2024

Revised
June 20, 2024

Accepted
June 25, 2024

I 서론

시신경척수염 범주질환은 중추신경계 염증성 질환으로 한 번의 재발로도 실명, 보행장애 등 치명적인 신경학적 장애를 남길 수 있어 효과적인 재발 방지 치료를 하는 것이 중요한 질환이다.¹ 최근 다양한 기전의 생물학적 단일 클론 항체 치료제들이 시신경척수염 범주질환에서 재발 방지 치료 효과를 가지는 것 이 임상시험을 통해 입증되어 환자들에게 큰 희망을 주었다.^{2,3}

이러한 항체 치료제에는 크게 보체 억제, B세포 억제, interleukin-6 (IL-6) 수용체 억제 기전의 약물들이 포함되어 있다. 보체 억제 기전 약으로는 eculizumab, ravulizumab이 있고 B 세포 억제 기전 약으로는 rituximab, inebilizumab이 있으며, IL-6 수용체 억제 기전의 약은 tocilizumab, satralizumab이 있다.^{2,3} 일부 약들은 국내에서도 급여 투약이 가능해진 상황으로 이번 종설을 통해 이러한 단일 클론 항체 재발 방지 치료제들의 기전, 투약 방법, 국내 급여 현황, 효능, 안전성 등 실제 진료에서 필요한 정보 위주로 고찰하고자 한다.

Address for correspondence: Jae-Won Hyun, MD, PhD
Department of Neurology, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea
Tel: +82-31-920-1660, Fax: +82-31-925-5524
E-mail: 12141@ncc.re.kr

I 본론

Eculizumab

Eculizumab은 C5 보체 단백질에 결합하여 말단 보체 경로를 방해하는 인간화된 단일 클론 항체이다.⁴ Eculizumab은 첫 4주 동안 1주에 한 번 900 mg을 정맥주사로 투약하며, 1주 뒤 1,200 mg을 투약한 뒤 2주 간격으로 1,200 mg을 투약 한다.⁴ Eculizumab은 미국, 일본, 유럽 등에서 아쿠아포린-4 항체(AQP4-IgG) 양성 성인 neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) 환자의 치료에 승인되었고 우리나라에서도 최근 AQP-4-IgG 양성인 만 18세 이상의 성인 시신경척수염 범주질환 환자에서 급여 처방이 가능해졌으며 급여 기준은 다음과 같다. Eculizumab 투여 시점에 확장 장애 상태 척도 (extended disability status scale, EDSS) 점수 ≤7이면서 다음의 조건 중 하나를 만족하는 경우로, 최근 1년 이내 적어도 2번의 증상 재발 또는 최근 2년 이내 적어도 3번(최근 1년 이내 1번 포함)의 증상 재발이 있는 경우로서, rituximab 주사제의 급여 기준에 적합하여 3개월 이상 해당 약제를 투여하였음에도 증상 재발이 있거나, 부작용으로 투여를 지속할 수 없는 경우(전체 재발 중 1번이라도 심각한 재발[신경학적 증상이 가장 악화된 시기의 단안 시력 <0.1 또는 EDSS 점수 ≥6]이 있어야 함) 또는 satralizumab 주사제의 급여 기준에 적합하여 3개월 이상 해당 약제를 투여하였음에도 증상 재발이 있거나, 부작용으로 투여를 지속할 수 없는 경우에 급여 투약이 가능하다.

소규모의 초기 연구를 거친 후 제III상 무작위 대조 연구 (PREVENT)와 확장 연구들이 실시되어 시신경척수염 범주질환의 재발 방지 치료로서의 eculizumab의 효능을 평가했다.^{4,8} 질환 활성도가 높은 AQP4-IgG 양성 성인 환자들을 포함한 PREVENT 임상시험에서 eculizumab은 위약 대비하여 단일 요법 혹은 병용요법으로 재발 발생 위험을 유의하게 감소시켰다.⁴ PREVENT 임상시험에서 33명의 AQP4-IgG 양성 시신경척수염 범주질환 환자가 중위수 2.8년 동안 eculizumab 단독요법을 받았고 장기적인 효능 확인을 위한 open label 확장 연구에서 192주 시점에 이들 환자의 96%가 재발 판정을 받지 않았다.⁸ Eculizumab은 처음 주사 시 1-2주 이내 빠른 작용을 하는 것으로 알려져 있다.^{4,9} Eculizumab에 대한 항약물 항체 발생은 보고된 바 있지만, 이러한 경우에도 약물의 치료 효능에 크게 영향을 주지 않는 것으로 보고되었다.⁹ 발작성 야간 혈색뇨 환자에서 C5 유전자의 유전적 변이가 eculizumab의 치료 반응에 미치는 영향이 보고되어 있지만,¹⁰ 시신경척수염 범주질환에서의 역할은 아직 명확하지 않아 향후 연구가 필요하다.

