



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Ravulizumab (Neues Anwendungsgebiet: Neuromyelitis-  
optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-  
seropositiv)

Vom 7. Dezember 2023

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	14
4.	Verfahrensablauf .....	14
5.	Beschluss .....	17
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	22
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>25</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	25
2.	Bewertungsentscheidung .....	25
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	25
2.2	Nutzenbewertung .....	25
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>26</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	32
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	33
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	33
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35

5.1	Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH.....	35
5.2	Stellungnahme des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) ..	70
5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. Jan Lünemann, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Münster .....	76
5.4	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	82
5.5	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) .....	87
5.6	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) .....	91
5.7	Stellungnahme des Fördervereins Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) .....	107
5.8	Stellungnahme des Zentrums für Neurologie und Neuropsychiatrie (ZNN) .....	117
D.	Anlagen .....	125
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	125
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	138

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Ravulizumab (Ultomiris) wurde am 1. August 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 5. Mai 2023 hat Ravulizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 2. Juni 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ravulizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Behandlung Erwachsener mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ravulizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ravulizumab (Ultomiris) gemäß Fachinformation**

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.12.2023):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-)seropositiv sind

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eculizumab (ab dem 2. Schub) oder Satralizumab

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Ravulizumab ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4-IgG (AQP4-IgG) sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen, der Wirkstoff Eculizumab zugelassen. Zudem ist der Wirkstoff Satralizumab zur Behandlung von NMOSD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die Anti-AQP4-IgG-seropositiv sind, zugelassen. Darüber hinaus ist der Wirkstoff Inebilizumab als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD, die Anti-AQP4-IgG-seropositiv sind, zugelassen.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
  - Satralizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 6. Januar 2022)
  - Inebilizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 19. Januar 2023)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

In den vorliegenden Leitlinien werden für die Behandlung der NMOSD sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt.

Gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sollten bei Erwachsenen im Rahmen einer NMOSD-Langzeittherapie die Wirkstoffe Eculizumab und Rituximab vorrangig eingesetzt werden. Die Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil haben hingegen nur eine Empfehlung zur Weiterbehandlung bei stabil eingestellten Patientinnen und Patienten oder bei Kontraindikation gegenüber Eculizumab und Rituximab und haben somit nur einen nachgeordneten Stellenwert in der NMOSD-Langzeittherapie. Der Wirkstoff Tocilizumab hat ausschließlich eine Empfehlung für die Second-Line.

Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Der Wirkstoff Eculizumab ist nur für NMOSD-Patienten zugelassen, die positiv für Anti-Aquaporin-4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen. Der Wirkstoff Satralizumab ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind. Der Wirkstoff Inebilizumab ist zugelassen für Erwachsene mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind.

Für Satralizumab wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 6. Januar 2022 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Zudem besitzt Satralizumab nach Einschätzung der klinischen Experten einen nicht zu vernachlässigenden Stellenwert in der klinischen Praxis.

Für Inebilizumab wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 19. Januar 2023 kein Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund des fehlenden Zusatznutzens und der erst kürzlich erfolgten Zulassung wurde Inebilizumab bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht berücksichtigt.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, für die Behandlung Erwachsener mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-)seropositiv sind, die Wirkstoffe Eculizumab (ab dem 2. Schub) und Satralizumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu bestimmen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ravulizumab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-)seropositiv sind, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

## Begründung:

Für Erwachsene mit NMOSD, die Anti-AQP4-IgG-seropositiv sind, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der pharmazeutische Unternehmer legt daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber Eculizumab einen Vergleich einzelner Arme aus den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) mittels Propensity-Score-Verfahren vor. Zusätzlich legt er einen Vergleich von Ravulizumab sowohl gegenüber Eculizumab als auch gegenüber Satralizumab (Studien SAKuraStar und SAKuraSky) über eine Netzwerk-Metaanalyse vor.

Bei der Studie ALXN1210-NMO-307 handelt es sich um eine noch laufende 1-armige, extern placebokontrollierte, offene Studie zu Ravulizumab bei Erwachsenen mit NMOSD, die AQP4-Antikörper-seropositiv sind und in den 12 Monaten vor Studieneinschluss mindestens 1 Schub erlitten haben.

Bei der Studie ECU-NMO-301 handelt es sich um eine abgeschlossene, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zu Eculizumab bei Erwachsenen mit NMOSD, die AQP4-Antikörper-seropositiv sind und in den 12 Monaten vor Studieneinschluss mindestens 2 Schübe oder innerhalb 24 Monate vor Studieneinschluss mindestens 3 Schübe erlitten haben mit mindestens 1 Schub in den 12 Monaten vor dem Studieneinschluss.

Bei den Studien SAKuraSky und SAKuraStar handelt es sich um jeweils abgeschlossene, doppelblinde, RCTs zum Vergleich von Satralizumab mit Placebo bei Erwachsenen mit NMOSD, die AQP4-Antikörper-seropositiv oder -seronegativ sind und mindestens 2 Schübe in den 24 Monaten vor Studieneinschluss erlitten haben, 1 Schub davon innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss (SAKurySky) bzw. 1 Schub innerhalb 12 Monate vor Studieneinschluss erlitten haben (SAKuraStar).

Die vorgelegten Vergleiche sind insgesamt jedoch für die Nutzenbewertung von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Bei dem vorgelegten Vergleich einzelner Arme mittels Propensity-Score-Verfahren ist die Methodik und das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers unzureichend. Es ist unklar, ob für alle in den Propensity-Score-Analysen betrachteten Patientinnen und Patienten des Ravulizumabarms grundsätzlich eine Therapie mit Eculizumab infrage gekommen wäre (mangelnde Positivität). Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen in den vom pharmazeutischen Unternehmer betrachteten Studien (z. B. höhere jährliche Schubrate in der Eculizumab-Studie) aufgrund unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien. Es liegen relevante Mängel hinsichtlich der Auswahl der Confounder sowie in Bezug auf die Darstellung der Ergebnisse vor. Darüber hinaus fehlt ein vorab erstelltes Studienprotokoll inklusive Analyseplan und Prädefinition einer Entscheidungsstruktur für die Auswahl der Propensity-Score-Verfahren. Die vorgelegten Daten sind daher insgesamt nicht interpretierbar.

Auch die vorgelegten Auswertungen der Netzwerk-Metaanalyse sind für die vorliegende Bewertung nicht geeignet, da der externe Placeboarm als Brückenkomparator nicht geeignet ist. Die Patientinnen und Patienten weisen im externen Placeboarm eine höhere Krankheitslast auf als im Ravulizumabarm. In die Analysen des pharmazeutischen Unternehmers gehen die Daten der Patientinnen und Patienten ohne Berücksichtigung der Abweichungen der Baseline-Patientencharakteristika der jeweiligen Studien ein. Insgesamt sind die Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse aufgrund des ungeeigneten Vergleichs von Ravulizumab vs. externem Placeboarm somit nicht interpretierbar.

Insgesamt liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Ravulizumab geeigneten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ravulizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Eculizumab (ab dem 2. Schub) oder Satralizumab bestimmt.

Mangels direkt vergleichender Studien gegenüber einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer zur Nutzenbewertung zwei indirekte Vergleiche vor: einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien von Ravulizumab und Eculizumab mittels Propensity-Score-Verfahren und einen Vergleich von Ravulizumab mit sowohl Eculizumab als auch Satralizumab über eine Netzwerk-Metaanalyse.

Bei dem Vergleich mittels Propensity-Score Verfahren ist die Methodik und das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers unzureichend. Die vorgelegten Daten sind daher nicht interpretierbar. Auch die vorgelegten Auswertungen der Netzwerk-Metaanalyse sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

In der Gesamtschau liegen somit keine geeigneten Daten von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt, welche in einer weitgehend plausiblen Größenordnung liegen.

#### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ultomiris (Wirkstoff: Ravulizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. August 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ravulizumab ist von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Nervenheilkunde mit Erfahrung in der Behandlung von neuromuskulären oder neuroinflammatorischen Erkrankungen durchzuführen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko von Infektionen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ravulizumab	kontinuierlich, 1x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eculizumab oder Satralizumab				
Eculizumab	kontinuierlich, 1 x alle 12-16 Tage	22,8 - 30,4	1	22,8 - 30,4
Satralizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0

### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ravulizumab	3300 mg	3300 mg	3 x 1100 mg	6,5	19,5 x 1100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab oder Satralizumab					
Eculizumab	1200 mg	1200 mg	4 x 300 mg	22,8 - 30,4	91,2 – 121,6 x 300 mg
Satralizumab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	13,0	13,0 x 120 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ravulizumab 1100 mg	1 IFK	18 004,15 €	2,00 €	1 761,64 €	16 240,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab 300 mg	1 IFK	5 586,75 €	2,00 €	545,94 €	5 038,81 €
Satralizumab 120 mg	3 ILO	26 805,02 €	2,00 €	2 618,65 €	24 184,37 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Tabax: 1. November 2023

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

#### **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

#### Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-)seropositiv sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Mai 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 2. Juni 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ravulizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. Juni 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des

Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ravulizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. September 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Oktober 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. November 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Oktober 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Oktober 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31.10.2023; 14.11.2023;	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Dezember 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**5. Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Ravulizumab (Neues Anwendungsgebiet: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv)

Vom 7. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. November 2023 (BAnz AT 17.01.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ravulizumab gemäß dem Beschluss vom 20. April 2023, zuletzt geändert am 21. September 2023, nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

## **Ravulizumab**

Beschluss vom: 7. Dezember 2023  
In Kraft getreten am: 7. Dezember 2023  
BAnz AT 01.02.2024 B5

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. Mai 2023):**

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Dezember 2023):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-)seropositiv sind

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eculizumab (ab dem 2. Schub) oder Satralizumab

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

##### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>2</sup>**

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-)seropositiv sind

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

---

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-50), sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-)seropositiv sind

ca. 460 – 1 170 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ultomiris (Wirkstoff: Ravulizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. August 2023):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ravulizumab ist von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Nervenheilkunde mit Erfahrung in der Behandlung von neuromuskulären oder neuroinflammatorischen Erkrankungen durchzuführen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das

Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko von Infektionen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	316 689,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eculizumab	459 539,47 € - 612 719,30 €
Satralizumab	104 798,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ravulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,5	650,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	22,8 - 30,4	2 280 € - 3 040 €

#### 5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-)seropositiv sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. Dezember 2023 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



# Bundesanzeiger

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

## Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 1. Februar 2024  
BAnz AT 01.02.2024 B5  
Seite 1 von 3

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
**nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**Ravulizumab**  
**(neues Anwendungsgebiet: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen,**  
**Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv)**

Vom 7. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. November 2023 (BAnz AT 17.01.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ravulizumab gemäß dem Beschluss vom 20. April 2023, zuletzt geändert am 21. September 2023, nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

### **Ravulizumab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. Mai 2023):

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4 (AQP4)-Antikörper sind

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Dezember 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eculizumab (ab dem zweiten Schub) oder Satralizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einem qualifizierten elektronischen Siegel versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind

ca. 460 – 1 170 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ultomiris (Wirkstoff: Ravulizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. August 2023):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ravulizumab ist von einer Fachärztin/einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/einem Facharzt für Nervenheilkunde mit Erfahrung in der Behandlung von neuromuskulären oder neuroinflammatorischen Erkrankungen durchzuführen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inklusive Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko von Infektionen.

