

REVIEW ARTICLE



다발성경화증 환자들에서 Ocrelizumab의 임상적 유용성에 대한 고찰

안석원

중앙대학교 의과대학 중앙대학교 서울병원 신경과

The Clinical Utility of the Ocrelizumab for the Patients with Multiple Sclerorsis

Suk-Won Ahn, MD, PhD

Department of Neurology, Chung-Ang University Seoul Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, autoimmune, inflammatory disease of the central nervous system, primarily affecting young adults, and is characterized by demyelination and neurodegeneration. Although several disease-modifying therapies (DMTs) are available in Korea, patients who experience inadequate responses or disease progression continue to require more effective and safer therapeutic options. Ocrelizumab, a humanized monoclonal antibody targeting CD20 of B cells, has shown high efficacy in both relapsing forms of multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis patients. It was approved by the Food and Drug Administration in 2017 and approved by Ministry of Food and Drug Safety Korea in 2024. Clinical trials such as the OPERA and ORATORIO studies demonstrated that ocrelizumab significantly reduced relapse rates, disability progression, and magnetic resonance imaging lesions compared to interferon beta 1a or placebo. Real-world data further supports its clinical value, showing similar or superior efficacy to other high-efficacy DMTs. Long-term safety profile of ocrelizumab remains favorable, with manageable risks such as infections, particularly lower respiratory tract and urinary tract infections. This review discusses the clinical value of ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis, its potential as a tolerable high efficacy treatment option for patients in need of more effective therapies. Based on the clinical evidence, ocrelizumab offers a promising therapeutic opportunity for Korean MS patients, especially those with high disease activity, and is expected to become an essential part of MS treatment strategies worldwide.

J Mult Scler Neuroimmunol 2024;15(2):49-54

Key Words: Multiple sclerosis; Ocrelizumab; Monoclonal antibody; B lymphocyte; Disease modifying therapy

Received

October 25, 2024

Revised

November 25, 2024

Accepted

November 26, 2024

I 서론

Address for correspondence: Suk-Won Ahn, MD, PhD
Department of Neurology, Chung-Ang University Seoul Hospital,
Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro,
Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea
Tel: +82-2-6299-2480, Fax: +82-2-6299-3153
E-mail: icandr@cau.ac.kr

다발성경화증(multiple sclerosis, MS)은 주로 젊은 층에서 발생하는 중추신경계 탈수초성질환으로 만성 염증 질환으로 병변에 따라 다양한 형태의 증상을 나타내며, 결국은 신경 손상으로 인해 신체적 장애를 동반하게 된다. 2020년 건강보험청구 자료를 통해 유병률을 분석하여 발표한 자료¹에 따르면, 2016년 기

준 다발성경화증 유병률은 10만 명당 3.23명이다. 국내 인구를 2024년 국내 인구 약 5,100만 명으로 대입하면 약 1,600여 명으로 추정된다. 다발성경화증은 특히 발병 초기에는 재발 후 장애 없이 호전되는 경우가 많지만 시간이 지나고 재발이 반복되면서 완전히 호전되지 않고 장애가 남게 된다. 따라서, 발병 후 빠른 시기에 질병을 진단하여 치료를 시작하는 것이 예후를 좋게 하는 데 매우 중요하다.²

지난 20년 이상 동안 다양한 다발성경화증 질병 조절 치료제(disease modifying therapy, DMT)가 개발되었고, 국내에도 다양한 약제가 사용되고 있다. Ocrelizumab이 국내에서 허가되기 전까지 사용 가능했던 약제는 Interferon beta 제제, Glatiramer acetate, Fingolimod, Teriflunomide, Dimethyl Fumarate, Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribine 등이었다.

이처럼 많은 치료 옵션에도 불구하고 여전히 기존의 약제에 반응이 불충분하여 재발을 반복하거나 진행이 되는 환자들이 존재하여 질병 조절 효과가 높으면서도 안전한 추가 약제에 대한 미충족 수요가 있는 상황이었다. 이러한 상황에서 고효능 질병 조절 치료제로 국외에서 활발하게 사용되고 있는 ocrelizumab이 최근 국민건강보험 급여 적용을 앞두고 있어, 해당 약제의 특징과 효과 및 안전성, 임상적 유용성 등에 대해서 정리해 보고자 한다.