Eculizumab의 안전성에 대한 정보로 PREVENT 임상시험에서 eculizumab과 azathioprine 치료를 동시에 받은 환자 중 하나가 연쇄상구균(streptococcal) 배양 양성 소견을 보이며 농흉(pleural empyema)으로 사망한 경우가 있었다.⁴ Eculizumab 투약 최소 2주 전 수막구균(meningococcal) 예방 주사 투약이 권고되며, eculizumab의 즉각적인 투약이 필요한 경우 수막구균 예방 주사 후 2주간 예방적 항생제를 투약하는 것이 권고된다.^{4,9} 주입 관련 반응 및 아나필락시스는 드물며, III상 임상시험에서 이러한 반응으로 인해 시신경척수염 범주질환 환자가 치료를 중단한 사례는 없었다.⁴

Ravulizumab

Ravulizumab은 C5 보체 단백질을 표적으로 하는 장기 효과를 가진 단일 클론 항체 치료제로 세포 내 항체 재활용 기전을 변경하는 엔지니어링을 통해 eculizumab보다 4배 더 긴 반감기를 가지고 있어 8주마다 정맥주사로 투여하면 되므로 2주마다 투약이 필요한 eculizumab보다 긴 간격으로 투약할 수 있다.¹¹ Ravulizumab은 체중을 기반으로 한 용량을 첫날 (2,400-3,000 mg)과 15일(3,000-3,600 mg)에 투약하게 되고 이후 8주 간격으로 3,000-3,600 mg을 정맥주사한다.¹¹ 유럽에서는 최근 AQP4-IgG 양성 성인 시신경척수염 범주질환 환자의 치료를 위해 ravulizumab의 사용이 승인되었으나 국내에서는 아직 승인되지 않았다.

AQP4-IgG 양성 시신경척수염 범주질환을 대상으로 ravulizumab을 평가하는 제III상 시험(CHAMPION-NMOSD)이 진행되었고,¹¹ 확장 연구는 아직 진행 중이다. 이 연구에서는 ravulizumab이 open label로 제공되었으며, 연구 윤리 관점에서 eculizumab 3상 연구인 PREVENT의 위약 대조군과 비교하였다.¹¹ Ravulizumab과 eculizumab을 비교하는 비열등성 임상시험은 상기 약 투약 시 재발이 드물게 발생함으로 인해 수천 명의 환자를 모집해야 해서 실현 가능하지 않았다. PREVENT 임상시험 위약 대조군이 동일 기간에 47명 중 20명이 재발을 경험한 것과 비교하여 최소한 50주 동안 약물을 투약한 후 ravulizumab에서 재발이 관찰되지 않았다.¹¹ ravulizumab을 투여하기 전에 rituximab 치료를 받은 환자와 그렇지 않은 환자 사이에는 치료 효과에 차이가 없었다. 또한, ravulizumab의 약리 역학 분석은 eculizumab과 거의 동일한 C5 억제를 보여주었다. 작용 시작은 빠르며, 첫 주사 후 거의 완전한 보체 억제가 관찰된다.¹² Ravulizumab에 대한 항약물 항체의 발생은 중증 근무력증 환자에서는 관찰되었으나, 시신경척수염 범주질환 환자에서는 관찰되지 않았다.¹³

Ravulizumab의 부작용은 eculizumab과 유사하게 보고되었는데 CHAMPION 임상시험 중에 수막구균 감염이 2건 보고되었다(한 명은 단독요법을 받았으나, 다른 한 명은 myco-phenolate mofetil 및 스테로이드를 병용 치료하고 있었으며, 13개월 전 rituximab에 노출되어 여전히 감소된 CD19 B-세포 수를 보이고 있었던 환자였다). 두 환자 모두 후유증 없이 회복되었고 사망 사례는 보고되지 않았다.¹¹ 일반적으로 보체계 억제는 캡슐화된 세균 감염의 위험을 최대 2,000배까지 증가시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.¹⁴ 이러한 감염을 예방하기 위해서 ravulizumab 치료를 시작하기 최소한 2주 전에 수막구균 예방 접종을 완료하거나, ravulizumab 치료를 즉시 시작해야 할 경우 예방 접종 완료 후 적어도 2주간 항생제 예방 치료를 받는 것이 권고되나, 시신경척수염 범주질환 환자의 최상의 예방 접종 시기를 결정하기 위해 더 많은 연구가 필요하며 환자들은 치료 시작 전 수막염 증상에 대해 종합적으로 상담을 받는 것이 권고된다.^{2,11}

