다발성경화증과 시신경척수염의 최근 임상연구

허 소 영
고신대학교 의과대학 신경과학교실

Ongoling or recently published clinical trials for multiple sclerosis and neuromyelitis optica

So-young Huh, MD
Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

서 론

지난 20년에 걸쳐 다발성 경화증(multiple sclerosis, MS)과 시신경척수염(neuromyelitis optica, NMO)을 대상으로 한 임상연구들이 지속적으로 진행되어 왔다. 특히 재발 완화형 MS (relapsing-remitting MS, RRMS)에서 다양한 면역조절 치료(immunomodulatory treatment)의 유효성이 보고되고 있고, NMO에서도 면역억제제(immunosuppressant)나 단일클론항체를 이용한 리툭시맵(rituximab)이 재발 예방 치료제로서 인정 받는 등 많은 발전이 있었다. 본 고에서는 MS와 NMO에서 새롭게 도입된 치료제에 초점을 맞추어, 최근 1 년간 완료되거나 현재 진행중인 임상연구에 대해 알아보고자 한다.

본 론

1. 다발성 경화증 치료제 관련 최신 임상시험

1) 재발 완화형 다발성경화증(relapsing-remitting MS, RRMS)

(1) Ocrelizumab (OPERA I, OPERA II)

Ocrelizumab은 B 세포에 발현된 CD 20 항원을 표적으로 하는 유전자 재조합 인간화 단일클론항체(humanized monoclonal antibody)로서 B 림프구를 고갈시킨다. Rituximab도 동일한 CD20항원을 표적으로 하고 있으나, 유전자 재조합 키메릭 단일클론항체(chimeric monoclonal antibody)라는 점에서 ocrelizumab과 차이가 있다. 2011년 220명의 RRMS를 대상으로 48주 동안 무작위, 이중맹검, 위약 대조군, 제2임상시험이 진행되었으며, 위약군과 ocrelizumab 600 mg, 2,000 mg 투여군 IM interferon beta-1a (INF-beta 1a)으로 나누어(1:1:1:1) 48주 동안 임상시험이 진행되었다.[1] 연간재발률(annual relapse rate, ARR) 및 뇌자기공명영상(MRI)의 T1-조영증강 병변 수를 비교시 ocrelizumab 투여군이 위약군 이나 INF beta-1a과 비교하여 유의하게 낮은 ARR을 보였고 조영증강 병변 수의 감소를 보였다. 비록 단기 보고이지만, 위약군과 NF-beta 1a 투여군 사이에 유해사례 발생에 유의한 차이가 없었다.

2015년 ECTRIMS (Barcelona at the Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis 2015 meeting)에서 ocrelizumab의 제3임상시험 결과들이 발표되었는데, OPERA I과 OPERA II는 RRMS를 대상으로 한 임상연구이다.[2] OPERA I (821명)과 II (835명)는 RRMS 환자를 ocrelizumab 600 mg 투여군과 SC INF-beta 1a 투여군으로 나누어 2년째 ARR을 후향적으로 연구하였다. Ocrelizumab 투여군이 INF-beta 1a 투여군에 비해 ARR가 낮았다 (OPERA I-46%, II-47%). 12주 장애진행(confirmed disability progression, CDP)은 ocrelizumab 투여군이 INF-beta 1a 보

So-young Huh
Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Neurology, Kosin University Hospital, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea
Tel: +82-51-990-6461 Fax: +82-51-990-3077
E-mail: caccu@naver.com

다 유의하게 위험 감소를 보였다(OPERA I-43%, II-37%). T1 조영증가 병변 수는 ocrelizumab 투여군이 INF-beta 1a에 비해 낮았고(OPERA I-94%, II-95%), 새로운 병변 수의 감소도 낮게 확인되었다(OPERA I-77%, II-83%). 부작용은 ocrelizumab 투여군과 INF-beta 1a이 유사했으며, 투여관련반응은 ocrelizumab 투여군이 INF-beta 1a 투여군보다 높았다(34.3% vs 9.7%)

(2) Daclizumab HYP (SELECT, DECIDE)