I 본문

Ocrelizumab의 작용 기전

Ocrelizumab은 B세포 표면에 존재하는 CD20 분자에 선택적으로 결합하는 재조합 인간화 단클론항체이다.³ Ocrelizumab은 미성숙 B세포와 성숙 B세포를 모두 소실시키지만, CD20 음성 형질세포는 보존된다. 이러한 항CD20 효과는 보체 의존성 세포독성(complement-dependent cytotoxicity)과 항체 의존성 세포 매개 세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity) 작용으로 나타난다.⁴ Ocrelizumab은 relapsing multiple sclerosis (RMS) 환자를 대상으로 한 3상 연구 OPERA에서 투여 2주 후 CD19⁺ B세포를 완전히 감소시켰으며,⁵ 2상 시험에서 ocrelizumab 마지막 투여 후 B세포의 재활성화가 되는 기간은 72주 후로 확인되었다.⁶

B세포는 다발성경화증의 발병 기전에서 염증성 T세포의 활성화, 염증성 사이토카인 분비, 자가항체 생성 등에 중요 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 특히 질병이 진행됨에 따라 중추신경

계 내에서 병인 과정의 구획화(compartmentalization)가 관찰되고, 피질하 병변(subpial cortical lesion)과 관련된 B세포가 풍부한 수막 응집은 이차 진행형 다발성경화증(secondary progressive MS, SPMS)에서 보다 흔하게 보고되는 것으로 알려져 있다.⁴ 이러한 B세포 억제 기전을 통해 ocrelizumab이 재발 완화형 다발성경화증뿐만 아니라 진행성 다발성경화증에도 효과를 나타내는 것으로 생각해 볼 수 있다.

Ocrelizumab의 임상 연구 결과

Ocrelizumab은 RMS 환자를 대상으로 한 대규모 3상 임상시험(OPERA)과 primary progressive multiple sclerosis (PPMS) 환자를 대상으로 한 임상시험(ORATORIO)을 통해 그 효과와 안전성을 확인하였다.

RMS 환자 1,656명을 대상으로 한 OPERA I 및 II 무작위 3상 임상시험⁵에서, 일차 평가변수인 연간 재발률(annual relapse rate, ARR)은 ocrelizumab 투여군이 interferon beta-1a 투여군에 비하여 각각 46% (0.16 vs. 0.29; $p<0.001$), 47% (0.16 vs. 0.29; $p<0.001$) 더 낮아 재발 위험을 거의 절반 이하로 줄였다. 통합 분석에서 12주간의 장애 진행이 확인된 환자의 비율(12-week confirmed disability progression)도 interferon beta-1a보다 낮았으며(9.1% vs. 13.6%; hazard ratio [HR], 0.60; 95% confidence interval [CI], 0.45-0.81; $p<0.001$), 24주간 장애 진행이 확인된 환자의 비율(24-week confirmed disability progression)도 역시 유의하게 낮았다(6.9% vs. 10.5%; HR, 0.60; 95% CI, 0.43-0.84; $p=0.003$). T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) gadolinium-enhancing 병변 수는 OPERA I 및 OPERA II에서 각각 ocrelizumab 투여군에서 interferon beta-1a 대비 94% (0.02 vs. 0.29; $p<0.001$), 95% (0.02 vs. 0.42; $p<0.001$)로 낮게 나타났다.

안전성 측면에서는 ocrelizumab 투여 중 가장 흔하게 발생한 이상 반응은 주입 관련 반응(34.3%)이었으나, 대부분 경증-중등도의 반응으로 주로 첫 번째 주입 시 발생하였다. 중대한 감염은 ocrelizumab으로 치료한 환자의 1.3%, interferon beta-1a로 치료한 환자의 2.9%에서 발생했다. 중대한 이상 반응은 OPERA I에서는 ocrelizumab군에서 6.9%, interferon beta-1a군에서는 7.8%였으며, OPERA II에서는 ocrelizumab 군, interferon beta-1a군 각각 7.0%, 9.6%로 나타났다.