Tocilizumab

Tocilizumab은 IL-6 수용체에 대한 인간화된 항체 치료제로 IL-6는 염증 촉진 및 항 염증 기능을 모두 가진 다방향 cytokine이다.¹⁵ Tocilizumab은 6-8 mg/kg를 4-6주 간격으로 정맥주사한다.¹⁵ 시신경척수염 범주질환 환자의 뇌척수액 내 IL-6 수준이 상당히 높게 보고되었고, 전향 혹은 후향적 소규모 증례 연구를 통해 tocilizumab 투약이 rituximab을 포함한 면역 치료제 투약 이후 시신경척수염 범주질환의 재발 방지에 도움이 된다는 것이 보고되어 tocilizumab이 시신경척수염 범주질환의 치료 대안으로 제시되었다.^{16,17} 최근 TANGO 임상시험은 높은 질환 활성도를 가진 시신경척수염 범주질환에서 tocilizumab이 azathioprine보다 재발을 방지하는 데 더 효과적임을 보여주었으나,¹⁵ 시신경척수염 범주질환의 초기 치료제로서의 tocilizumab에 대한 자료 및 장기 치료 효과 등에 대한 자료는 아직 부족하다. 부작용으로는 게실염 및 위장 천공의 위험이 보고되어 있다.¹⁸

Satralizumab

Satralizumab은 최적화된 항체 재활용 기전을 바탕으로 tocilizumab에 비해 더 긴 반감기를 가지도록 개발된 IL-6 수용체에 대한 인간화된 단일 클론 항체이다.¹⁹ Satralizumab은 0, 2, 4주에 120 mg을 피하 주사로 투약하며 이후 4주마다 동량 피하 주사로 투약한다.^{20,21} Satralizuamb은 2020년 캐나다와 미국, 일본에서, 2021년 유럽에서 AQP4-IgG 양성 시신경

척수염 범주질환 치료 약제로 승인되었다. 국내에서는 2023년 만 18세 이상 성인 시신경척수염 범주질환에서 급여 투약이 가능하며 급여 기준은 다음과 같다. Satralizumab 투여 시점에 EDSS 점수가 6.5 이하이고 최근 2년 이내 적어도 2번(최근 1년 이내 1번 포함)의 증상 재발이 있는 경우로서 rituximab 주사제의 급여 기준에 적합하여 3개월 이상 해당 약제를 투여하였음에도 증상 재발이 있거나 부작용으로 투여를 지속할 수 없는 경우 급여 투약이 가능하다.

시신경척수염 범주질환 환자에서 피하 주사 satralizumab의 효능을 평가하기 위한 두 가지 중요한 임상시험인 SAkuraStar(단독요법)와 SAkuraSky(부가요법)에서 시신경척수염 범주질환 환자의 재발을 감소시키는 것이 확인되었다.^{20,21} 이 연구들에서 AQP4-IgG 양성 시신경척수염 범주질환 환자에서는 재발 방지에 효과적이었지만 AQP4-IgG 음성 시신경척수염 범주질환 환자에서는(비록 항체 음성 환자에 대해 결론을 내리기에 충분한 수에서 연구가 진행되지는 못 했으나) 그렇지 않았다. 청소년 시신경척수염 범주질환 환자에 대한 첫 번째 치료로서의 satralizumab 사용 경험은 제한적이다. SAkuraStar에서 satralizumab 치료를 받은 청소년은 4명이었고, SAkuraSky에는 청소년이 포함되지 않았다.^{20,21} SAkuraSky 및 SAkuraStar 임상시험의 확장 기간 연구에서 장기 효과에 대한 자료가 제공되었으며, 중위수 4.4년간 satralizumab을 투여받은 111명의 AQP4-IgG 양성 환자를 포함하였고, 이 중 70% 이상 재발이 없었고, 90%가 심한 재발이 없었으며, 85% 이상이 EDSS 점수 악화를 경험하지 않았음이 확인되었다.²² 두 주요 임상시험 연구 결과에서 확인된 장기 안전성 자료는 치료 노출 기간이 중위수 4년이고, 최대 7년 동안 새로운 안전성 문제가 없었으며, 기회 감염 사례가 보고되지 않았다.²³