## 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	316 689,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eculizumab	459 539,47 € – 612 719,30 €
Satralizumab	104 798,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-50), sofern nicht anders indiziert.



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ravulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,5	650,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	22,8 – 30,4	2 280 € – 3 040 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind

– Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. Dezember 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. Juni 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Ravulizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. September 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ravulizumab
- **Handelsname:** Ultomiris
- **Therapeutisches Gebiet:** Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Alexion Pharma Germany GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-06-15-D-952)

### Modul 1

(PDF 419,22 kB)

### Modul 2

(PDF 680,64 kB)

### Modul 3A

(PDF 1,35 MB)

### Modul 4A

(PDF 4,74 MB)

### Anhang 4G zu Modul 4A

(PDF 3,71 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,68 MB)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv) Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ravulizumab (Ultomiris)

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab:

- Eculizumab (ab dem 2. Schub) oder Satralizumab

Stand der Information: Mai 2023

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.09.2023 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 745,78 kB)

### Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 131,77 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2023
  - Mündliche Anhörung: 23.10.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.10.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V  
Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.10.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ravulizumab - 2023-06-15-D-952*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 23.10.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.10.2023 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seroposi

## **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.08.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.10.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.11.2022 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. Oktober 2023 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Ravulizumab**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Alexion Pharma Germany GmbH	06.10.2023
Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)	29.09.2023
Prof. Dr. Jan Lünemann, Leiter der neuroimmunologischen Ambulanz und des Studienzentrums Neuroimmunologie, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Münster	04.10.2023
Roche Pharma AG	05.10.2023
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	06.10.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	06.10.2023
Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e.V., vertreten durch Prof. Dr. Orhan Aktas (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) und Prof. Dr. Friedemann Paul (Cha-rité – Universitätsmedizin Berlin) Geschäftsstelle des FV NEMOS e.V. c/o Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Düsseldorf	06.10.2023
Priv.-Doz. Dr. med. Marius Ringelstein Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie (ZNN) LVR-Klinikum Düsseldorf Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	07.10.2023
Ferrer Deutschland GmbH - verfristet	17.10.2023

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Alexion Pharma Germany GmbH						
Frau Emmermann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Brand	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Dr. Konieczny	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Salmen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)						
Herr Prof. Dr. Kleiter	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Prof. Dr. Jan Lünemann, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Münster						
Prof. Dr. Lünemann	nein	ja	ja	ja	nein	nein

Roche Pharma AG						
Herr Dimitrov	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Woltersdorf	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Herr Prof. Dr. Lempert	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Rascher	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)						
Prof. Dr. Aktas	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Priv.-Doz. Dr. Marius Ringelstein, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie (ZNN)						
-	-	-	-	-	-	-
Ferrer Deutschland GmbH						
Frau Dr. Elsner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Palzhoff	ja	nein	nein	nein	nein	ja