OPERA I, II 연구에는 연구 이전 2년 동안 다른 DMT를 투여받지 않은 환자가 약 70%였으며 하위 분석⁷에서 이전 치료 DMT 치료 이력이 있던 환자, 없던 환자 모두에서 ocrelizumab 군이 interferon beta-1a군 대비 ARR, 장애 진행 등을 유의하

게 억제하는 효과를 보였으며, 재발은 이전 DMT 치료를 받았던 환자군에서 interferon beta-1a 투여군과의 차이가 더 크게 나타났다.

OPERA 임상시험의 intention-to-treat pooled analysis⁸ 결과, ocrelizumab은 interferon beta-1a에 비해 복합 confirmed disability accumulation (HR, 0.67), progression independent of relapse activity (HR, 0.78) 및 relapse-associated worsening (HR, 0.47)의 발생 위험을 감소시키는 데 우수했다.

PPMS 환자를 대상으로 한 ocrelizumab과 위약의 효과를 비교한 ORATORIO 3상 임상시험⁹에서, 12주째 장애 진행이 확인된 환자의 비율은 ocrelizumab 투여군에서 32.9%, 위약 39.3% (relative risk [RR], 0.76; 95% CI, 0.59-0.98; $p=0.03$)로 나타났으며, 24주째 장애 진행이 확인된 환자의 비율은 ocrelizumab 29.6%, 위약 35.7%였다(RR, 0.75; 95% CI, 0.58-0.98; $p=0.04$). 또한 ocrelizumab 투여군이 위약군에 비하여 걷기 수행 능력이 높았으며($p=0.04$), MRI T2 병변 용적 부피는 ocrelizumab군에서 3.4% 감소, 위약군에서 7.4% 증가($p<0.001$), 뇌 용적 손실 비율은 각각 0.9%, 1.09% ($p=0.02$)로 나타났다.

ORATORIO 임상시험의 double-blind period 및 extended controlled period 연구¹⁰에 따르면, ocrelizumab은 위약과 대비하여 휠체어 사용 위험을 46% 유의하게 감소시켰으며(risk of 24-week confirmed expanded disability status scale [EDSS] ≥ 7.0 ; HR, 0.54; 95% CI, 0.31-0.92; $p=0.02$), 휠체어가 필요한 시점까지의 기간을 7.1년 지연시켰다(extrapolated median time to 24-week confirmed EDSS ≥ 7.0 ; 12.1 years vs. 19.2 years).

위의 3상 임상시험 결과를 바탕으로 ocrelizumab은 활성 이차 진행형 다발성경화증을 포함한 재발형 다발성경화증과 일차 진행성 다발성경화증의 질병 조절 치료제로 지난 2017년 Food and Drug Administration 승인되어 여러 국가에서 다발성경화증 치료에 사용되고 있으며, 2024년 5월 국내 식약처 승인을 받았다.

Ocrelizumab의 장기 유효성 및 안전성 데이터

다발성경화증의 질병 조절 치료는 지속적으로 필요하기에 약제의 장기 유효성과 안전성을 고려하는 것이 매우 중요하다. Ocrelizumab은 3상 임상시험뿐만 아니라 국외 리얼월드에서도 장기간 사용한 데이터들이 많이 축적되어 있다.