Rituximab

Rituximab은 CD20 양성 B세포에 결합하는 단일 클론 항체로 기존 후향적 연구들을 통해 효과가 보고되어 투약되어 왔고, 2020년 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 RIN-1 임상시험을 통해 효능에 대한 근거가 보완되었으며 open label 확장 연구도 시행되었다.²⁴⁻²⁶ 임상시험 결과를 토대로, rituximab은 최근 일본에서 시신경척수염 범주질환 재발 방지 치료약으로 승인되었다. 우리나라에서는 시신경척수염 범주질환 환자에서 선형 재발 방지 치료에 부작용이 있거나 반응이 없는 경우 2차 약으로만 급여가 가능하다. 초기 유도를 위해 1주 간격으로 체표면적당 375 mg/m² 혹은 2주 간격 1,000 mg씩 투약하고, 이후 CD19 양성 B세포 및 CD27 기억 세포를 치료 모니터링을 위한

생체 표지자로 활용하여 B세포가 회복되는 정도를 확인하여 재투약을 결정하는 것이 권고된다.^{26,27} 항 약물 항체는 rituximab의 효능에 영향을 미칠 수 있으며, FCGR3A 다형성(F/F 변이)도 rituximab의 치료 반응에 영향을 줄 수 있다.^{26,28}

RIN-1 연구 및 open label 연장 RIN-2 연구에서 관찰된 대부분의 부작용은 투약 시 약물 주입과 관련된 것이었다.^{24,25} 치료 기간이 길어질수록 감마글로불린 저하 위험 및 그에 따른 상기도 및 요로 감염 등을 포함한 감염 위험이 증가한다.^{29,30} Rituximab 단독요법에서 기회 감염은 드물며, rituximab 치료를 받은 암 및 전신 홍반루푸스와 같은 류머티스질환이 병발되어 있는 환자들, 병용 면역 억제요법을 받는 환자들에서 진행성 다발성 백색질 변성(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)이 보고되었지만 시신경척수염 범주질환에서 보고된 경우는 없다.^{31,32} 드물지만 시신경척수염 범주질환 환자들에서 rituximab 사용 후 수년에 걸쳐 지속되는 백혈구 감소 및 심각한 중성구 감소 혹은 B세포 억제가 보고된 바 있다.^{33,34}

Inebilizumab

Inebilizumab은 CD19 양성 B세포 및 항체를 생성하는 plasma 세포와 결합하여 제거하는 인간화된 단일 클론 항체 치료제이다.³⁵ Inebilizumab은 300 mg을 1일과 14일에 정맥주사로 투약하며 이후 6개월 간격으로 300 mg 투약한다.³⁵ Inebilizumab은 미국에서 2020년에 AQP4-IgG 양성 시신경척수염 범주질환 성인 환자의 치료를 위해 처음으로 승인되었고 이후 유럽을 포함한 지역에서 단독요법으로 승인을 받았으나 국내에서 아직 급여 투약은 가능하지 않다.

III상 무작위 대조 연구(N-Momentum) 및 open label 확장 연구에 따르면, inebilizumab은 시신경척수염 범주질환 환자에서 위약 대비하여 재발 발생률을 유의하게 감소시켰다.³⁵⁻³⁷ 확장 연구 기간 동안(중위수 4.5년), inebilizumab의 효과는 지속되었으며, 대부분의 재발은 치료 시작 후 첫 해에 발생했다.³⁷ 4주의 유도 치료 종료 후에 B세포 및 plasma 세포는 기저 상태의 10% 미만으로 감소하며, 치료 시작 6개월 후에는 70%의 환자에서 μ L당 4세포 이하로 감소한 양상을 보인다고 보고되었다.³⁸ Inebilizumab 치료를 받은 환자들의 혈청 glial fibrillary acidic protein 및 neurofilament light chain 농도는 위약군에 대비하여 유의하게 낮았으며,^{39,40} 항 약물 항체는 일부에서 관찰되었지만 inebilizumab의 효능에 영향을 미치지 않았다.³⁸ Rituximab 치료 효과에 영향을 주는 것으로 알려진 FCGR3A F/F 변이가 있는 환자에서도 inebilizumab 치료 효과는 줄어들지 않음이 최근 연구를 통해 보고되었다.⁴¹

