

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Ravulizumab
Neuromyelitis-optica-Spektrum-
Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-
seropositiv**

Berlin, den 06. Oktober 2023

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ravulizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1629,

Auftrag: A23-50, Version 1.0, Stand: 08.09.2023:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6722/2023-06-15-Nutzenbewertung-IQWiG_Ravulizumab_D-952.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2023-06-15-D-952:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/961/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	4
Bewertung der AkdÄ.....	5
Studie	6
Studiendauer und Einschluss-/Ausschlusskriterien	6
Bewertung der AkdÄ	6
Subgruppenanalysen	7
Bewertung der AkdÄ	7
Endpunkte.....	7
Wirksamkeit	7
Schaden.....	8
Bewertung der AkdÄ.....	8
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Bewertung des pU	9
Bewertung des IQWiG	9
Bewertung der AkdÄ.....	9
Fazit	10
Literaturverzeichnis	10

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Ravulizumab ist ein monoklonaler IgG2/4K-Antikörper, der spezifisch an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in C5a (das proinflammatorische Anaphylatoxin) und C5b (die initiiierende Untereinheit des terminalen Komplementkomplexes C5b-9) hemmt und die Bildung des C5b-9 verhindert. Bei der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) führt eine Aktivierung des terminalen Komplements zur Entstehung eines MAC (Membranangriffskomplex) und zu einer C5a-abhängigen Entzündung, Astrozytennekrose und Schädigung von umliegenden Ganglienzellen und Neuronen (1).

Das bereits in den Indikationen paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) und Myasthenia gravis (gMG) zugelassene Ravulizumab steht nun auch zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind, zur Verfügung. In dem aktuellen Verfahren wird Ravulizumab in dieser Indikation bewertet.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt (Tabelle 1). [IQWiG Dossierbewertung, S. I.14–I.15]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ravulizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind ^b	Eculizumab (ab dem 2. Schub) oder Satralizumab ^c

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung der NMOSD sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungs-fähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen gemäß G-BA als ZVT im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass der Wirkstoff Ravulizumab aufgrund seines Wirkstoffcharakters als Langzeittherapie eingesetzt werden soll und nicht im Rahmen einer Schubtherapie.

c. Die vorliegend bestimmte ZVT umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.

AQP4: Aquaporin-4; BSG: Bundessozialgericht; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung; SGB: Sozialgesetzbuch

Bewertung der AkdÄ

Zur Langzeitbehandlung der NMOSD, seropositiv für anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G (QP4-IgG positiv), sind derzeit vier Wirkstoffe zugelassen: Eculizumab, Inebilizumab, Satralizumab und neuerdings Ravulizumab. Bisher erfolgte die Therapie häufig „Off-Label“ mit Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab (2). Somit bestand eine offensichtliche Diskrepanz zwischen zugelassenen und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Die 2023 revidierte Fassung der Leitlinie (2) sieht nunmehr einen Therapiebeginn mit Eculizumab, Inebilizumab, Rituximab und Satralizumab vor – Tocilizumab, Azathioprin und Mycophenolat nur noch zur Fortführung der Behandlung bei stabil eingestellten Patienten oder bei Kontraindikationen gegen Rituximab oder Eculizumab.

Der G-BA hat als ZVT für Ravulizumab „eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ festgelegt. „Laut G-BA sollen den Patientinnen und Patienten zur immunsuppressiven Langzeittherapie im Rahmen der klinischen Studie mit Ravulizumab die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab zur Verfügung stehen (Multi-Komparator-Studie).“ (Dossier pU Modul 3A: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2022-B-056 Ravulizumab zur Behandlung der NMOSD 2022). [Dossier pU, Modul 3A, S. 15]

Die zugrunde liegende „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ vom Mai 2023 bezieht sich noch auf die S2k-Leitlinie von 2021, während der pharmazeutische Unternehmer (pU) alle in der revidierten Leitlinie von 2023 für eine Langzeittherapie zugelassenen Medikationen berücksichtigt: Eculizumab, Inebilizumab und Satralizumab (2, 3).