3상 임상시험인 OPERA 연구와 ORATORIO 연구에서 ocrelizumab과 interferon beta-1a/위약을 투여받은 환자들은

이중 맹검 기간 이후에 연장 시험으로 모든 환자군이 ocrelizumab군을 투여하였으며, 최대 11년까지 투여받은 결과가 지난 2024년 유럽다발성경화증학회(ECTRIMS)에서 발표되었다.¹¹ 재발형 다발성경화증 환자를 대상으로 한 OPERA 연구에서 ocrelizumab을 투여한 환자군들의 연간 재발률은 11년 후 0.028로 장기간 재발 억제 효과가 유지됨을 확인하였으며, MRI 상 새로 생기거나 크기가 증가한 병변은 11년 후 0으로 장기간의 임상적, 영상학적 효과가 확인되었다. 48주간 확인된 장애 진행(48 week confirmed disability progression) 측면에서도 OPERA 임상에서는 처음부터 ocrelizumab을 투여한 환자의 4분의 3, ORATORIO 임상에서는 3분의 1의 환자가 진행이 없는 상태(progression free)로 유지되는 것이 확인되었다.

장기 안전성은 3상 임상시험을 포함한 13개의 임상시험에서 ocrelizumab을 투여하였을 때 최대 11년간 추적 관찰한 6,155명의 다발성경화증 환자에 대한 안전성 데이터가 최근 발표되었다.^{12,13} 장기간 사용 시 새롭게 나타난 부작용은 없었으며, 이중 맹검 기간에 나타난 이상 반응과 유사한 양상을 보였다.

특히 B세포를 억제하는 ocrelizumab을 장기간 투여할 경우 hypogammaglobulinemia 발생과 이로 인한 기회감염 위험을 우려할 수 있는데, 보고된 중대한 감염 중에서는 폐렴을 포함한 하부 호흡기 감염과 요로 감염이 가장 흔하였으며 progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) 사례는 나타나지 않았다.

중대한 감염은 4,558명의 RMS 환자 중 5.5%, 1,597명의 PPMS 환자 중 10.5% 발생하였고, 90% 이상의 대부분의 환자는 잘 회복되었으며 ocrelizumab 용량을 조절하거나 투여를 중단한 경우는 드물게 나타났다. 감염과 중대한 감염의 발생 비율은 11년간 시간에 따라 증가하지 않고 낮은 수준으로 유지되었다.

또한 최근 ocrelizumab 관련한 52개의 리얼 월드 연구를 분석한 리뷰 결과¹⁴ 연간 재발률 및 장애 진행의 개선 정도가 3상 임상시험인 OPERA (RMS) 및 ORATORIO (PPMS) trial에서 보고된 것과 유사 혹은 우월한 것으로 분석되어, 실제 리얼 월드에서도 효과 및 안전성이 임상시험과 유사하게 나타난다는 것을 확인하였다.

Ocrelizumab의 임상적 유용성

Ocrelizumab은 ECTRIMS/European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis/European Academy of Neurology 가이드라인,¹⁵ American Academy of Neurology (AAN) 가이드라인¹⁶에서도 relapsing-remit-

ting multiple sclerosis, SPMS, PPMS 환자에게 권고되고 있다. 특히 AAN 가이드라인에서는 interferon 등 자가 주사하는 약제들과 비교하여 보다 효과가 좋은 약제로 alemtuzumab, natalizumab, fingolimod와 ocrelizumab을 고효능 약제 (higher efficacy)로 분류하고 있으며, 질환 활성도가 높은 다발성경화증 환자에 대해서는 고효능 약제를 사용하는 것을 권고하고 있다. 또한 일차 진행형 다발성경화증에서는 임상적 효과를 입증한 약이 ocrelizumab뿐이기 때문에 일차 진행형 다발성경화증 환자에게는 ocrelizumab 투여를 권고하고 있다.

2020년 발표된 대규모 다발성경화증 코호트 연구¹⁷에서는 고효능 약제(ocrelizumab, natalizuma, alemtuzumab, rituximab, and mitoxantron)를 발병 2년 이내 조기 치료한 경우와 발병 4-6년 후 치료한 경우의 장기적인 장애의 축적을 확인하였고, 발병 6년 후 고효능 약제를 조기 사용한 군에서의 장애 척도인 EDSS 점수가 유의하게 낮게 나타났으며, 이 차이는 발병 10년 후까지도 유지되어, 고효능 약제의 조기 적용이 환자의 장기 예후에 중요한 영향을 미치는 것이 확인되었다