Inebilizumab 치료의 부작용으로는 감염 및 주입 관련 반응이 포함되고 주로 처음 주입 시 발생했으며 기회 감염이나 바이러스 감염 재활성화 사례는 보고되지 않았다.³⁷ Open label 기간 동안 두 명의 환자가 사망하였는데 한 환자는 open label 등록 직전 심한 폐렴을 경험한 후 inebilizumab의 첫 번째 투약 후 호흡곤란으로 사망했고, 다른 환자는 inebilizumab 3회 투여 후 새로운 신경학적 증상 및 대뇌의 큰 병변이 발생하여 사망하였다. PML이 감별 진단으로 고려되었지만 확진되지 않았다.³⁷

I 결론

다양한 생물학적 항체 치료가 임상시험을 통해 과학적 근거를 얻고 이를 바탕으로 시신경척수염 범주질환 환자들에게 희망을 줄 것으로 기대되고 있다. 시신경척수염 범주질환은 한번의 재발로도 설명, 보행장애 등 심각한 신경학적 장애를 유발할 수 있는 질환으로 전문가들은 과학적 근거를 바탕으로 효능이 높은 재발 방지 항체 치료제를 가능한 조기에 투약하는 것을 가이드라인을 통해 권고하고 있다.^{2,42} 현재 국내에서도 시신경척수염 범주질환 항체 치료제의 건강 보험의 급여 기준이 마련되고 있는 상황으로 이러한 기준들이 의과학적인 근거를 바탕으로 정립되어 환자들에게 더 큰 희망을 전할 수 있기를 기대한다.

I REFERENCES

1. Kim W, Kim SH, Kim HJ. New insights into neuromyelitis optica. *J Clin Neurol* 2011;7:115-127.
2. Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Häußler V, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: attack therapy and long-term management. *J Neurol* 2024;271:141-176.
3. Kim W, Kim HJ. Monoclonal antibody therapies for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Clin Neurol* 2020;16:355-368.
4. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019;381:614-625.
5. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 2013;12:554-562.
6. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Levy