Die vom pU vorgenommene Beschränkung auf diejenigen Medikationen, die für die Indikation QP4-IgG positive NMOSD zugelassen sind, ist sinnvoll und nachvollziehbar. Ein Einschluss der bisher üblichen „Off-Label-Therapien“ ist rechtlich unzulässig (siehe Anmerkungen in Tab. 2 der IQWiG-Dossierbewertung). [IQWiG Dossierbewertung, S. I.5]

Vor dem oben genannten Hintergrund sind Schwächen der Umsetzung praktisch unvermeidlich wegen

- der begrenzten Anzahl von Patienten mit dieser seltenen Krankheit,
- der begrenzten Anzahl vorhandener Studien mit den für NMOSD zugelassenen Therapien,
- den erheblichen Unterschieden in den Einschlusskriterien dieser zur Verfügung stehenden Studien,
- der Tatsache, dass placebokontrollierte Studien angesichts wirksamer Medikationen ethisch nicht mehr zu vertreten sind.

Erschwerend kommt hinzu, dass sowohl Monotherapien als auch Kombinationstherapien mit Immunsuppressiva bei „ärztlicher Maßgabe“ zu berücksichtigen sind.

Studie

Studiendauer und Einschluss-/Ausschlusskriterien

ALXN1210-NMO-307 (4) ist eine einarmige, nicht kontrollierte, nicht verblindete Studie, deren Ergebnisse mit einer externen Placebogruppe einer vorangehenden Eculizumab-Studie (ECU-NMO-301) (5) verglichen wurde. Die mediane Behandlungsdauer betrug 73,5 Wochen (min. 13,7, max. 117,7). Annähernd 95 % der Studienteilnehmer wurden > 12 Monate nachverfolgt, 36 % > 18 Monate.

Entsprechend der niedrigen Prävalenz der Erkrankung war die Studienpopulation mit n= 58 relativ klein – ähnlich wie bei anderen Studien in dieser Indikation. Es wurden Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren, im Mittel 47 Jahre, eingeschlossen; davon waren sieben ≥ 65 Jahre alt, 90 % weiblich, ca. 50 % weißer Hautfarbe, 29 % aus Europa. Der erste Rückfall ereignete sich im Mittel mit 42 Jahren bei insgesamt 3,6 Schüben, davon 1,7 in zwei Jahren vor dem Screening.

Es wurden Patienten ohne und mit gleichzeitiger stabiler immun-suppressiver Therapie (z. B. Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat) in die Studie eingeschlossen. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.16–I.17, Anhang B, S. I.35–I.41]

Bewertung der AkdÄ

Der Vergleich der Ergebnisse der Studie ALXN1210-NMO-307 mit denen der Studie ECU-NMO-301 weist methodische Schwächen auf, wurde aber mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) abgesprochen und ist für die Indikationserweiterung in Phase III vertretbar, da der mit Eculizumab praktisch identische Wirkmechanismus eine hohe Wirksamkeit erwarten lässt und das Sicherheitsprofil von den bereits zugelassenen Indikationen weitgehend bekannt ist. Die Evaluierung des primären Endpunktes der Wirksamkeit durch ein unabhängiges Gremium soll eine mögliche Verzerrung des Ergebnisses einschränken.

Die Behandlungsdauer ist für eine erste Beurteilung der Wirksamkeit angemessen. Bezüglich der Sicherheit ist zu berücksichtigen, dass für Ravulizumab zusätzlich Daten in anderen Indikationen vor-liegen.

Die Demografie dieser Population entspricht derjenigen von NMOSD und legt eine Übertragbarkeit auf die hiesige Versorgungssituation nahe.