Daclizumab은 Interleukin-2 수용체의 α-chain(IL-2Rα, CD25)을 표적으로 하는 인간화 단일클론항체이다. 신장 이식 후 거부반응에 대한 예방목적으로 승인되었으며, 자가면역질환과 IL-2수용체의 연관관계가 밝혀지면서 MS를 대상으로 하는 임상연구가 진행되었다. 2013년 600명의 RRMS를 대상으로 52주 동안 진행한 무작위 위약대조군, 제2상 임상시험(SELECT)에서[3] 대조군과 비교시 daclizumab HYP 투여군에서 유의하게 재발률, MRI의 새로운 병변 발생, 장애진행(CDP)의 감소가 보고되었다. 최근 2015년 1841명의 RRMS 환자를 대상으로 144주 동안 시행한 무작위, 이중맹검, 활성-대조, 제3상임상시험(DECIDE)이 발표되었으며, daclizumab HYP 투여군과 INF-beta 1a IM투여군을 비교하였다.[4] 여기서 daclizumab 투여군이 INF-beta 1a 투여군보다 45% 낮은 연간재발률과 54% 낮은 MRI상 활성 병변을 보였으나, 12주 CDP에서는 유의한 차이가 없었다. 감염, 발진이나 간수치의 상승은 daclizumab 투여군에서 더 많이 발생하였다.

(3) MT-1301 (MOMENTUM)

MT-1303은 선택적인 sphingosine-1-phosphate type 1 (S1P1) 수용체 조절제이다. MT-1301은 빠르게 활성형태로 (MT-1303-P) 대사되어 S1P1의 기능적 길항제로서 작용한다. RRMS의 치료제로 이미 승인받은 fingolimod 역시 S1P1 수용체 길항제이나 용량 의존적으로 서맥을 유발하는데, fingolimod와 달리 MT-1303-P는 S1P3 수용체에 친화도가 낮아서, 잠재적인 서맥의 위험이 적은 것으로 여겨졌다. 이것을 근거로 무작위, 이중맹검, 병행설계 및 위약 대조군 임상연구(MOMENTUM)가 2015 ECTRIMS에서 보고되었다.[5] 381명의 RRMS를 대상으로 하여 MT-1303 (0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg) 투여군과 위약군을 대상으로 24주 동안 연간재발률 및 조영증강병변 수를 확인하였다. 그 결과 위약군과 비교시 조영증가 병변은 MT-1301군이 유의하게 적었고, 연간재발률도 MT-1301 0.4 mg 투여군에서 유의하게 감소하였다. 모든 용량에서 서맥은 확인되지 않았다. 가장 흔한 유해작용은 두통과 상기도 감염이었고, 심각한 부작용은 보고되지 않았다.

(4) Autologus hematopoietic cell transplantation (HALT-MS)

자가조혈모세포이식(Autologus hematopoietic cell transplantation, HCT)은 지난 20년 동안 MS에서 연구되어 왔고 원인염증세포의 제거와 함께 면역체계의 복귀(reset)를 기전으로 한다. 초기의 임상연구들은 장애가 상당히 진행한 progressive MS를 대상으로 하여 고용량면역억제제(high-dose immunosuppressive therapy, HDIT)와 병행하여 HCT를 시행하였다.[6] 15년의 모니터링 시 염증활성의 유의한 호전이 보고되어, RRMS에서 HDIR/HCT치료효과에 대한 연구가 시작되었다. 2015년 발표된 단일군, 제2임상연구(HALT-MS)는[7] 일반적인 disease-modifying therapy에 실패했던 25명의 RRMS를 대상으로 시행되었으며 1차 평가 변수(primary end point)는 사망, 장애발생(EDSS＞0.5), 재발, 2개 이상의 새롭게 발생한 MRI병변으로 하였다. 약 3년 추적 시점에서 24명 중 78.4%가 임상 사건(event free survival)이 없었고, 이들 중 약 90%에서 진행이 없었으며 86%에서 재발이 없었다. HCT후 2년 6개월 및 3년 6개월이 지난 시점에서 각각 1명의 사망이 있었으며, 가역적이었으나 위장계 및 혈액학적 HDIT/ HCT 초기 독성효과가 있었다. 일반적인 면역치료에 실패한 MS환자에서 잠재적인 치료제로서의 가능성이 보이지만, 장기적인 연구가 더 필요해 보인다.