- M, Kim HJ, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in aquaporin-4 IgG-positive NMOSD. *Ann Neurol* 2021;89:1088-1098.
7. Palace J, Wingerchuk DM, Fujihara K, Berthele A, Oreja-Guevara C, Kim HJ, et al. Benefits of eculizumab in AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorder: subgroup analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial. *Mult Scler Relat Disord* 2021;47:102641.
 8. Pittock SJ, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Kim HJ, Oreja-Guevara C, et al. Eculizumab monotherapy for NMOSD: data from PREVENT and its open-label extension. *Mult Scler* 2022;28:480-486.
 9. Food and Drug Administration US. SOLIRIS product information. In: SOLIRIS® (eculizumab) injection, for intravenous use Initial U.S.
 10. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med* 2014;370:632-639.
 11. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, de Sèze J, Levy M, et al. Ravulizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Neurol* 2023;93:1053-1068.
 12. Ortiz S, Pittock S, Berthele A, Levy M, Nakashima I, Guevara CO, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ravulizumab in adults with anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder during the phase 3 CHAMPION-NMOSD trial. *AAN Meeting* 2023;S5:004.
 13. Vu T, Ortiz S, Katsuno M, Annane D, Mantegazza R, Beasley KN, et al. Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis. *J Neurol* 2023;270:3129-3137.
 14. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:734-737.
 15. Zhang C, Zhang M, Qiu W, Ma H, Zhang X, Zhu Z, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2020;19:391-401.
 16. Uzawa A, Mori M, Masuda H, Ohtani R, Uchida T, Sawai S, et al. Interleukin-6 analysis of 572 consecutive CSF samples from neurological disorders: a special focus on neuromyelitis optica. *Clin Chim Acta* 2017;469:144-149.
 17. Collongues N, Ayme-Dietrich E, Monassier L, de Seze J. Pharmacotherapy for neuromyelitis optica spectrum disorders: current management and future options. *Drugs* 2019;79:125-142.
 18. Kastrati K, Aletaha D, Burmester GR, Chwala E, Dejaco C, Dougados M, et al. A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open* 2022;8:e002359.
 19. Igawa T, Ishii S, Tachibana T, Maeda A, Higuchi Y, Shimaoka S, et al. Antibody recycling by engineered pH-dependent antigen binding improves the duration of antigen neutralization. *Nat Biotechnol* 2010;28:1203-1207.
 20. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020;19:402-412.
 21. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019;381:2114-2124.
 22. Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, Yamamura T, Fujihara K, Saiz A, et al. Long-term efficacy of satralizumab in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder from SAkuraSky and SAkuraStar. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;10:e200071.
 23. Yamamura T, Weinshenker B, Yeaman MR, De Seze J, Patti F, Lobo P, et al. Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAkuraSky and SAkuraStar. *Mult Scler Relat Disord* 2022;66:104025.
 24. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriyama T, Ochi K, Maruyama H, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:298-306.
 25. Tahara M, Oeda T, Okada K, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, et al. Compassionate open-label use of rituximab following a randomised clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration. *Mult Scler Relat Disord* 2022;60:103730.
 26. Kim SH, Jeong IH, Hyun JW, Joung A, Jo HJ, Hwang SH, et al. Treatment outcomes with rituximab in 100 patients with neuromyelitis optica: influence of FCGR3A polymorphisms on the therapeutic response to rituximab. *JAMA Neurol* 2015;72:989-995.
 27. Abbadessa G, Miele G, Maida E, Minervini G, Lavorgna L, Bonavita S. Optimal retreatment schedule of rituximab for neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 2022;63:103926.
 28. Oomen I, Nassar-Sheikh Rashid A, Bouts AHM, Gouw SC, Kuijpers TW, Rispens T, et al. Anti-rituximab antibodies affect pharmacokinetics and pharmacodynamics of rituximab in children with immune-mediated diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2022;40:183-190.
 29. Kim SH, Park NY, Kim KH, Hyun JW, Kim HJ. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia and risk of infection in neuromyelitis optica spectrum disorders: a 14-year real-life experience. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;9:e1179.
 30. Marcinnò A, Marnetto F, Valentino P, Martire S, Balbo A, Drago A, et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia

- in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5:e498.
31. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2009;60:3761-3765.
32. Bennett CL, Focosi D, Socal MP, Bian JC, Nabhan C, Hruskcsky WJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab: a 20-year review from the southern network on adverse reactions. *Lancet Haematol* 2021;8:e593-e604.
33. Plate A, Havla J, Kümpfel T. Late-onset neutropenia during long-term rituximab therapy in neuromyelitis optica. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3:269-272.
34. Sechi E, Zarbo R, Biancu MA, Chessa P, Idda ML, Orrù V, et al. Prolonged B-cell depletion after rituximab in AQP4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroimmunol* 2021;358:577666.
35. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394:1352-1363.
36. Marignier R, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk D, et al. Disability outcomes in the N-MOmentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8:e978.
37. Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, Cimbora D, She D, Drappa J, et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥4 years in the N-MOmentum trial. *Mult Scler* 2022;28:925-932.
38. Bennett JL, Aktas O, Rees WA, Smith MA, Gunsior M, Yan L, et al. Association between B-cell depletion and attack risk in neuromyelitis optica spectrum disorder: an exploratory analysis from N-MOmentum, a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre phase 2/3 trial. *EBioMedicine* 2022;86:104321.
39. Aktas O, Hartung HP, Smith MA, Rees WA, Fujihara K, Paul F, et al. Serum neurofilament light chain levels at attack predict post-attack disability worsening and are mitigated by inebilizumab: analysis of four potential biomarkers in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023;94:757-768.
40. Aktas O, Smith MA, Rees WA, Bennett JL, She D, Katz E, et al. Serum glial fibrillary acidic protein: a neuromyelitis optica spectrum disorder biomarker. *Ann Neurol* 2021;89:895-910.
41. Kim HJ, Aktas O, Patterson KR, Korff S, Kunchok A, Bennett JL, et al. Inebilizumab reduces neuromyelitis optica spectrum disorder risk independent of FCGR3A polymorphism. *Ann Clin Transl Neurol* 2023;10:2413-2420.
42. Paul F, Marignier R, Palace J, Arrambide G, Asgari N, Bennett JL, et al. International delphi consensus on the management of AQP4-IgG+ NMOSD: recommendations for eculizumab, inebilizumab, and satralizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;10:e200124.