Die demografischen Ausgangsdaten der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 stimmen allerdings nicht in gleichem Maße überein wie es von einer einzelnen placebokontrollierten Studie zu erwarten wäre, zumal die Patienten beider Studien nach unterschiedlichen diagnostischen Kriterien (NMO 2006/NMOSD 2007) eingeschlossen wurden. In der Studie ALX1210-NMO-307 (Ravulizumab) hatten 59 % eine transverse Myelitis, in der Eculizumab-Studie (ECU-NMO-301) 77 % im Verum-Arm und 89 % im Placebo-Arm. Patienten mit einer transversen Myelitis hatten nach Angabe des pU ein 3,0-fach erhöhtes Risiko für einen weiteren Schub innerhalb von 24 Monaten im Vergleich zu Patienten ohne Myelitis. Da dieser Faktor im Propensity Score Matching nicht berücksichtigt wurde, ist die Vergleichbarkeit der Gruppen relevant, und nicht nur geringfügig eingeschränkt.

Allerdings wäre eine placebokontrollierte Studie bei der Schwere der Erkrankung und der Existenz wirksamer Therapien nicht mehr zu rechtfertigen gewesen.

Subgruppenanalysen

Bewertung der AkdÄ

Für den primären Endpunkt der Studie, Zeit bis zum bestätigten Rückfall, wurden in allen untersuchten Subgruppen konsistente Ergebnisse gefunden: Alter, Geschlecht, Ethnie, Region, gleichzeitige immunsuppressive Therapie und vorangehende Behandlung mit Rituximab. Die Aussagekraft ist eingeschränkt aufgrund der insgesamt geringen Anzahl der Studienteilnehmer.

Endpunkte

Das IQWiG hält die vorgelegten Daten für nicht interpretierbar und zieht sie für eine Nutzenbewertung nicht heran. Dementsprechend werden die Endpunkte der Studie ALXN1210-NMO-307 nicht bewertet.

In der Studie **ALXN1210-NMO-307** wurden folgende Endpunkte bezüglich des (Zusatz-) Nutzens ausgewertet:

Die Zeit bis zum bestätigten Rückfall als primärer Endpunkt und folgende sekundäre Endpunkte

- adjudizierte jährliche Schubrate (ARR)
- klinisch relevante Verschlechterung auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS)
- klinisch relevante Veränderung des Hauser Ambulation Index (HAI)
- Veränderung des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) Index Score
- Veränderung der EQ-5D Visual Analog Scale (VAS).

Wirksamkeit

In der Studie ALXN1210-NMO-307 wurde ein signifikanter Effekt von Ravulizumab gefunden: Kein bestätigter Rückfall in der Ravulizumab-Gruppe in 84 Patientenjahren verglichen mit 20 Patienten in 46,9 Patientenjahren in der externen Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 (0 % vs. 43 %). Die Hazard Ratio (HR) des primären Endpunktes betrug 0,039 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,009–0,164), entsprechend einer Reduktion des Rückfallrisikos von 96,1 % (95 % CI 83,6–99,1; $p < 0.0001$).

Die Wirksamkeit wird bestätigt durch ebenfalls signifikante Unterschiede in ARR und HAI zugunsten von Ravulizumab im Vergleich zur externen Placebo-Gruppe. Mittels EDSS ließ sich keine signifikante Verbesserung unter der Therapie mit Ravulizumab nachweisen, lediglich ein positiver Trend.

Bisher gibt es keine Daten, die darauf hinweisen, dass die Wirksamkeit im Zeitverlauf schwächer wird.

Eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität ließ sich nicht nachweisen. Dieses ist angesichts der Patientenzahlen und der erfassten Studiendauer nachvollziehbar (4, 6).

Schaden

Bezüglich des Schadens wurden ausgewertet:

- Todesfälle
- TEAE (Treatment emergent adverse event)
- schwere TEAE
- Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
- UE von speziellem Interesse

Todesfälle kamen in der Studie nicht vor.