(5) Alemtuzumab (4 year-extended CARE-MS II)

Alemtuzumab은 CD 52를 항원으로 하는 인간화 단일클론화 항체로서, 순환하는 T 림프구와 B 림프구를 고갈시키거나 재분포 시킴으로써 장기적인 획득 면역(adaptive immunity)의 변화를 유도한다. 제2임상시험에서 INF-beta 1a와 비교시 alemtuzumab이 5년 동안 우위의 효과를 보인 것을 바탕으로, 2012년 이전에 치료 받은 적이 없는 195명의 RRMS 환자를 대상으로 한 제3임상시험 결과(CARE MS-1)가 발표되었다.[8] 2년 동안 alemtuzumab 투여군이 INF beta 1a 투여군에 비해 낮은 재발률을 보이고(22% vs 40%), 재발이 없는 상태(78% vs 59%)의 비율이 높았다. CARE MS-II는 표준적인

질환조절치료에도 불구하고 최근 재발이 있었던 RRMS 환자 1,046명을 대상으로 alemtuzumab 투여군과 INF beta 1a와 비교하였다.[9] CARE-MS I과 유사하게 2년 동안 alemtuzumab 투여군이 INF-beta 1a에 비해 낮은 재발률을 보였고(35% vs 51%), 재발이 없는 상태(65% vs 47%)의 비율이 높았다. 주입관련반응, 감염, 혈소판감소증 및 갑상선 기능이상이 유해반응으로 보고되었다. 2015에 4년의 추적을 바탕으로 하여 CARE-MS II Extension Study 결과가 발표되었는데,[10] CARE-MS II에서 alemtuzumab를 투여 받았던 환자들을 대상으로 하였다. 초기 2번의 코스(매주 1회 5번 12 mg투여+ 12개월 뒤 매주 1회 3번)를 투여 받은 사람이 67.7%, 추가적으로 1회의 코스를 더 받은 사람이 24.2%, 7.4%에서 2코스 더 투여 받았다. 3년째 68.4%에서, 4년째 69.9%에서 새로운 활성 병변이 MRI에서 나타나지 않았다. 이것은 alemtuzumab이 효과적인 MS치료제이며, 3-4년까지 장기적인 치료 효과를 기대해 볼 수 있음을 보여준다.

(6) Teriflunomide (Nine-year follow-up of the TEMSO trial)

Teriflunomide는 dihydro-orotate dehydrogenase의 선택적 억제제로서, T 세포 및 B 세포의 증식을 막는다. 3개의 무작위 위약 대조 임상 연구가 RRMS에서 시행되었으며 ARR, 장애 및 MRI의 활성 감소가 확인되었다.[11,12,13] 2011년 발표된 TEMSO trial은[12] 2년 동안 1,088명의 RRMS를 대상으로 한 연구로서, 2016년 TEMSO trial시험종료 후 7년 추가연장 임상연구가 출판되었다.[14] TEMSO연구의 약 93% (742명)가 연구에 참여되었으며 약 190주 후에 63% (468명)의 환자가 teriflunomide를 유지하였다. 유해작용은 간수치 상승, 감염, 얇아지는 머리카락, 백혈구 감소 등이 보고되었으나 TEMSO 연구에서 보고된 바와 유사하였다. 약 11%가 이러한 부작용으로 중단하였다. ARR이나 조영 증강 병변은 위약에서 teriflunomide로 바꾼 환자 군에서 감소하였고 낮은 상태로 유지되었다. 장애는 9년 추적기간동 안정된 상태로 유지되었다.