국내 다발성경화증 환자를 대상으로 중등도 치료제로 치료를 시작한 환자와 고효능 약제로 치료를 시작한 환자를 후향적으로 비교했을 때, 중등도 치료제로 치료를 시작한 환자의 절반 정도가 임상적 재발이나 진행, MRI 활성을 보이는 등의 불충분한 치료 효과를 보인 반면에 고효능 약제로 치료를 시작한 환자는 모두 질병무진행근거(no evidence of disease activity)를 보였다는 조사 결과가 있었다.¹⁸ 이렇게 고효능 약제의 조기 사용이 다발성경화증 장기적인 장애 진행을 줄이는 등 환자 예후에 중요한 영향이 있다는 것이 국내외 자료를 통해 확인되었지만, 여전히 국내에서는 고효능 약제 사용 비율이 22% 정도로 조사되었고¹⁹ 이는 서구에서의 고효능 약제 사용 비율보다 낮은 수준이다.^{20,21}

최근 발표된 문헌에서는 다발성경화증 질병 조절제 중 활성 대조군 대비 50% 이상의 ARR 감소를 보이거나, 위약 대비 65% 이상의 ARR 감소를 보인 약제를 고효능 약제로 분류하였으며, ocrelizumab, natalizumab, alemtuzumab, ofatumumab, ublituximab이 해당된다.²²

이 약제 중 국내에서는 natalizumab, alemtuzumab이 도입되어 있으며, 중등도 효능 약제로 분류되는 fingolimod, cladribine이 기존 치료에 실패한 환자들에게 사용 가능한 2차 치료제로 급여 적용되어 질환 활성도가 높은 환자들에게 사용되고 있다.

Natalizumab과 alemtuzumab은 고효능 약제이지만 각각 진행성 다초점 백질뇌병증(PML) 발생 위험으로 장기간 사용이

어렵고,²³ 자가면역 질환 발생 위험 등을 고려해야 한다²⁴는 한계점이 있다. Ocrelizumab은 장기 안전성이 확인된 고효능 약제로서 국내에서 질환 활성도가 높은 환자들에게 추가적인 치료 옵션이 될 수 있을 것으로 생각한다.

또한 편의성 측면에서도 유지 기간에는 6개월 간격의 정맥 주사로 투여하며, 특정하게 자주 모니터링해야 하는 부작용이 없이 환자와 의료진의 치료 부담을 줄여줄 수 있는 치료 옵션이라고 할 수 있다.

I 결론

국내에 다양한 기전의 다발성경화증 질병 조절 치료제가 도입되어 있지만, ocrelizumab은 B세포를 표적하는 약제로 여러 임상시험과 리얼 월드 데이터를 통해 그 효과와 안전성이 입증된 고효능 약제이다. 고효능 약제를 조기에 사용하는 것이 다발성경화증 환자의 장애 및 진행 억제에 효과적이라는 것이 국내외 연구 결과를 통해 확인된 바 있다. 국내에서도 기존 치료제에 불충분한 효과를 보였거나 질환 활성도가 높아 고효능 약제가 필요한 환자들에게 ocrelizumab이 효과적이고 안전한 추가 치료 옵션으로 자리 잡을 것으로 기대된다. 특히, ocrelizumab은 일차 진행형 다발성경화증(PPMS)에 유일하게 효과를 입증받아 허가된 약제인 만큼, 기존에 적절한 치료 기회가 없었던 환자들에게 새로운 치료 가능성을 제시할 것이다. 나아가, 이러한 근거를 바탕으로 국내 건강보험 급여 기준이 마련되어 보다 많은 다발성경화증 환자들이 치료 혜택을 누릴 수 있기를 기대한다.

Acknowledgements

None.

Author Contributions

Conceptualization: SWA. Data curation: SWA. Formal analysis: SWA. Funding acquisition: SWA. Resources: SWA. Validation: SWA. Visualization: SWA. Writing—original draft: SWA.

Conflicts of Interest

Dr. Suk-Won Ahn, the Editor-in-Chief of the Journal of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology, was not involved in the editorial evaluation or decision to publish this article.