Das Nebenwirkungsprofil von Ravulizumab ist für die bereits zugelassenen Indikationen PNH, aHUS und gMG bekannt und demjenigen in Studie ALXN1210-NMO-307 vergleichbar. Als TEAE traten Infektionen bei 15,5 % der Patienten auf, Harnwegsinfektionen, Infektionen der Atemwege, Nasopharyngitis und Sinusitis, daneben Infusionsreaktionen. TESAE traten bei acht Patienten auf (13,8 %), darunter trotz Impfung bei zwei Patienten Meningokokken-Infektionen. Laut Postmarketing-Bericht betrug die Rate der Meningokokken-Infektionen drei Fälle pro 5733,9 Patientenjahre (0,05/100).

Zwei Patienten (3,4 %) brachen die Therapie ab, davon einer wegen Bronchitis, Meningokokken-Enzephalitis und Stenotrophomonas-Infektion (6).

Bewertung der AkdÄ

Die Zeit bis zu einem Rückfall ist ein akzeptierter Endpunkt und hat hohe Relevanz für die Patienten, da Rückfälle entscheidend für den weiteren Verlauf der Erkrankung sind. Jeder Rückfall kann zu schwerwiegenden, teils irreversiblen, u. U. fatalen Symptomen führen, so dass deren Verhinderung entscheidend für die Gesamtprognose ist (7).

Die Verträglichkeit von Ravulizumab bei NMOSD kann wegen der begrenzten Zahl der behandelten Patienten noch nicht endgültig beurteilt werden, sie scheint angesichts der Schwere der Erkrankung relativ gut zu sein, vergleichbar den anderen prophylaktischen Medikationen in dieser Indikation.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist als vorteilhaft anzusehen. Im bisherigen Beobachtungszeitraum ließ sich das Auftreten von Schüben praktisch vollständig verhindern. Dieses lässt auf einen günstigeren Krankheitsverlauf schließen. Die insgesamt gute Verträglichkeit ist unter dem Vorbehalt zu sehen, dass bisherige Patientenzahl und Behandlungsdauer zu gering sind, um ein endgültiges Urteil zu erlauben. Das Auftreten von Meningokokken-Infektionen stellt nach bisheriger Kenntnis die ernsthafteste Gefahr dar.

Das Dosierungsintervall von acht Wochen stellt einen Vorteil gegenüber Eculizumab (alle zwei Wochen) dar, welches einen analogen Wirkmechanismus hat und Rückfälle effektiver als andere für NMOSD zugelassene Medikationen verhindert. Vergleichende Daten zur Adhärenz beider Therapien wären wünschenswert (8).

In der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden keine systematischen neuroradiologischen Daten erhoben. Es stand dem Untersucher frei, im Falle eines Rückfalles weitere Daten, z. B. mit MRI oder OCT zu erheben. Die Anwendung dieser Techniken zu Beginn der Therapie und zu einem definierten Zeitpunkt unter der Therapie hätte den Vorteil eines zusätzlichen objektiven Parameters in dieser nicht kontrollierten offenen Studie gehabt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bewertung des pU

Der pU sieht einen Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab anhand der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 (mittels Propensity Scores adjustiert). Darüber hinaus wird ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab mittels einer Netzwerk-Meta-Analyse mit den Studien ECU-NMO-301, SAKuraSky und SAKuraStar und N-MOMentum (8) begründet. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.31]

Bewertung des IQWiG

Das IQWiG lehnt einen Zusatznutzen aufgrund dieser Analysen ab. Die Netzwerkdaten seien für die Vergleiche Ravulizumab vs. Eculizumab und Ravulizumab vs. Satralizumab nicht interpretierbar. Hierzu werden nachfolgende Begründungen herangezogen:

- a) Vergleich einzelner Arme mittels Propensity-Score-Verfahren (Ravulizumab vs. Eculizumab)
 - unterschiedliche Einschlusskriterien bezüglich der Anzahl vorangehender Schübe (ein bzw. zwei Schübe)
 - unterschiedliche Diagnosekriterien für die NMOSD
 - Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen (z. B. eine höhere jährliche Schubrate im Eculizumab-Arm zu Studienbeginn)
 - Anteil der Patienten mit immunsuppressiver Hintergrundtherapie bei Studienbeginn
 - höhere Krankheitslast der Patienten in Studie ECU-NMO-301 verglichen mit Studie ALXN1210-NMO-307, z. B. höherer Anteil an transverser Myelitis
- b) Vergleich mittels Netzwerk-Metaanalyse (Ravulizumab vs. Eculizumab; Ravulizumab vs. Satralizumab)
 - unterschiedliche Einschlusskriterien für ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 (s. o.)
 - höhere Krankheitslast im Placebo-Arm im Vergleich zum Ravulizumab-Arm (s. o.)

Bewertung der AkdÄ

Den oben genannten Argumenten des IQWiG ist formal nicht zu widersprechen. Allerdings wird das derzeitige therapeutische Umfeld in der Stellungnahme unzureichend berücksichtigt. Für NMOSD, einer seltenen, aber gleichzeitig sehr schwerwiegenden Erkrankung, für die erste wirksame Therapien existieren, lassen sich prospektive vergleichende Studien mit ausreichender Zahl an Patienten nur schwer durchführen. Placebo-Kontrollen verbieten sich aus ethischen Gründen. Eine vom G-BA erwähnte Multi-Komparator-Studie ist kaum

durchführbar. Dementsprechend ist ein Rückgriff auf die existierende Datenlage praktisch unvermeidlich. Unzulänglichkeiten, etwa Veränderungen der diagnostischen Kriterien, lassen sich ebenso wenig ausschließen wie geringe Unterschiede der Ausgangspopulation verschiedener Studien. Dieses wurde auch von der EMA so gesehen und akzeptiert (6).

Bisher stellt Eculizumab die wirksamste zugelassene Langzeittherapie der QP4-IgG positiven NMOSD dar (8). Die Wirksamkeit von Ravulizumab auf die bestätigten Schübe und die jährliche Schubrate ist beträchtlich: Kein bestätigter Schub in 82 Patientenjahren. Auch wenn gegenüber Eculizumab in dieser Hinsicht kein signifikanter Unterschied besteht, so stellt doch das längere Dosierungsintervall von acht gegenüber zwei Wochen einen patientenrelevanten Vorteil dar.

Insgesamt lässt sich nach Ansicht der AkdÄ aus den vorliegenden Daten trotz der methodischen Mängel ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

Fazit

Die AkdÄ sieht für Ravulizumab in der Indikation „Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind“, einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber der ZVT.

Literaturverzeichnis

1. Alexion Europe SAS. Fachinformation "Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Ultomiris 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai; 2023.
2. Hemmer B. S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen: AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/050 S2k; 2021. Verfügbar unter: <https://dgn.org/leitlinie/diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose-neuromyelitis-optica-spektrum-erkrankungen-und-mog-igg-assoziierten-erkrankungen>.
3. Hemmer B. S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen: AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/050, 1. Aktualisierung als Living Guideline 2023; 2023. Verfügbar unter: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030050_Living_Guideline_MS_2023_V6.1_1683804260184.pdf.
4. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, Sèze J de, Levy M et al. Ravulizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Neurol* 2023; 93(6):1053–68. doi: 10.1002/ana.26626.
5. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *The New England journal of medicine* 2019; 381(7):614–25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866.
6. European Medicines Agency. Ultomiris® – Ravulizumab: EPAR (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0032-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 25. September 2023). Amsterdam; 30.3.2023.
7. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2022; 387(7):631–9. doi: 10.1056/NEJMra1904655.
8. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, Royston M, Levy M, Fujihara K et al. Network meta-analysis of food and drug administration-approved treatment options for adults with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Ther* 2022; 11(1):123–35. doi: 10.1177/1352458515620934.