(7) Fingolimod (A Post hoc Analysis of the TRANSFORMS Trial)

TRANSFORMS는 이중 맹검, 무작위, 활성대조, 제3임상연구로 1년 동안 1,153명의 RRMS를 대상으로 하여 Fingolimod와 IFN beta-1a (IM)투여군을 비교한 것으로 fingolimod 투여군이 IFN beta-1a 투여군보다 우위의 재발방지 효과를 보였다.[15] 최근 1차 평가변수로서 질병무활성증거(no evidence of disease activity, NEDA) 개념을 도입하여 TRANSFORMS 임상을 사후분석이 보고되었다.[16] NEDA-4를 만족은 재발의 증거나 새로운 T2 lesion의 발생, 6-month CDP과 뇌위축이 없는 상태로 정의되었다. Fingolimod 투여군이 IFN beta-1a 투여군에 비해 유의하게 NEDA-4를 만족하였다(27.9% vs 16.7%). 1년 넘어 NEDA-4에 도달할 확률은 fingolimod 투여군이 IFN beta-1a 투여군의 2배였다.

2) 원발 진행형 다발성경화증(primary progressive MS, PPMS)

최근까지 PPMS 환자에게 승인받은 약물은 없으며, RRMS에서 승인받은 치료제를 이용한 임상시험들이 PPMS에 적용되어 사용되어 왔지만 장애진행을 제한하는 임상효과가 제한적이었다. 그러나 최근 발표된 ocrelizumab과 고용량 biotin은 염증성, 신경퇴행성 병변의 치료 가능성을 보여주고 있다.

(1) Ocrelizumab (ORATORIO)

2015년 ECTRIMS에서 PRMS를 대상으로 ocrelizumab의 제3임상결과(ORATORIO)가 발표되었다.[17] 732명의 PPMS 환자를 위약군과 Ocrelizumab 600 mg 투여군이 120주 동안 비교 되었다. PPMS환자의 경우 정확한 재발이나 병변을 특징화시키기 어렵고 지속적으로 장애가 진행하기 때문에 장애진행(CDP) 비율을 평가 변수로 삼았다. Ocrelizumab 투여군이 위약군보다 12주 CDP가 24%, 24주 CDP는 25%, 25feet 보행시간은 29% 낮았다. 120주 시점에서 위약군은 T2 고신호강도 병변이 7.4% 증가한 반면, ocrelizumab의 경우 3.4% 감소하였으며, 전체 뇌부피 감소도 위약과 비교시 17.5% 적었다. Ocrelizumab 투약중 발생한 부작용도 위약군과 유사하였으며(95.1% vs 90.0%) 가장 흔한 부작용은 주입 시 반응이었다. Oratorio 연구의 경우 지난 20년간 PPMS 환자를 대상으로 한 연구들 중에서 처음으로 긍정적인 약물 효과를 보인 연구로서 그 의의가 있다고 할 수 있다.

(2) Fingolimode (INFORMS)

Finglolimod는 경구 shpingosine 1-phosphate receptor modulateor로서 RRMS환자에서 효과가 입증되었으나 PPMS 환자에서 연구된 적이 없었다. 2016년 출판된 INFORMS study는[18] PPMS 환자 970명을 대상으로 하여 3년 이상 위약

군과 fingolimode 투여군을 1:1 무작위 배정하여 진행되었다. Kaplan-Meier 분석에서 12주 CDP는 fingolimode 복용군이 77.2%, 위약군의 80.3%에서 확인되어 fingolimode 복용군에서 유의한 효과는 관찰되지 않았다. MRI에서는 위약군과 비교시 유의하게 fingolimode 투여군에서 새로운 T2 lesion 수나 조영증강 병변 수의 감소를 보였으나 뇌위축에서는 두 군에서 유의한 차이가 없었다. 심각한 부작용은 fingolimode 복용군이 약 25%, 위약군에서 약 24%에서 확인되었다.