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	06.10.2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris
Stellungnahme von	<i>Alexion Pharma Germany GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (engl. neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) ist eine seltene und schwerwiegende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Die NMOSD verläuft schubförmig und jeder Schub kann zu irreversiblen Läsionen im ZNS führen, die mit schwerwiegenden und bleibenden körperlichen Schädigungen wie Erblindung, motorischen Defiziten bis hin zur Querschnittslähmung einhergehen oder mitunter sogar zum frühzeitigen Tod führen (1-3). Die Patientinnen und Patienten erleiden mit jedem Schub ein zum Teil dramatisches Fortschreiten ihrer Erkrankung. Die frühzeitige und korrekte Diagnose und eine effektive Vermeidung jedes weiteren Schubes hat daher höchste Priorität, um das Risiko von schwerwiegenden Behinderungen und damit einhergehende Einschränkungen der Lebensqualität zu verhindern.</p> <p>Von NMOSD sind überwiegend Frauen im Alter von etwa 40 Jahren betroffen (4). Die Diagnose der NMOSD kann ab dem ersten Schub durch eine Kombination aus klinischen und bildgebenden sowie laborchemischen Kriterien sichergestellt werden (5). Laut der aktuellen S2k-Leitlinie der DGN wird empfohlen, die Erstlinientherapie der NMOSD so rasch wie möglich nach dem ersten Schub mit den monoklonalen Antikörpern Eculizumab (Soliris<sup>®</sup>, zugelassen ab dem 2. Schub), Inebilizumab (Uplizna<sup>®</sup>), Satralizumab (Enspryng<sup>®</sup>) oder im Off-Label-Use mit Rituximab zu beginnen. Bei der Auswahl der Immuntherapie der NMOSD spielen insbesondere Faktoren wie der Aquaporin4 (AQP4)-IgG-Antikörperstatus, die Krankheitsaktivität</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einschließlich Schweregrad und Remission früherer Schübe und die Kombinationsmöglichkeit mit anderen Immuntherapien/Immunsuppressiva eine übergeordnete Rolle. Auch Langzeiterfahrungen, der Wunsch der Patientinnen und Patienten, die Verträglichkeit der Therapie sowie die Zeit bis zum Wirkeintritt und die Wirkdauer sollen berücksichtigt werden. Da Therapieumstellungen Schübe begünstigen können, sollen NMOSD-Patientinnen und -Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf und einer guten Verträglichkeit unter einer Therapie im Off-Label-Use, zunächst nicht auf zugelassene Medikamente umgestellt werden (5).</p> <p>Der Komplementinhibitor Eculizumab bot zum Zeitpunkt der S2k-Leitlinienempfehlung die wirksamste Schubprophylaxe (6), musste aber im zweiwöchigen Intervall gegeben werden. Ravulizumab wurde als Komplementinhibitor auf Basis von Eculizumab gezielt entwickelt. Durch spezifische Veränderungen in der Aminosäuresequenz wurde die Halbwertszeit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab erhöht und eine deutlich seltenere Verabreichung alle 8 Wochen ermöglicht. Darüber hinaus wird Ravulizumab auch bei erwachsenen Patientinnen und Patienten gewichtsadaptiert dosiert. Ein Wechsel von stabil eingestellten Patienten unter Eculizumab auf Ravulizumab kann aufgrund des gleichen Wirkmechanismus sicher erfolgen.</p> <p>Mit Ravulizumab (Ultomiris®), zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind, steht den Patientinnen und Patienten eine schnell wirksame, langanhaltende und zuverlässige Komplementinhibition zur hocheffektiven Schubprävention zur Verfügung (7, 8). Die Daten der Zulassungsstudie CHAMPION-NMOSD (ALXN1210-NMO-307) belegen die deutliche Wirksamkeit von Ravulizumab. Insgesamt blieben 100 % der</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen und Patienten während der medianen Behandlungsdauer von 73,5 Wochen und der darauffolgenden Follow-up Phase bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 90,93 Wochen unter Ravulizumab frei von bestätigten Schüben.</p> <p>Im Vergleich von Ravulizumab zu Eculizumab in den Endpunkten „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und Schubrisikoreduktion“ sowie „Bestätigte jährliche Schubrate“ (engl. annualized relapse rate, ARR) konnte über einen indirekten Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores eine gleichwertig hocheffektive Schubvermeidung der beiden Komplementinhibitoren gezeigt werden. In der Zulassungsstudie ECU-NMO-301 von Eculizumab traten während der gesamten Studiendauer von im Median 89,43 Wochen bei 3/96 (3,1 %) Patientinnen oder Patienten bestätigte NMOSD-Schübe auf (8, 9). Im Vergleich der Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub zeigte sich zwischen der Ravulizumab-Gruppe und der Eculizumab-Gruppe keine statistisch signifikant unterschiedliche Behandlungsdifferenz (HR = 0,206; 95 %-KI = [0,002; 2,139]; p = 0,1500). Ebenso wurde der dabei gezeigte gleichwertige Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab in weiteren Endpunkten bestätigt.</p> <p>Über einen ITC mittels Netzwerk-Metaanalyse (NMA) war es möglich, in den Endpunkten „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ sowie „Bestätigte jährliche Schubrate“ (engl. annualized relapse rate, ARR) die im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien studienübergreifend zu vergleichen. Insgesamt konnte in beiden Endpunkten ein statistisch signifikanter Vorteil der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Satralizumab- und Inebilizumab-Behandlung gezeigt werden und damit eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab.</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den Zulassungsstudien von Satralizumab traten während der RCT-Phase (die RCT-Phase endete für die jeweiligen Patientinnen und Patienten mit dem Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes oder hatte max. eine Länge von 24 Wochen) in der SAKuraStar bei 9/41 (22 %) Patientinnen oder Patienten und in der SAKuraSky bei 3/27 (11,1 %) der Patientinnen und Patienten bestätigte NMOSD-Schübe auf (10). Im Detail zeigte sich im Vergleich zu Satralizumab im Netzwerk der Mono- und Kombinationstherapien (<math>\pm</math> immunsuppressive Therapien, IST) für den Vergleich des Endpunkts „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ zwischen Ravulizumab und Satralizumab eine statistisch signifikante HR von 0,06 (95 %-CrI = [0,02; 0,18]; <math>p &lt; 0,05</math>) zugunsten der Ravulizumab-Gruppe. Für den Unterschied zwischen Ravulizumab und Satralizumab in der bestätigten ARR zeigte sich in der NMA ein statistisch signifikantes Ratenverhältnis von 0,02 (95 %-CrI = [0,00; 0,32]; <math>p &lt; 0,05</math>) zugunsten der Ravulizumab-Gruppe. Aufgrund der effektiveren Schubvermeidung und Schubrisikoreduktion von Ravulizumab im Vergleich zu der zVT Satralizumab ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Zur Bestätigung der Validität der Ergebnisse und zur Berücksichtigung potenzieller den Behandlungseffekt modifizierender Einflüsse wurde die Hintergrundbehandlung mit IST anhand der entsprechenden Patientenpopulationen in weiteren Netzwerken untersucht, welche die hier dargestellten Ergebnisse zum Vorteil von Ravulizumab bestätigten (11). Somit zeigen die Ergebnisse, dass Ravulizumab unabhängig von der immunsuppressiven Hintergrundbehandlung für alle Patientinnen und Patienten die</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wirksamste Schubvermeidung erreicht. Ebenso reduziert die jeweils große Effektstärke im HR bzw. im Ratenverhältnis den Einfluss der bestehenden Unsicherheiten, die sich durch Unterschiede in den Patientenpopulationen ergeben. Die deutlichen Unterschiede zwischen Ravulizumab im Vergleich zu Satralizumab wurden auch in der Nutzenbewertung von Ravulizumab durch das IQWiG hervorgehoben (siehe Seite I.29, Zeile 5) (12).</p> <p>Die Anzahl der bestätigten NMOSD-Schübe lag in der Zulassungsstudie N-MOMentum von Inebilizumab nach 28 Wochen bei 18/161 (11,2 %) Patientinnen und Patienten (13). Da Inebilizumab lediglich als Monotherapie angewendet wird, wurde für den ITC mittels NMA das Netzwerk der Monotherapien gewählt. Für den Vergleich der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub zwischen Ravulizumab und Inebilizumab wurde eine HR von 0,09 (95 %-CrI = [0,02; 0,57]; <math>p &lt; 0,05</math>) zugunsten von Ravulizumab berechnet. Für den Vergleich der bestätigten ARR zwischen Ravulizumab und Inebilizumab ergab sich ein Ratenverhältnis von 0,02 (95 %- CrI = [0,00; 0,38]; <math>p &lt; 0,05</math>) zugunsten von Ravulizumab. Beide Ergebnisse deuten auf eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab-Therapie hin.</p> <p>Die Schubfrequenz ist maßgeblich dafür verantwortlich, wie schnell und in welchem Umfang es zu einer Behinderungsprogression, wie zum Beispiel Störungen des Seh- und Gehvermögens oder des Atemzentrums kommt (14, 15). Ravulizumab ist das einzige für NMOSD zugelassene Arzneimittel, unter dessen Anwendung in der Zulassungsstudie keine Schübe unter den Studienteilnehmern</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auftraten. Bei Anwendung von Ravulizumab wird durch die Komplementinhibition der zugrundeliegende Pathomechanismus der NMOSD gezielt adressiert, sodass Ravulizumab im Vergleich die wirksamste Therapie im Anwendungsgebiet darstellt. Somit wird das primäre Therapieziel, die nachhaltige Schubprävention, zuverlässig, schnell und effektiv erreicht.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.5, Z. 16/ Tabelle 2	<p>Anmerkung: Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet in der vorliegenden Indikation Erwachsene mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind: Eculizumab (ab dem 2. Schub) oder Satralizumab.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von Alexion entspricht die festgelegte zVT den Kriterien des 5. Kapitels § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA und des § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) (16).</p> <p>Kriterium 1 wird durch die zentrale Zulassung der Europäischen Kommission von Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab erfüllt. Kriterium 2 ist nicht anwendbar.</p> <p>Kriterium 3 wird von Satralizumab durch die frühe Nutzenbewertung am 06.01.2022 vom G-BA erfüllt. Bewertet wurde Satralizumab über den aufgrund der Zulassung als Orphan-Drug belegten nicht quantifizierbaren Zusatznutzen hinaus mit einem geringen Zusatznutzen gegenüber Placebo (17-19). Für Eculizumab war zum Zeitpunkt der Erstzulassung (20.06.2007) eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V noch nicht erforderlich. Die Marktzulassung für Europa mit Orphan-Drug Status erhielt Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen „NMOSD-Patienten,</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Ravulizumab ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4-IgG(AQP4-IgG) sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen, der Wirkstoff Eculizumab zugelassen. Zudem ist der Wirkstoff Satralizumab zur Behandlung von NMOSD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die Anti-AQP4-IgG-seropositiv sind, zugelassen. Darüber hinaus ist der Wirkstoff Inebilizumab als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD, die Anti-AQP4-IgG-seropositiv sind, zugelassen.</p> <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Satralizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 6. Januar 2022)</li> </ul>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen“ am 26.08.2019 (20).</p> <p>Kriterium 4 wird von den Arzneimitteln Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab erfüllt, da für diese ein ausreichendes Evidenzniveau vorliegt und darüber hinaus deren Anwendung in der aktuellen S2k-Leitlinie der DGN aus dem Jahr 2023 empfohlen wird (siehe auch allgemeine Aspekte dieser Stellungnahme) (5).</p> <p>Fazit:</p> <p>Alexion stimmt zu, dass angesichts der Verfügbarkeit von zugelassenen und wirksamen Behandlungsoptionen zur Risikoverringerung von Schüben Arzneimittel im Off-Label-Use formal und inhaltlich nicht gerechtfertigt sind. Die anwendbaren Kriterien 1, 3 und 4 des 5. Kapitels § 6 der Verfo des G-BA (16) werden lediglich von Satralizumab vollständig erfüllt. Eculizumab erfüllt die Kriterien 1 und 4. Demnach stimmt Alexion somit der Bestimmung der zVT „Eculizumab (ab dem 2. Schub) oder Satralizumab“ zu.</p>	<p>- Inebilizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 19. Januar 2023)</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>In den vorliegenden Leitlinien werden für die Behandlung der NMOSD sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt.</p> <p>Gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sollten bei Erwachsenen im Rahmen einer NMOSD-Langzeittherapie die Wirkstoffe Eculizumab und Rituximab vorrangig eingesetzt werden. Die Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil haben hingegen nur eine Empfehlung zur Weiterbehandlung bei stabil eingestellten Patientinnen und Patienten oder bei</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kontraindikation gegenüber Eculizumab und Rituximab und haben somit nur einen nachgeordneten Stellenwert in der NMOSD-Langzeittherapie. Der Wirkstoff Tocilizumab hat ausschließlich eine Empfehlung für die Second-Line.</p> <p>Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Der Wirkstoff Eculizumab ist nur für NMOSD-Patienten zugelassen, die positiv für Anti-Aquaporin-4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen. Der Wirkstoff Satralizumab ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind. Der Wirkstoff Inebilizumab ist zugelassen für Erwachsene mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind.</p> <p>Für Satralizumab wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit-Beschluss vom 6. Januar 2022 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Zudem besitzt Satralizumab nach Einschätzung der klinischen Experten einen nicht zu vernachlässigenden Stellenwert in der klinischen Praxis.</p> <p>Für Inebilizumab wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 19. Januar 2023 kein Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund des fehlenden Zusatznutzens und der erst kürzlich erfolgten Zulassung wurde Inebilizumab bei der</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht berücksichtigt.</p> <p>In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, für die Behandlung Erwachsener mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG- (AQP4-IgG-)seropositiv sind, die Wirkstoffe Eculizumab (ab dem 2. Schub) und Satralizumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu bestimmen.</p>
S. I.16, Z. 19ff.	<p>Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass es unklar bleibt, ob die Suchergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche auch für RCTs zu Ravulizumab gesichtet wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Alexion stimmt zu, dass die Platzierung der Darstellung der Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche in Modul 4 missverständlich ist. Die Ergebnisse sowie die verwendeten Suchprofile für die Suche nach Studien zu Ravulizumab wurden im Kapitel 4.3.2.2.1 „Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien“ bzw. im Anhang 4-A3 „Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien“ abgebildet und nicht in den entsprechenden Abschnitten zur Suche nach „RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ (11). In den verwendeten und im Dossier dargestellten Suchprofilen wurde jedoch keine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps vorgenommen, sodass</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch RCTs in dieser Suche eingeschlossen wurden. Die Suchergebnisse wurden auch auf RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet NMOSD hin untersucht. Dabei wurden jedoch keine Studien identifiziert. Demnach wurde sichergestellt, dass auch RCTs zu Ravulizumab in der bibliografischen Literaturrecherche gesichtet wurden.</p> <p>Wie auch das IQWiG (siehe Nutzenbewertung Seite I.17, Zeile 8ff.) kommt Alexion zu dem Ergebnis, dass keine direkt vergleichenden Studien für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab identifiziert wurden (12).</p>	
S. I.16, Z. 24ff.	<p>Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass unklar bleibt, welche der im Volltext gesichteten Publikationen bzw. Studien zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der bibliografischen Literaturrecherche eingeschlossen wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Alexion merkt an, dass es sich bei den in der bibliografischen Literaturrecherche im Volltext gesichteten und eingeschlossenen Treffern zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie um insgesamt 19 Ergebnisse handelt: Zehn Publikationen und neun Studienregistereinträge zu den im Dossier aufgeführten Studien ECU-NMO-301, SAKuraStar, SAKuraStar und N-MOMentum.</p> <p>Unter den eingeschlossenen Suchtreffern sind vier Publikationen (21-24) und zwei Studienregistereinträge zu der Studie ECU-NMO-</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	301 (25, 26). Zu den Studien SAKuraStar und SAKuraSky wurden vier Publikationen (27-30) und vier Studienregistereinträge eingeschlossen (31-34). Weiter wurden zu der Studie N-MOMentum zwei Publikationen (35, 36) und drei Studienregistereinträge in der bibliografischen Literaturrecherche eingeschlossen (37-39).	
S. I.16, Z. 30ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass bei der Suche in Studienregistern (sowohl für Ravulizumab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie) in dem Studienregister ClinicalTrials.gov der boolesche Operator „OR“ in Kleinschreibung eingesetzt wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Alexion hat die Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov erneut mit dem booleschen Operator „OR“ in Großschreibung durchgeführt. Alle weiteren Suchparameter blieben unverändert (siehe Modul 4, Anhang 4-B3 des Dossiers) (11).</p> <p>Unter Verwendung des angepassten Suchprofils für Ravulizumab ergibt sich der bereits im Dossier angegebene Suchtreffer (siehe Modul 4, Anhang 4-B3), bei dem es sich um die für die Bewertung des Zusatznutzen relevante Studie ALXN1210-NMO-307 handelt (40).</p> <p>Zusätzlich wurde auch die Suche nach Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie mithilfe des angepassten Suchprofils mit dem booleschen Operator „OR“ in Großschreibung erneut durchgeführt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Alle weiteren Suchparameter blieben unverändert (siehe Modul 4, Anhang 4-B2 des Dossiers) (11). Unter Verwendung des aufgeführten Suchprofils ergaben sich insgesamt zwölf Suchtreffer, von denen sieben zuvor nicht identifiziert wurden. Unter den zwölf Suchtreffern war je ein Registereintrag der Studien ECU-NMO-301, SAKuraStar, SAKuraSky und N-MOMentum (41-44). Diese für die Netzwerk-Metaanalyse verwendeten Studien wurden bereits unter Verwendung des alten Suchprofils identifiziert.</p> <p>Die sieben zusätzlich gefundenen Studien sind aus den folgenden Ausschlussgründen (A) nicht für die Nutzenbewertung relevant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• An Open Label Extension Trial of Eculizumab in Relapsing NMO Patients (A5: Studientyp; Keine RCT) (45)</li> <li>• A Study In Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) With Satralizumab As An Intervention (SAkuraBonsai) (A4: Endpunkte; keine patientenrelevante Endpunkte) (46)</li> <li>• A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Satralizumab in Participants With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) (A5: Studientyp; Keine RCT) (47)</li> <li>• Inebilizumab in Acute Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (A5: Studientyp; Keine RCT) (48)</li> <li>• Observational Safety Study in Women With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) Exposed to UPLIZNA® During Pregnancy (A5: Studientyp; Keine RCT) (49)</li> </ul>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Registry of Patients With AQP4+ NMOSD Treated With Alexion C5 Inhibitor Therapies (A5: Studientyp; Keine RCT) (50)</li> <li>• Demyelinating Diseases of the Central Nervous System Registry for Patients With Traditional Chinese Medicine (DATE-TCM) (A5: Studientyp; Keine RCT) (51)</li> </ul> <p>Alexion kommt somit zu dem Ergebnis, dass neben den bereits im Dossier eingeschlossenen Studien keine weiteren relevanten Studien identifiziert wurden. Die Informationsbeschaffung war trotz formaler Fehler demnach vollständig.</p>	
S. I.21, Z. 22ff. und S. I.27, Z. 26ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass zwei unterschiedliche Analysen unter Verwendung von Propensity Score-Verfahren durchgeführt wurden. Dies sei zum einen eine Analyse, in der die Patientinnen und Patienten basierend auf dem Propensity Score in zwei Gruppen (<math>\leq</math> Median oder <math>&gt;</math> Median) stratifiziert wurden, zum anderen eine gewichtete Analyse nach einer stabilisierten Inverse Probability of Treatment Weights (sIPTW)-Adjustierung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Entsprechend dem SAP der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden für den Vergleich von Ravulizumab und Placebo verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt (52). Dazu gehörten die oben genannten Analysen unter Verwendung von Propensity Scores.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Durch die Stratifizierungsmethode mit den Gruppen <math>\leq</math> Median oder <math>&gt;</math> Median konnte jedoch keine ausreichende Balancierung der Kovariaten erreicht werden, was auch von der EMA angemerkt wurde. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs und der erwarteten niedrigen Schubrate waren jedoch nicht mehr als zwei Stratifizierungsfaktoren möglich.</p> <p>Demgegenüber konnte mittels der sIPTW-Adjustierung unter Verwendung mehrerer Confounder eine bessere Balancierung der Kovariaten erreicht werden als mittels Stratifizierungsmethode. Daher wurde der indirekte Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab für die Nutzenbewertung nur mittels sIPTW-Adjustierung durchgeführt, deren Ergebnisse im Dossier dargestellt sind.</p>	