Funding Statement

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea funded by Ministry of Science and Technology (NRF-2021R1C1C1010926).

Data Availability Statement

Data sharing not applicable as no datasets generated and/or analysed for this study.

Ethical Approval

Not applicable.

Patient consent for Publication

Not applicable.

References

- Kim JE, Park SH, Han K, Kim HJ, Shin DW, Kim SM. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis in Korea. *Mult Scler* 2020;26:1837-1844.
- Kim W, Kim HJ. Multiple sclerosis. *J Korean Med Assoc* 2009;52:665-676.
- Lamb YN. Ocrelizumab: a review in multiple sclerosis. *Drugs* 2022;82:323-334.
- Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418773025.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:221-234.
- Kappos L, Traboulsee A, Li DKB, Bar-Or A, Barkhof F, Montalban X, et al. Ocrelizumab exposure in relapsing-remitting multiple sclerosis: 10-year analysis of the phase 2 randomized clinical trial and its extension. *J Neurol* 2024;271:642-657.
- Turner B, Cree BAC, Kappos L, Montalban X, Papeix C, Wolinsky JS, et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2019;266:1182-1193.
- Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, Arnold DL, Wang Q, Bernasconi C, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol* 2020;77:1132-1140.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:209-220.
- Butzkueven H, Spelman T, Horakova D, Hughes S, Solaro C, Izquierdo G, et al. Risk of requiring a wheelchair in primary progressive multiple sclerosis: data from the ORATORIO trial and the MSBase registry. *Eur J Neurol* 2022;29:1082-1090.
- Hauser SL, Giovannoni G, Filippi M, Weber MS, Montalban X, Nicholas JA, et al. The patient impact of 11 years of ocrelizumab treatment in multiple sclerosis: long-term data from the phase III OPERA and ORATORIO studies [Internet]. Copenhagen: 40th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2024 [cited 2024 Sep 18]. Available from: <https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/ectrims-2024/medical-material/ECTRIMS-2024-poster-hauser-the-patient-impact-of-11-years-of-ocrelizumab-pdf.html>.
- Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Chognot C, Pasquarelli N, Punia V, et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: up to 11 years of updated analysis in patients with relapsing and progressive multiple sclerosis [Internet]. Copenhagen: 40th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2024 [cited 2024 Sep 18]. Available from: <https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/ectrims-2024/medical-material/ECTRIMS-2024-poster-hauser-supplemental-material-safety-of-ocrelizumab-pdf.html>.
- Derfuss T, Bermel R, Lin CJ, Hauser SL, Kappos L, Vollmer T, 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;17:17562864241277736.
- Montalban X, Matthews PM, Simpson A, Petrie JL, Sammon C, Ramagopalan S, et al. Real-world evaluation of ocrelizumab in multiple sclerosis: a systematic review. *Ann Clin Transl Neurol* 2023;10:302-311.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:96-120.
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:777-788.
- He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet*

- Neurol* 2020;19:307-316.
18. Kim SH, Park NY, Kim MJ, Kim KH, Hyun JW, Kim HJ. Contemporary patterns of high-efficacy disease modifying therapy use in Korean patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Mult Scler Neuroimmunol* 2023;14:99-105
19. Kim SH, Lee EJ, Min JH, Kim SM, Shin HY, Kwon YN, et al. Multiple sclerosis in Korea: a hospital-based, multicenter, epidemiological study. *J Mult Scler Neuroimmunol* 2023;14: 51-55.
20. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015;72:152-158.
21. Mayssam EN, Eid C, Khoury SJ, Hannoun S. "No evidence of disease activity": is it an aspirational therapeutic goal in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2020;40:101935.
22. Singer BA, Feng J, Chiong-Rivero H. Early use of high-efficacy therapies in multiple sclerosis in the United States: benefits, barriers, and strategies for encouraging adoption. *J Neurol* 2024;271:3116-3130.
23. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017;16:925-933.
24. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Alemtuzumab: a review of efficacy and risks in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:871-879.