(3) MD1003

MD1003 (Biotine)은 별아교세포와 뉴런에 발현하는 효소의 보조인자로서, 호기 에너지 생성(aerobic energy production)에 중요한 역할을 한다. 신경내부에서 adenosine triphosphate의 유효성 증가는 탈수초화 된 신경의 기능을 향상시키고 저산소성 손상을 감소시킨다. 또한 수초생성에 사용되는 지방산 합성 보조인자로서 작용하면서 수초 보수(myelin repair)에 도움이 되는 것으로 여겨졌다. 2015년 예비시험(pilot study) 보고에서 23명의 PPMS 환자를 대상으로 고용량 biotine (100-300 mg/일) 투여하며 9개월 추적 시, 장애나 질환진행을 막는데 효과가 있었다.[19] 2015년 ANN (american academy of neurology)에서는 154명의 진행성 MS 환자를 대상으로 위약대조 제3임상실험(MS-SPI) 결과를 발표하였다. Biotin 300 mg/일 투여군이 위약군과 비교시 9, 12개월 CDP의 향상을 보이거나 25 ft timed walk test에서 20%의 단축을 보였다. 따라서 고용량의 biotine이 진행성 MS환자의 잠재적인 치료제로서 가능성을 보여줬다.[20]

2. 시신경척수염 치료제 관련 임상시험

1) Eculizumab

NMO 쥐 모델에서 염증세포의 침윤 및 탈수초 과정에는 AQP4-IgG뿐만 아니라 보체 활성화가 필수적임이 입증 되었는데, Eculizumab은 인간화 단클론 항체로서 complement protein C5를 중화시켜 C5a와 C5b로 나누어지는 과정을 방해한다. 2013년 공개 예비연구(open-label pilot study)[21]가 시행되었으며 14명의 NMO 환자(지난 6개월 이내 2회 이상의 재발 또는 지난 1년 동안 3회 이상의 재발)를 대상으로 4주 동안 1주 간격으로 경정맥 eculizumab 600 mg을 투여했고, 5주부터 48주까지 2주 간격으로 900 mg을 투여했다. 총 14명의 환자 중 12명에서 1년 동안 재발이 없었으며, EDSS는 4.3에서 3.5로 호전되었다. 1명에서 수막구균 패혈증(meningococcal sepsis)이 발생하였으나 치료되었고, 다른 약물과 관련된 심각한 부작용은 보고되지 않았다.

2) Tocilizumab

Tocilizumab은 IL-6 수용체를 표적으로 하는 인간화 단일클론 항체로서 류마티스성 관절염 치료제로 승인 받았다. 이외에서 전신홍반성루프스나, castleman질환과 같은 다른 자가면역질환에도 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 2014년 예비시험(pilot study) 보고에서[22] 고용량 스테로이드, 혈장교환술 후 prednisolone, azathioprine등의 사용에도 불구하고 재발이 자주 발생한 시신경척수염환자 6명을 대상으로, 한 달에 한 번 tocilizumab (8 mg/kg)을 1년 동안 투여 시 ARR가 2.9회에서 0.4회로 감소하고 EDSS 및 통증에 호전을 보였다. 2015년 toclizumab의 장기 치료 효과에 대한 후향관찰연구(평균 30개월)가 보고되었는데,[23] 리툭시맵을 포함한 다른 면역억제제치료에도 불구하고 재발이 빈번했던 NMO 환자 8명에게 toclizumab (6-8 mg) 투여 후 연간재발률의 감소 및 안정성을 보고하였다.

3) Cetirizine

호중구나 호산구 같은 과립성 백혈구의 침윤은 시신경척수염 병변에서 별아교세포, 탈수초 및 축삭손상에 중요한 역할을 한다. Cetirizine은 eosinophil안정제로서 알레르기 치료제로 승인 받았으며 2015년 ANN에서 13명의 NMO 환자를 대상으로 한 예비 연구가 보고 되었다.[24] 연간재발률, 재발강도, 내약성과 cytokine를 비롯한 염증변수들의 변화를 측정하였을 때 등록된 모든 환자에서 6개월간 재발이나 약물중단 및 심각한 부작용이 보고되지 않았다. 향후 장기 추적을 통한 추가적인 임상결과가 보고될 예정이다.

결 론

살펴본 바와 같이 MS와 NMO에 대한 많은 연구가 진행되고 있으며, 특히 면역병리학적 원리의 정립과 더불어 기술의 발전으로 인해 단일클론항체로 대표되는 새로운 표적치료제들이 계속 유입되고 있다. MS 임상 연구에서는 1차 평가 변수로서 ARR나 MRI의 T2/T1 조영증가 병변 수 측정을 벗어나 뇌부피의 변화, 정량적 MRI 테크닉의 사용, 질병무활성증

거(NEDA) 등을 도입하는 경향을 보였다. 이러한 다면적 접근이 치료 평가에 대한 민감도를 높이는 것으로 기대된다.