S. I.22, Z. 32ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Für den im Dossier dargestellten indirekten Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab und Satralizumab mittels Netzwerk-Metaanalyse (NMA) wurden drei Netzwerke verwendet: Eins mit Patienten mit begleitender immunsuppressiven Therapie (+IST), eins mit Patienten ohne begleitende immunsuppressive Therapie (-IST) und ein weiteres Netzwerk mit Patienten unabhängig von der begleitenden immunsuppressiven Therapie (<math>\pm</math>IST). Das IQWiG merkt an, dass im Dossier eine Begründung für die Wahl der drei Netzwerke fehle und stellt die Vermutung an, dass dies in den verschiedenen Studien für Satralizumab begründet</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sei, da Patientinnen und Patienten in der Studie SAKuraStar ohne IST und solche in der Studie SAKuraSky mit IST behandelt wurden.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>Ravulizumab und Satralizumab sind wie auch Eculizumab zugelassen zur Behandlung von AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten, unabhängig von der immunsuppressiven Therapie. Wie das IQWiG bereits in der Nutzenbewertung ausgeführt hat, wurde Satralizumab im Vergleich zu Placebo in zwei Studien untersucht, sowohl mit IST (SAkuraSky) als auch ohne IST (SAkuraStar). Daher wurden für den indirekten Vergleich von Ravulizumab gegenüber der zVT Satralizumab die entsprechenden Netzwerke gewählt, in denen die Studienpopulationen jeweils einzeln einfließen (+IST und -IST), sowie ein Netzwerk mit Patientinnen und Patienten beider Studien (<math>\pm</math>IST).</p> <p>Durch die Wahl der drei Netzwerke konnte gewährleistet werden, dass die potenziell effektmodifizierende immunsuppressive Therapie bei der Bewertung des therapeutischen Effekts von Ravulizumab im Vergleich zu Satralizumab auf die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und die jährliche Schubrate (ARR) berücksichtigt wurde. Dabei wurden vergleichbare deutliche und statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ravulizumab gegenüber Satralizumab in allen drei Netzwerken, also unabhängig von der immunsuppressiven Therapie, ermittelt.</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.23, Z. 17ff. und S. I.25, Z. 18ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht des IQWiG stimmen die Patientenpopulationen bezüglich der Einschlusskriterien „Anzahl vorangegangener Schübe“ und bezüglich der „Art der vorangegangenen Schübe“ in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe (ALX1210-NMO-307) und in der Eculizumab-Behandlungsgruppe (ECU-NMO-301) nicht überein. Des Weiteren merkte das IQWiG an, dass 59 % der Patientinnen und Patienten in der Zulassungsstudie von Ravulizumab und 77 % der Zulassungsstudie von Eculizumab eine transverse Myelitis erlitten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Zulassungsstudie für Ravulizumab (ALX1210-NMO-307 „CHAMPION-NMOSD“) und die Zulassungsstudie für Eculizumab (ECU-NMO-301 „PREVENT“) wurden von Alexion konzipiert und durchgeführt. Alexion standen daher individuelle Studiendaten auf Patientenebene zur Verfügung. Somit war es möglich, die gesamte Patientenpopulation mithilfe einer stabilisierten Inverse Probability of Treatment Weights (sIPTW)-Adjustierung auf Basis von Propensity Scores hinsichtlich demografischer und NMOSD-typischer krankheitsbezogener Baseline-Charakteristika bestmöglich anzugleichen.</p> <p>Unterschiede lagen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien vor. In die Studie ALXN1210-NMO-307 wurden Patientinnen und Patienten ab dem 1. Schub eingeschlossen, um</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jedem NMOSD-Patienten eine Therapie mit Ravulizumab zu ermöglichen. Mit dem Einsatz moderner und wirksamer Therapien ist der Anteil von Patientinnen und Patienten mit mehr als einem Schub deutlich gesunken (53). Des Weiteren liegen veröffentlichte Daten über das künftige Schubrisiko von Patientinnen und Patienten mit NMOSD vor, die keinen deutlichen Unterschied im Schubrisiko zwischen Patientinnen und Patienten mit einem und zwei Schüben in den vorangegangenen zwei Jahren erkennen ließen (54). Insgesamt lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Schub vor dem Screening in der Studie ALXN1210-NMO-307 bei 16/58 (27,6%) (55). In der Studie ECU-NMO-301 wurden Patientinnen und Patienten ab dem 2. Schub aufgenommen. Durch diese unterschiedlichen Einschlusskriterien bezüglich der Schubanzahl könnten Patientinnen und Patienten mit einer höheren Krankheitslast selektiert worden sein.</p> <p>Im Rahmen des Zulassungsprozesses von Ravulizumab wurde von Alexion Europe SAS eine Anfrage der EMA bezüglich eines erhöhten Risikos für einen weiteren Schub während der Studie in Abhängigkeit von der Art vorausgegangener Schübe vor dem Screening bearbeitet. Dabei wurden Schübe mit Optikus Neuritis, transverser Myelitis, Hirnstamm-Symptomen und zerebralen Symptomen innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening betrachtet (56). Diese Analyse zeigte zwar ein fast dreifach erhöhtes Risiko im Falle einer</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorausgegangen transversen Myelitis, dieses Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant (HR = 2,962; 95 %-KI = [0,396; 22,163]; p = 0,2904) (56). Ein konkreter Zusammenhang zwischen der Art vorausgegangener Schübe wie der transversen Myelitis und dem Risiko für einen weiteren Schub wurden bisher nicht publiziert.</p> <p>Insgesamt stimmt Alexion dem IQWiG zu, dass es Unterschiede in den Baseline-Charakteristika der verglichenen Patientenpopulationen der Studien bezüglich der erlittenen Schübe vor Studienbeginn gibt. Dennoch gab es im Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe allgemeine Aspekte) in der Morbidität und Sicherheit. Es konnte eine gleichwertige Schubprävention bzw. Schubrisikoreduktion unabhängig von der Krankheitslast und Art der vorangegangenen Schübe der Patientinnen und Patienten gezeigt werden.</p>	
S. I.24, Z. 8ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass in der Zulassungsstudie von Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) die NMOSD-Diagnose entsprechend der breiteren/sensitiveren internationalen Konsenskriterien für NMOSD von 2015 gestellt wurde (57). Demgegenüber erfolgte die Diagnose in der Zulassungsstudie von Eculizumab (ECU-NMO-301) gemäß den (älteren) internationalen Konsenskriterien für NMO von 2006 (58) oder gemäß den NMOSD Kriterien von 2007.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Alexion stimmt dem IQWiG zu, dass aufgrund der zeitlichen Durchführung der jeweiligen Zulassungsstudien die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 zu Ravulizumab entsprechend der internationalen Konsenskriterien für NMOSD von 2015 (57) und der ECU-NMO-301 zu Eculizumab mittels der internationalen Konsenskriterien für NMO von 2006 (58) eingeschlossen wurden. Die neuen IPND-Diagnosekriterien ermöglichen die NMOSD-Diagnose bei AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten mit Beteiligung fast aller Regionen des ZNS sowie bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Beteiligung einer einzigen Region (z.B. rezidivierende transversale Myelitiden) (57). Frühere NMO-Diagnosekriterien setzten hingegen eine Beteiligung des Sehnervs und des Rückenmarks voraus. Die Diagnosekriterien der IPND aus 2015 grenzen die NMOSD damit eindeutiger von der MS ab und schließen mehr NMOSD-Patientinnen und -Patienten ein als die früheren Diagnosekriterien.</p> <p>Obwohl sich die diagnostischen Kriterien zwischen dem Beginn der beiden Studien weiterentwickelt haben, betrug retrospektiv betrachtet die Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zulassungsstudie zu Ravulizumab mit einer Optikus Neuritis oder transversen Myelitis 54/58 Patientinnen und Patienten. Demnach wären lediglich 4 Patientinnen und Patienten in der Studie ALXN1210-NMO-307 unter Verwendung der Diagnosekriterien von 2006/2007 nicht eingeschlossen worden (59). Demgegenüber erfüllen alle Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301 sowohl die Kriterien aus dem Jahr 2006 als auch die neueren IPND-</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kriterien aus 2015 (60, 61). Darüber hinaus waren alle Patientinnen und Patienten in den beiden Studien AQP4-seropositiv, was bestätigt, dass die Pathophysiologie der astrozytären Schädigung aufgrund der AQP4-Antikörper-vermittelten Komplementaktivierung konsistent ist.</p> <p>Insgesamt erlaubten die Einschlusskriterien der Studie ALXN1210-NMO-307 zwar eine breitere Rekrutierung von NMOSD-Patientinnen und -Patienten, jedoch schlossen auch die Kriterien aus 2006/2007 den Großteil der in der Zulassungsstudie von Ravulizumab rekrutierten Patientinnen und Patienten ein.</p>	
S. I.26, Z. 14ff.	<p>Anmerkung: Aus Sicht des IQWiG fehlen Angaben zum Vorgehen zur Auswahl der Confounder in der Propensity-Score Berechnung für den Vergleich der Zulassungsstudien von Ravulizumab und Eculizumab.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Um etwaige Verzerrungen aufgrund von Unterschieden in den Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmenden im indirekten Vergleich zwischen Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) und Eculizumab (ECU-NMO-301) zu adressieren, wurde unter Berücksichtigung von sechs Confoundern mittels sIPTW adjustiert. Im europäischen Zulassungsprozess kam die Frage zur Wahl der Confounder ebenfalls auf, sodass entsprechende Sensitivitätsanalysen für den Vergleich gegen Placebo durchgeführt wurden. Diese zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zwischen den Ergebnissen der jeweiligen Analysen bei Verwendung unterschiedlicher Confounder, sodass die Auswahl der Confounder als ausreichend betrachtet wurde, um eine adäquate Adjustierung gegen etwaige Unterschiede in den Baseline-Charakteristika umzusetzen.	
S. I.26, Z. 28ff.	<p>Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass ein vorab erstelltes Studienprotokoll inklusive Analyseplan für die in der Nutzenbewertung vorgelegten indirekten Vergleiche von Ravulizumab und Eculizumab mittels Propensity Score-Verfahren fehle.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In der Zulassungsstudie ALXN1210-NMO-307 wurde Ravulizumab mit dem externen Kontrollarm aus der Zulassungsstudien ECU-NMO-301 von Eculizumab verglichen. Die statistischen Analysen des indirekten Vergleichs von Ravulizumab und Eculizumab mittels sIPTW-Adjustierung anhand von Propensity Scores wurde aufgrund der gleichen Studie mit den gleichen Patientencharakteristika analog zum Vergleich von Ravulizumab und Placebo (Studie ALXN1210-NMO-307) durchgeführt (52). Die in dem SAP der Studie ALXN1210-NMO-307 dargestellte Methodik für diesen Vergleich wurde somit wie bereits vom IQWiG eingeschätzt auch für den indirekten Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab angewandt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
S. I.27, Z. 20ff.	Anmerkung:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG merkt an, dass die Adjustierung mittels sIPTW nicht hinreichend zu beurteilen sei, da entsprechende Propensity Score-Grafiken nicht dargestellt wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In einer post-hoc durchgeführten Analyse wurden für die Propensity Scores vor und nach der sIPTW-Adjustierung entsprechende Boxplots erstellt. Dabei zeigt sich, dass die Propensity Scores der beiden Vergleichsarms (Ravulizumab und Eculizumab) vor der Adjustierung (siehe „Region“ bzw. „All“ in Figure PS.1.1 (62)) eine kleinere Überlappung zeigten. Nach der Adjustierung („Weighted“) lagen die Mittelwerte jedoch nah beieinander und die Boxplots zeigen eine deutliche Überlappung der beiden Propensity Scores, sodass die Adjustierung unter Berücksichtigung individueller Patientendaten für diesen indirekten Vergleich geeignet ist. Mit diesem indirekten Vergleich konnte die gleichwertige Effektivität der beiden Therapien dargestellt werden, welche verlässlich den für die Erkrankung zentralen Pathomechanismus der komplementvermittelten Autoimmunreaktion adressieren.</p>	
S. I.29, Z. 4ff. und Z. 9ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen der Zulassungsstudien von Satralizumab (SAkuraSky und SAkuraStar) zu denen der Zulassungsstudie zu Ravulizumab bzw. zu Eculizumab sich aufgrund fehlender bzw.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unzureichenden Angaben für die Studien von Satralizumab nicht mit ausreichender Sicherheit beurteilen lassen. Wesentliche Angaben insbesondere zur Anzahl und Art vorangegangener Schübe fehlen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Alexion hat alle verfügbaren Angaben der Zulassungsstudien von Satralizumab (SAkuraSky und SAkuraStar) dargestellt. Diese Daten zeigen zwischen den Patientinnen und Patienten der miteinander verglichenen Behandlungsarme der jeweiligen Zulassungsstudien vergleichbare Baseline-Charakteristika. So wiesen die Patientinnen und Patienten unter Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) zu Studienbeginn einen durchschnittlichen EDSS-Wert von 3,30 (SD = 1,58) auf, welcher für Patientinnen und Patienten unter Satralizumab Monotherapie (SAkuraStar) bei 4,02 (SD = 1,50) und bei jenen unter Satralizumab mit IST (SAkuraSky) bei 4,30 (SD = 1,58) lag.</p> <p>Auch zeigten sich vergleichbare jährliche Schubraten vor Studienbeginn. Diese lag für Patientinnen und Patienten im Ravulizumab-Arm im Mittel bei 1,87 (SD = 1,59) und für Satralizumab mit IST bei durchschnittlich 1,39 (SD = 0,51).</p> <p>Auch darüber hinaus sind die Baseline-Charakteristika der Patientenpopulationen der Studie ALXN1210-NMO-307 zu Ravulizumab mit denen der Studien SAkuraSky und SAkuraStar zu Satralizumab in wesentlichen Punkten vergleichbar. Durch die Wahl</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verschiedener Netzwerke konnte zudem die unterschiedliche immunsuppressive Hintergrundtherapie berücksichtigt werden.</p> <p>In den Studien von Satralizumab wurde von 9/41 (22 %) Patientinnen und Patienten in der SAKuraStar und von 3/27 (11,1 %) der Patientinnen und Patienten in der SAKuraSky mit bestätigten NMOSD-Schüben während der gesamten RCT-Phase berichtet. Daraus ergab sich eine konsistent statistisch signifikante Behandlungsdifferenz im Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ in allen Netzwerken der NMA zum Vorteil von Ravulizumab und damit eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab gegenüber Satralizumab (siehe „allgemeine Aspekte“). Diese deutlichen Unterschiede wurden auch vom IQWiG erwähnt (S. I.29, Z. 4ff), sodass der bestehenden Unsicherheit im indirekten Vergleich große Effekte gegenüberstehen.</p>	
S. I.29, Z. 17ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass für die NMA ausschließlich Ergebnisse für den Endpunkt Schübe vorgelegt wurden (Zeit bis zum ersten bestätigten Schub; Schubrate). Eine Aufbereitung der Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Sicherheit fehle.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zum Vergleich der effektiven Schubprävention wurde ein indirekter Vergleich mittels NMA von Ravulizumab im Vergleich zu den Therapieoptionen der zVT Eculizumab und Satralizumab für</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen und Patienten mit AQP4-seropositiver NMOSD durchgeführt. Für die NMA wurden die Daten auf individueller Patientenebene der mit Ravulizumab, Eculizumab und Placebo behandelten Gruppen zusammen analysiert, um eine extern kontrollierte dreiarmlige Studie zu bilden und eine Netzwerkverbindung zu den Interventionen Satralizumab und Inebilizumab zu ermöglichen. Die Endpunkte „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ und „bestätigte jährliche Schubrate“ boten die Möglichkeit eines Vergleichs mit geringer Unsicherheit bezüglich der validen und zwischen den Studien ausreichend übereinstimmenden Schubdefinition.</p> <p>Ein Vergleich weiterer Endpunkte war wegen unterschiedlicher Durchführungen, zu geringer Rücklaufquoten (die Rücklaufquote des SF-36 lag in den Studien zu Satralizumab unter 70 %) oder im Fall der Sicherheit aufgrund der uneinheitlichen Berichterstattung über die unerwünschten Ereignisse in den einzelnen Studien nicht adäquat durchführbar.</p> <p>Wie in den allgemeinen Aspekten ausgeführt, ist das übergeordnete Ziel der NMOSD-Therapie die Vermeidung/Prävention von Schüben. Das wichtigste Ziel der NMOSD-Therapie konnte mit dem indirekten Vergleich mittels NMA demnach vollständig abgebildet werden.</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.30, Z. 1ff.	<p>Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass für die Bewertung des Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die positiv für AQP4-Antikörper sind, keine geeigneten Daten vorliegen. Es ergäbe sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen sei damit nicht belegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das wesentliche und primäre Ziel der NMOSD-Therapie ist die effektive Schubvermeidung bzw. Schubrisikoreduktion, um ein potenziell lebensbedrohliches Fortschreiten von Behinderungen als Folge von NMOSD-Schüben zu verhindern. Durch die Auswertung aller verfügbaren Studien wird gewährleistet, dass die bestverfügbare Evidenz zur Nutzenbewertung von Ravulizumab dargestellt wird. Im Vergleich zu den anderen Therapieoptionen konnte unter Ravulizumab das beste Ergebnis erreicht werden, da über eine mediane Beobachtungszeit von 90,9 Wochen bei keiner Patientin und keinem Patienten bestätigte NMOSD-Schübe auftraten. Unter Satralizumab als Monotherapie (SAkuraStar) traten bei 22,0 % (9/41) der Patientinnen und Patienten während der RCT-Phase (die RCT-Phase endete für die jeweiligen Patienten mit dem Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes oder hatte max. eine Länge von 24 Wochen) bestätigte Schübe auf, während in der Kombination mit immunsuppressiver Therapie (SAkuraSky) bei</p>	<p>Für Erwachsene mit NMOSD, die Anti-AQP4-IgG-seropositiv sind, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber Eculizumab einen Vergleich einzelner Arme aus den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) mittels Propensity-Score-Verfahren vor. Zusätzlich legt er einen Vergleich von Ravulizumab sowohl gegenüber Eculizumab als auch gegenüber Satralizumab (Studien SAkuraStar und SAkuraSky) über eine Netzwerk-Metaanalyse vor.</p> <p>Bei der Studie ALXN1210-NMO-307 handelt es sich um eine noch laufende 1-armige, extern placebokontrollierte, offene Studie zu Ravulizumab bei Erwachsenen mit NMOSD, die AQP4-Antikörper-seropositiv sind und in den 12 Monaten vor Studieneinschluss mindestens 1 Schub erlitten haben.</p> <p>Bei der Studie ECU-NMO-301 handelt es sich um eine abgeschlossene, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zu Eculizumab bei Erwachsenen mit NMOSD, die AQP4-Antikörper-seropositiv sind und in den 12 Monaten vor Studieneinschluss mindestens 2 Schübe oder innerhalb 24 Monate vor Studieneinschluss mindestens 3 Schübe erlitten haben mit mindestens 1 Schub in den 12 Monaten vor dem Studieneinschluss.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>11,1 % (3/27) der Patientinnen und Patienten bestätigte Schübe auftraten (weitere Daten im Vergleich, siehe allg. Aspekte). Hier zeigte sich unter der Therapie mit Ravulizumab gegenüber Satralizumab ein konsistent starker und statistisch signifikanter Behandlungseffekt.</p> <p>Aufgrund der hocheffektiven und klinisch relevanten Schubvermeidung und Schubrisikoreduktion von Ravulizumab im Vergleich zu der zVT Satralizumab ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Bei den Studien SAKuraSky und SAKuraStar handelt es sich um jeweils abgeschlossene, doppelblinde, RCTs zum Vergleich von Satralizumab mit Placebo bei Erwachsenen mit NMOSD, die AQP4-Antikörper-seropositiv oder -seronegativ sind und mindestens 2 Schübe in den 24 Monaten vor Studieneinschluss erlitten haben, 1 Schub davon innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss (SAkurySky) bzw. 1 Schub innerhalb 12 Monate vor Studieneinschluss erlitten haben (SAkuraStar).</p> <p>Die vorgelegten Vergleiche sind insgesamt jedoch für die Nutzenbewertung von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p> <p>Bei dem vorgelegten Vergleich einzelner Arme mittels Propensity-Score-Verfahren ist die Methodik und das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers unzureichend. Es ist unklar, ob für alle in den Propensity-Score-Analysen betrachteten Patientinnen und Patienten des Ravulizumabarms grundsätzlich eine Therapie mit Eculizumab infrage gekommen wäre (mangelnde Positivität). Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen in den vom pharmazeutischen Unternehmer betrachteten Studien (z. B. höhere jährliche Schubrate in der Eculizumab-Studie) aufgrund unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien. Es liegen relevante Mängel hinsichtlich der Auswahl der Confounder sowie in Bezug auf die Darstellung der Ergebnisse vor. Darüber hinaus fehlt ein vorab erstelltes Studienprotokoll inklusive Analyseplan und Prädefinition</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer Entscheidungsstruktur für die Auswahl der Propensity-Score-Verfahren. Die vorgelegten Daten sind daher insgesamt nicht interpretierbar.</p> <p>Auch die vorgelegten Auswertungen der Netzwerk-Metaanalyse sind für die vorliegende Bewertung nicht geeignet, da der externe Placeboarm als Brückenkomparator nicht geeignet ist. Die Patientinnen und Patienten weisen im externen Placeboarm eine höhere Krankheitslast auf als im Ravulizumabarm. In die Analysen des pharmazeutischen Unternehmers gehen die Daten der Patientinnen und Patienten ohne Berücksichtigung der Abweichungen der Baseline-Patientencharakteristika der jeweiligen Studien ein. Insgesamt sind die Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse aufgrund des ungeeigneten Vergleichs von Ravulizumab vs. externem Placeboarm somit nicht interpretierbar.</p> <p>Insgesamt liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Ravulizumab geeigneten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis Optica. *Curr Treat Options Neurol.* 2005;7(3):173-82.
2. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *New England Journal of Medicine.* 2022;387(7):631-9.
3. Paul S, Mondal GP, Bhattacharyya R, Ghosh KC, Bhat IA. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Sci.* 2021;420:117225.
4. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol.* 2016;79(2):206-16.
5. Hemmer B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2023.
6. 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.* 2021.
7. Alexion Pharmaceuticals Inc. Ultomiris - Fachinformation. Stand: Mai 2023.
8. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-NMO-307 Clinical Study Report, Report body Version 1.0. 2022.
9. Alexion Pharmaceuticals Inc. ECU-NMO-301 Clinical Study Report. 2018.
10. European Medicines Agency. Enspryng (Satralizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 30.06.2021.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ravulizumab (Ultomiris®) - Alexion Pharma Germany GmbH - Modul 4 A. 2023.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. QWiG-Berichte – Nr. 1629, Ravulizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum Erkrankungen) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023.
13. European Medicines Agency. Uplizna (Inebilizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 30.11.2022.
14. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation.* 2012;9:14.
15. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):85.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung, Stand: 17.08.2022. 2022.
17. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation, humanised anti-IL-6 receptor monoclonal antibody for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. 2016.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Satralizumab. 2022.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Satralizumab. 2022.
20. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Eculizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. 2019.
21. Giglhuber K, Berthele A. Eculizumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Immunotherapy*. 2020;12(14):1053-66.
22. Palace J, Wingerchuk Dean M, Fujihara K, Berthele A, Oreja-Guevara C, Kim Ho J, et al. Benefits of eculizumab in AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorder: Subgroup analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2021;47:102641.
23. 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(7):614-25.
24. Wingerchuk Dean M, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Levy M, Kim Ho J, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. Comment in: *Ann Neurol* 2021 Jun;89(6):1084-1087 PMID: 33871885 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33871885>]. 2021;89(6):1088-98.
25. EU-CTR. STUDY OF ECULIZUMAB IN RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA SUBJECTS. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTER TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF ECULIZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA (NMO). 2016.
26. mayo.edu. A Double Blind Trial To Evaluate The Safety And Efficacy Of Eculizumab In Relapsing NMO Patients (PREVENT Study). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Patients With Relapsing Neuromyelitis Optica (NMO). 2013.
27. Duchow A, Bellmann-Strobl J. Satralizumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurodegenerative disease management*. 2021;11(1):49-59.
28. 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. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2023;10(1).
29. Traboulsee A, Greenberg Benjamin M, Bennett Jeffrey L, 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. Comment in: *Lancet Neurol* 2020 May;19(5):370-371 PMID: 32333886 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32333886>]. 2020;19(5):402-12.

30. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(22):2114-24.
31. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety Study as Monotherapy of SA237 to Treat NMO and NMOSD. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SA237 as Monotherapy in Patients With Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD). 2014.
32. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Add-on Therapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD). A Multicenter, Randomized, Addition to Baseline Treatment, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Satralizumab (SA237) in Patients With Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD). 2014.
33. ICTRP. Efficacy and Safety Study as Add-on Therapy of SA237 to Treat NMO and NMOSD. A multicenter, randomized, addition to baseline treatment, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of SA237 in patients with neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorder (NMOSD). 2013.
34. ICTRP. A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of SA237 in patients with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. A multicenter, randomized, addition to baseline treatment, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of SA237 in patients with Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD). 2014.
35. Bennett Jeffrey L, Aktas O, Rees William A, Smith Michael A, 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.
36. Tullman MJ, Zabeti A, Vuocolo S, Dinh Q. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurodegenerative disease management*. 2021;11(5):341-52.
37. ICTRP. A DOUBLE-MASKED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY WITH OPEN LABEL PERIOD TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF MEDI-551 IN ADULT SUBJECTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA AND NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS. 2015.
38. ICTRP. A Double-masked, Placebo-controlled Study With Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects With Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. 2018.
39. Mayo Clinic. A Double-masked, Placebo-controlled Study With Open Label Period to Evaluate MEDI-551 in Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. A Double-masked, Placebo-controlled Study With Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects With Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. 2014.
40. ClinicalTrials.gov. NCT04201262: An Efficacy and Safety Study of Ravulizumab in Adult Participants With NMOSD. 2023.