NMO 임상연구에서 치료하지 않은 위약군은 심한 신경학적 장애를 남길 수 있다는 질환특성을 고려 할 때 대조군을 포함한 임상연구는 현재까지 시행되고 있지 않다. NMO의 임상 연구들은 주로 질환 예방에 초점을 맞추고 있고, 평가변수를 첫 재발에 두는 경우가 많으나 향후 재발 강도나 장애진행을 예측할 수 있는 추가적인 측정방법이 필요할 것으로 보인다. 본 고에서 소개된 최신 임상연구 약물들의 긍정적인 결과를 바탕으로 하여 실제 임상에서 도입될 수 있기를 기대하며, 향후 장기적 시점에서 치료효과와 약물 유해작용에 대한 재평가도 필요할 것으로 보인다.

References

1. Kappos L, Li D, Calabresi P a, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378:1779-1787.
2. Hauser SL, Comi GC, Hartung H-P, Selmaj K, Traboulsee AL, Bar-Or A, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis - results of the interferon-beta-1a-controlled, double-blind, Phase III OPERA I and II studies. *ECTRIMS* 2015. p.190.
3. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:2167-2175.
4. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2015;373:1418-1428.
5. Kappos L, Arnold D, Bar-Or A, Camm J, Derfuss T, Kieseier B, et al. Results of MOMENTUM, a randomised, 227a double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial with MT-1303, a novel selective sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1P1) modulator, in relapsing-remitting MS *Ectrims* 2015, abstract 227
6. Fassas A, Kimiskidis VK, Sakellari I, Kapinas K, Anagnostopoulos A, Tsimourtou V, et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: A single-center experience. *Neurology* 2011;76:1066-1070.
7. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Griffith LM, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): a 3-year interim report. *JAMA Neurol* 2015;72:159-169.
8. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1819-1828.
9. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829-1839.
10. Traboullsee A, Coles A, Cohen J, Compston DA, Fos E. Hartung HP, et al. Durable effect of alemtuzumab on MRI outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who relapsed on prior therapy: 4-year follow-up of CARE-MS II. *Neurology* 2015;84:249 http://www.neurology.org/content/84/14_Supplement/P7.249.
11. P.W. O, D. L, M.S. F, a. B-O, G.P.a. R, C. C, et al. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006;66:894-900.
12. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293-1303.
13. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(3):247-256.
14. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Kappos L, Bouchard JP, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016 Feb 10. pii: 10.1212/WNL.0000000000002441.
15. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;4:402-415.
16. Montalban X. Effect of fingolimod versus interferon-beta1a on no evidence of disease activity or worsening (NEDA-4) in the TRANSFORMS study. *American Academy of Neurology 67th Annual Meeting*; 2015; Poster P3.246.
17. Montalban X, Hemmer B, Rammohan K, Giovannoni G, Seze J de, Bar-Or A, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis - results of the placebo-controlled, double-blind, Phase III ORATORIO study. *ECTRIMS Online Libr* 2015;A228.
18. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BA, Wolinsky JS, Weiner H, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2016 Jan 27. pii: S0140-6736(15)01314-8.
19. Sedel F, Papeix C, Bellanger A, Touitou V, Lebrun-Frenay C, Galanaud D, et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:159-169.
20. Ayman Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, et al., Effect of MD1003 (High Doses of

Biotin) in Progressive Multiple Sclerosis: Results of a Pivotal Phase III Randomized Double Blind Placebo Controlled Study *Neurology* 2015 ;84: Supplement PL2.002

21. 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.
22. Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M, et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology* 2014;82:1302-1306.
23. Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, Lauenstein A-S, Lensch E, Stögbauer F, et al. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol* 2015;72:756-763.
24. Ilana Katz I, Fabian M, Cook L, Chehade M, Masilamani M, Thomas Kraus T, et al. *Neurology* 2015;84:Supplement P4.003 http://www.neurology.org/content/84/14_Supplement/P4.003.