41. ClinicalTrials.gov. NCT01892345: A Randomized Controlled Trial of Eculizumab in AQP4 Antibody-positive Participants With NMO (PREVENT Study). 2019.
42. ClinicalTrials.gov. NCT02073279: Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Monotherapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). 2023.
43. ClinicalTrials.gov. NCT02028884: Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Add-on Therapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD). 2023.
44. ClinicalTrials.gov. NCT02200770: N-MOmentum: A Clinical Research Study of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. 2021.
45. ClinicalTrials.gov. NCT02003144: An Open Label Extension Trial of Eculizumab in Relapsing NMO Patients. 2013.
46. ClinicalTrials.gov. NCT05269667: A Study In Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) With Satralizumab As An Intervention (SAkuraBonsai). 2022.
47. ClinicalTrials.gov. NCT04660539: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Satralizumab in Participants With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). 2020.
48. ClinicalTrials.gov. NCT05891379: Inebilizumab in Acute Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. 2023.
49. ClinicalTrials.gov. NCT05909761: Observational Safety Study in Women With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) Exposed to UPLIZNA® During Pregnancy. 2023.
50. ClinicalTrials.gov. NCT05966467: Registry of Patients With AQP4+ NMOSD Treated With Alexion C5 Inhibitor Therapies. 2023.
51. ClinicalTrials.gov. NCT05415579: Demyelinating Diseases of the Central Nervous System Registry for Patients With Traditional Chinese Medicine (DATE-TCM). 2022.
52. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-NMO-307 Statistical Analysis Plan Version 1.0. 2021.
53. Richter A, Anton SF, Koch P, Dennett SL. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. Clin Ther. 2003;25(8):2307-35; discussion 6.
54. Palace J, Lin DY, Zeng D, Majed M, Elson L, Hamid S, et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. Brain. 2019;142(5):1310-23.
55. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-NMO-307 Final Analysis, Summary of historical relapse subgroup and rituximab used prior to the last historical relapse by treatment group, Safety set. 2023.
56. Alexion Pharmaceuticals Inc. Table HR.1.1 - Hazard Ratios of Adjudicated On-Trial Relapse for Historical Relapse Types - Safety Set - Placebo Arm. 2023.

57. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89.
58. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66(10):1485.
59. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-NMO-307 Final Analysis, Demographics and Baseline Characteristics, NMOSD Diagnosis. 2022.
60. Alexion Pharmaceuticals Inc. ECU-NMO-301 Final Analysis, Demographics and Baseline Characteristics, All Randomized Patients, NMOSD Diagnosis. 2018.
61. European Medicines Agency. Ultomiris; Assessment report. 2023.
62. Alexion Pharmaceuticals Inc. Figure PS.1.1 - Propensity Score Box Plots by Treatment Group - Full Analysis Set. 2023.

## 5.2 Stellungnahme des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)

Datum	25. September 2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris - 2023-06-15-D-952
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. med. Ingo Kleiter Geschäftsführer med. und Ärztlicher Leiter Marianne-Strauß-Klinik Behandlungszentrum Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke gemeinnützige GmbH Milchberg 21 82335 Berg</p> <p>Prof. Dr. med. Clemens Warnke Klinik und Poliklinik für Neurologie Universitätsklinik Köln Kerpener Straße 62 50937 Köln</p> <p>Prof. Dr. med. Friedemann Paul Wissenschaftlicher Direktor, Experimental and Clinical Research Center (ECRC) Max Delbrueck Centrum für Molekulare Medizin und Charité Universitaetsmedizin Berlin Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin</p> <p>Im Namen des <b>Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)</b> Internet: <a href="http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de">www.kompetenznetz-multiplesklerose.de</a></p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Kleiter/Warnke/Paul für das KKNMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir begrüßen, dass für die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ein externer Sachverständiger aus dem Fachgebiet Neurologie hinzugezogen wurde.</p> <p>Die Neuromyelitis optica Spektrumerkrankung (engl. NMOSD) gehört zu den seltenen Erkrankungen in Deutschland (&lt;2000 Betroffene) und NMOSD-Patienten*innen werde überwiegend in spezialisierten Zentren behandelt. Daher besteht nicht durchgehend bei allen Neurolog*innen ein tiefergehendes Fachwissen zu dieser Erkrankung und deren Behandlungsmöglichkeiten.</p> <p>Wir schlagen daher vor, bei seltenen Erkrankungen eine Anfrage nach externen Sachverständigen über Fachgesellschaften, insbesondere die Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), zu stellen. Für den Bereich der NMOSD sind zudem das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) und die Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) mögliche Ansprechpartner.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Die NMOSD ist eine chronische, oft zu schwerer Behinderung führende Erkrankung. Eine historische Kohorte zeigte bei unbehandelten Patienten eine Mortalität von 30% in den ersten 10 Jahren nach Diagnosestellung. Entscheidend für den Langzeitverlauf sind die Häufigkeit und der Remissionsstatus von Schüben. Daher wird zum einen eine möglichst frühzeitige und intensive Schubtherapie, zum anderen eine konsequente Langzeitimmuntherapie zur Vorbeugung weiterer Schübe in den aktuellen Leitlinien der DGN/AWMF empfohlen.<sup>1</sup> Es ist notwendig, die NMOSD in jedem Alter bereits nach dem ersten Schubereignis zu therapieren. Dies gilt insbesondere für AQP4-Ak positive Patienten.</p>	

Stellungnehmer: Kleiter/Warnke/Paul für das KKNMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2019/2020 wurden erstmals vier randomisierte kontrollierte doppelblinde prospektive multizentrische Studien publiziert, in denen die drei neuen Substanzen Eculizumab (ein Komplementinhibitor), Satralizumab (ein weiterentwickelter Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor) und eben Inebilizumab (ein gegen CD-19 gerichteter B-Zell- und Plasmazell-depletierender Antikörper) als Mono- oder Add-On Therapie zu einer bestehenden Immunsuppression gegen Placebo verglichen worden sind.<sup>2-5</sup> In allen Studien wurde der primäre Endpunkt mit hoher Signifikanz erreicht. Da es sich um eine gleichzeitige Entwicklung der Substanzen handelte und zum Zeitpunkt der Entwicklung keine zugelassenen Therapien für die NMOSD existierten, konnten die Studien nicht im Hinblick auf eine zweckmäßige Vergleichstherapie designiert werden.</p> <p>Bei Ravulizumab handelt es sich um eine Weiterentwicklung von Eculizumab mit Bindung an das gleiche Komplement C5-Epitop, welche bezüglich der Applikationshäufigkeit (8 Wochen vs. 2 Wochen) Vorteile bietet und somit die Compliance der Patient*innen verbessern sollte.<sup>6</sup></p> <p>Für Ravulizumab liegen keine direkten Vergleichsdaten zur Wirksamkeit gegenüber den bereits zur Verfügung stehenden on-label Therapien Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab und off-label Therapien wie Rituximab vor. Ein indirekter Vergleich anhand statistischer Methoden wie Propensity-Score-Matching und einer Netzwerk-Metaanalyse wurde in der Nutzenbewertung des IQWiG für Satralizumab und Eculizumab in der vorliegenden Form aufgrund methodischer Mängel als nicht gangbarer Weg eingestuft, ein Vergleich mit dem zwischenzeitlich zugelassenem Präparat Inebilizumab nicht durchgeführt, da keine entsprechenden Unterlagen eingereicht wurden.</p> <p>Es wäre aus unserer Sicht dennoch wünschenswert, in Zukunft indirekte Vergleiche in die Bewertung mit einzubeziehen.</p>	
<p>In der Praxis hat die verlängerte Wirkdauer von Ravulizumab einen erheblichen Vorteil für Patient*innen und Behandler*innen gegenüber der Therapie mit der Vorgängersubstanz Eculizumab. Zudem sind die Daten zur Schubfreiheit in der</p>	

Stellungnehmer: Kleiter/Warnke/Paul für das KKNMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einarmigen Ravulizumb-Studie (mit externer Placebokontrolle) trotz möglicher methodischer Schwächen außergewöhnlich überzeugend, es trat kein einziger Schub im Verumarm auf, so dass wir es als spezialisierte Ärzte in Ravulizumab eine klare Innovation gegenüber Eculizumab sehen.</p> <p>Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung erscheint auch aus Expertensicht ein direkt vergleichendes Studiendesign mit dem Ziel, Überlegenheit gegenüber einer der zugelassenen Vergleichstherapien - insbesondere gegenüber Eculizumab - zu zeigen, zwar wünschenswert, aber unrealistisch.</p> <p>Unabhängig von einem formalen Zusatznutzens nach GbA- Kriterien ist aus Sicht der Behandler*innen - auch im Interesse unserer Patient*innen - die Verfügbarkeit von Ravulizumab in der Indikation AQP4-positive NMOSD eindeutig und ohne Zweifel zu begrüßen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung zu Ravulizumab (IQWiG-Berichte – Nr. 1629)

Stellungnehmer: Kleiter/Warnke/Paul für das KKNMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entfällt	

## Literaturverzeichnis:

- <sup>1</sup> Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica- Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. S2k-Leitlinie. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. AWMF-Registernummer: 030/050 [online]. 2023
- <sup>2</sup> Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614-625.
- <sup>3</sup> Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinshenker BG. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402-412.
- <sup>4</sup> Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, De Seze J. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-2124.
- <sup>5</sup> Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbora D, Katz E; N-MOmentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363.
- <sup>6</sup> Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, de Sèze J, Levy M, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Palace J, Paul F, Pozzilli C, Yountz M, Allen K, Mashhoon Y, Kim HJ. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol*. 2023 Jun;93(6):1053-1068.

### 5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. Jan Lünemann, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Münster

Datum	27.09.2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris®
Stellungnahme von	Hr. Univ.-Prof. Dr. med. Jan D. Lünemann, MBA <i>Oberarzt, Facharzt für Neurologie</i> <i>Leiter der neuroimmunologischen</i> <i>Ambulanz Leiter des Studienzentrums</i> <i>Neuroimmunologie</i> <i>Universitätsprofessur für Neurologie mit Schwerpunkt</i> <i>Neuroimmunologie</i> Medizinische Fakultät Münster Albert- Schweitzer-Campus 1 48149 Münster

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jan Lünemann, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Münster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Aquaporin-4-Antikörper-positive Neuromyelitis optica spectrum Erkrankung (AQP4-Ak<sup>+</sup> NMOSD) ist eine in Schüben verlaufende schwer- wiegende seltene Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Die AQP4-Ak<sup>+</sup> NMOSD tritt etwa zehnmalseltener auf als die Multiple Sklerose bei einer Prävalenz in Deutschland von etwa 1/10.000<sup>1</sup>. Vermittelt durch Antikörper, die gegen den von Astrozyten exprimierten Wasserkanal AQP4 gerichtet sind<sup>2</sup>, führt die Erkrankung zu schwerwiegenden und bleibenden Schäden vor allem der Sehnerven und des Rückenmarkes. Die Bindung der Autoantikörper führt dabei zur Aktivierung der klassischen Komplementkaskade und zur komplement-abhängigen Gewebeschädigung im ZNS. Unbehandelt ist mehr als die Hälfte der AQP4-Ak<sup>+</sup> NMOSD-Betroffenen innerhalb von 5 Jahren nach Beginn der Erkrankung an den Rollstuhl gebunden oder erblindet<sup>1</sup>.</p> <p>Im Gegensatz zur MS, bei der die Zunahme von alltagsrelevanter Beeinträchtigung und Behinderung vor allem durch eine schubunabhängige fortschreitende Progredienz neurologischer Symptome verursacht wird<sup>3</sup>, verläuft die AQP4-Ak<sup>+</sup> NMOSD nicht fortschreitend-progredient, sondern ausschließlich in Schüben<sup>1</sup>. Alltagsrelevante Beeinträchtigung und Behinderung werden durch Schübe und inkomplette Remission von schubförmiger Verschlechterung hervorgerufen. Die Schübe bei der AQP4-Ak<sup>+</sup> NMOSD verlaufen schwerer als bei der MS, d.h. sie sind mit ausgeprägterer Beeinträchtigung und Behinderung verbunden, und die Remission nach schubförmiger Verschlechterung ist in der Regel inkomplett. Die Erkrankung und die schubbedingten Akkumulation von Behinderung sind zudem mit hohen Kosten verbunden, die in Deutschland vor allem</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durch indirekte Kosten und durch Kosten für die allgemeine Betreuung unab- hängig von Therapiekosten verursacht werden<sup>4</sup>. Mit jedem Schub erhöht sich in der Regel die Behinderung. Die Vermeidung von Schüben ist da- her das prioritäre Ziel in der immunprophylaktischen Behandlung der AQP4-Ak<sup>+</sup> NMOSD.</p> <p>Vier präventive Ak-basierte Immuntherapien sind inzwischen für die Be- handlung der AQP4-Ak<sup>+</sup> NMOSD durch die EMA und in Deutschland zu- gelassen: Die Komplement-inhibierenden monoklonalen Ak Eculizumab und Ravulizumab, sowie zwei weitere Therapien, die in immunologische Kaskaden proximal der Komplement-abhängigen ZNS Gewebeschädi- gung eingreifen: Satralizumab, das die pro-inflammatorische interleukin- 6 Signalkaskade inhibiert sowie Inebilizumab, das CD19<sup>+</sup> Immunzellen der B Zell Reihe depletiert<sup>5</sup>. Auch durch Satralizumab und Inebilizumab wird die Ak-vermittelte Komplementaktivierung limitiert, der Wirkmecha- nismus ist jedoch breiter angelegt, was Vorteile für die Krankheitskon- trolle bedeuten kann, aber auch mit einem erhöhten Risiko für unspezifi- sche, immunsuppressive Effekte auf das Immunsystem einhergeht.</p> <p>Die neuen Ak-basierten Medikamente werden möglicherweise klassische immunsuppressive Therapien wie Azathioprin, Myophenolat Mofetil oder Rituximab ersetzen, die bisher die Hauptstütze der Behandlung für AQP4-Ak+ NMOSD waren. Vorgenannte Medikamente haben jedoch keine Zulassung für die AQP4-Ak+ NMOSD, ein weniger günstiges Si- cherheitsprofil wie zum Beispiel ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrän- kungen in der Langzeitanwendung<sup>6-8</sup> und deren Wirksamkeit ist insge- samt, soweit untersucht, variabel.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jan Lünemann, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Münster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ravulizumab wurde auf Basis von Eculizumab entwickelt. Eculizumab wurde bereits 2019 als erste Therapieoption zur Behandlung der AQP4- Ak<sup>+</sup> NMOSD eingeführt. In der Phase-III-Studie PREVENT konnte erst- mals eine höchst effektive Verhinderung von Schüben gezeigt werden. Eculizumab kann jedoch erst nach dem 2. Schub verschrieben werden und muss aufgrund der kurzen Halbwertszeit alle 14 Tage gegeben wer- den. Der Komplementinhibitor Ravulizumab setzt wie Eculizumab direkt im Prozess der Zellschädigung im ZNS an und blockiert gezielt den ter- minalen Abschnitt des Komplementsystems, wodurch die Schädigung von ZNS Gewebe effektiv verhindert werden kann. So konnte in der Phase-III-Studie CHAMPION eine hochwirksame Reduktion der Schubaktivität gezeigt werden und das Schubrisiko um 98,6% gesenkt werden.</p> <p>Ravulizumab zeigt gegenüber Eculizumab hingegen eine deutliche ver- längerte Halbwertszeit und muss nur alle 8 Wochen infundiert werden. Desweiteren ist Ravulizumab für den früheren Einsatz zugelassen und kann bereits nach dem erstem Schubereignis, sprich sofort nach Diag- nose der AQP4-Ak+ NMOSD, eingesetzt werden. In unserer universitäts- medizinischen Abteilung werden neu diagnostizierte Patientinnen und Pa- tienten in der Regel ausschließlich auf moderne, zugelassene Therapien eingestellt. Insbesondere die Komplementinhibition hat dabei aufgrund des erwähnten spezifischen Pathomechanismus der AQP4-Ak+ NMOSD und des – im Vergleich zu anderen zugelassenen Therapeutika - schnel- len, verlässlichen sowie anhaltenden Wirkungseintrittes einen hohen Stellenwert.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jan Lünemann, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Münster

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology* 2007;6:805-815.
2. Soltys J, Liu Y, Ritchie A, et al. Membrane assembly of aquaporin-4 autoantibodies regulates classical complement activation in neuromyelitis optica. *The Journal of clinical investigation* 2019;129:2000-2013.
3. Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á, et al. Association of Early Progression Independent of Relapse Activity With Long-term Disability After a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *JAMA neurology* 2023;80:151-160.
4. Hümmert MW, Schöppe LM, Bellmann-Strobl J, et al. Costs and Health-Related Quality of Life in Patients With NMO Spectrum Disorders and MOG-Antibody-Associated Disease: CHANCE(NMO) Study. *Neurology* 2022;98:e1184-e1196.
5. Ruck T, Nimmerjahn F, Wiendl H, Lünemann JD. Next-generation antibody-based therapies in neurology. *Brain : a journal of neurology* 2022;145:1229-1241.
6. Fachinformation Azathioprin-ratiopharm®. Stand Juni 2021.
7. Fachinformation Mycophenolat Mofetil Accord®. Stand Januar 2023.
8. Fachinformation Ruxience®. Stand August 2023.

#### 5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	06. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris® Vorgang 2023-09-08-A23-50
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ravulizumab (Ultomiris®) beauftragt. Der Zusatznutzen ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spectrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4 (AQP4)-Antikörper sind, nachzuweisen.</p> <p>Der G-BA hat am 15. September 2023 die Bewertung des IQWiG nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ravulizumab veröffentlicht (1).</p> <p>Die Evidenzgrundlage besteht hierbei aus einem Vergleich einzelner Studienarme mittels Propensity-Score und einer Netzwerk-Metaanalyse, welche das IQWiG beide nicht zur Nutzenbewertung heranzieht. Hier setzt der erste spezifische Aspekt der vorliegenden Stellungnahme an.</p> <p>In einem zweiten Punkt möchten wir zur Berechnung der Jahrestherapiekosten Stellung beziehen.</p> <p>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit des Textes wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Eculizumab als ZVT</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beruhend auf einem Verbrauch von 900 mg Eculizumab pro Gabe dar. Laut Fachinformation werden den Patienten in der Erhaltungsphase 1200 mg pro Applikation verabreicht (2). Daher kommt das IQWiG in seiner Bewertung zu dem Ergebnis, dass diese Kosten zu gering veranschlagt worden sind. Wir teilen diese Ansicht.</p> <p>Gleichzeitig werden die Kosten für Eculizumab in der Erhaltungsphase von erwachsenen NMOSD Patienten als Intervall dargestellt. Hintergrund ist eine laut Fachinformation zugelassene flexible Dosierung von 1200 mg Eculizumab alle <math>14 \pm 2</math> Tage (2). Nach unserer Einschätzung ist der Zusatz <math>\pm 2</math> Tage allerdings als zugelassenes Dosierungsfenster zur individualisierten Behandlungsplanung und -steuerung im Versorgungskontext zu verstehen und nicht als dauerhaft fixes 12- bzw. 16-tägiges Intervall. Durch das daraus resultierende Kostenintervall kommt es zu einer deutlichen Unter- bzw. Überschätzung der tatsächlichen Jahrestherapiekosten.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p> <p>Auf Basis der Fachinformation von Eculizumab ist anzunehmen, dass es im Versorgungskontext keine dauerhaft verkürzten oder verlängerten Verabreichungsintervalle gibt. Aufgrund der in der Fachinformation vorgegebenen Dosierungsgrenzen ist von einer im Mittel 14-tägigen Dosierung von Eculizumab auszugehen. Damit einhergehend sollten die Kosten auch die gängige klinische Praxis abbilden und kein Kostenintervall angegeben werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
I.29	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG thematisiert eine angebliche Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Satralizumab basierend auf einer Netzwerk Metaanalyse. Gleichzeitig werden die Ergebnisse aufgrund verschiedener dargestellter Limitationen vom IQWiG als nicht interpretierbar gewertet und somit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Das IQWiG merkt an, dass sich im dargestellten Vergleich für den Endpunkt Schübe (Zeit bis zum 1. bestätigten Schub; Schubrate) – ungeachtet einer abschließenden Bewertung der Vergleichbarkeit der Operationalisierungen – deutliche Vorteile für Ravulizumab zeigten. Es sei jedoch unklar, „ob dieser Effekt bei einem adäquaten Vergleich bestehen bleiben würde“ (1).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Diese – wenn auch vor dem Spiegel methodischer Limitationen und einer nicht bewerteten Vergleichbarkeit der Operationalisierungen – geäußerte Mutmaßung des IQWiG ist nicht nachvollziehbar. Die vorhergehend erfolgte ausführliche Darlegung der methodischen Limitationen des Vergleichs zeigt auf, dass die deklarierten Vorteile für Ravulizumab bei gleicher</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
	Patientenpopulation mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht aufrechtzuerhalten sind. Der folgende Satz sollte daher gestrichen werden: „Für den Vergleich gegenüber Satralizumab ist zwar anzumerken, dass sich für den Endpunkt Schübe (Zeit bis zum 1. bestätigten Schub; Schubrate) – ungeachtet einer abschließenden Bewertung der Vergleichbarkeit der Operationalisierungen – deutliche Unterschiede zeigen“ (1).	

### Literaturverzeichnis

1. IQWiG. A23-50 - Ravulizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0; 8.9.2023.
2. Alexion. Fachinformation Soliris: Stand: Juli 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010559> [aufgerufen am: 05.10.2023].

## 5.5 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	6.10.2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab (Ultomiris)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. September 2023 eine Nutzenbewertung zu Ravulizumab (Ultomiris) von Alexion Pharma Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ravulizumab ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit Neuro-myelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4 (AQP4)-Antikörper sind. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab (ab dem 2. Schub) oder Satralizumab fest.</p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorlägen. Das IQWiG bemängelt Methodik und Vorgehen beim eingereichten indirekten Vergleich hinsichtlich der Positivität, der Auswahl der Confounder und der Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Propensity-Score-Verfahrens als unzureichend.</p> <p>Der Hersteller hat im Dossier einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht und verweist insbesondere auf die Schubvermeidung.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

## 5.6 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	6. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen), Nr. 1629, A23-50, Version 1.0, Stand: 08.09.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Ravulizumab ist ein monoklonaler IgG<sub>2/4k</sub>-Antikörper, der spezifisch an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in C5a (das proinflammatorische Anaphylatoxin) und C5b (die initiierende 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).</p> <p>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.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. I.14–I.15	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ravulizumab</p> <table border="1" data-bbox="331 651 1202 783"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 651 790 715">Indikation</th> <th data-bbox="790 651 1202 715">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 715 790 783">Erwachsene mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind<sup>b</sup></td> <td data-bbox="790 715 1202 783"><b>Eculizumab</b> (ab dem 2. Schub) oder <b>Satralizumab</b><sup>c</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>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 <b>fett</b> 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 Verordnungsfähigkeit 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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Erwachsene mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind <sup>b</sup>	<b>Eculizumab</b> (ab dem 2. Schub) oder <b>Satralizumab</b> <sup>c</sup>	<p><b><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></b></p> <p>zu 1. Neben Ravulizumab ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4-IgG(AQP4-IgG) sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen, der Wirkstoff Eculizumab zugelassen. Zudem ist der Wirkstoff Satralizumab zur Behandlung von NMOSD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die Anti-AQP4-IgG-seropositiv sind, zugelassen. Darüber hinaus ist der Wirkstoff Inebilizumab als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD, die Anti-AQP4-IgG-seropositiv sind, zugelassen.</p> <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Satralizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 6. Januar 2022)</li> <li>- Inebilizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 19. Januar 2023)</li> </ul>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>					
Erwachsene mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind <sup>b</sup>	<b>Eculizumab</b> (ab dem 2. Schub) oder <b>Satralizumab</b> <sup>c</sup>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 3A S. 15</p>	<p>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</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>In den vorliegenden Leitlinien werden für die Behandlung der NMOSD sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt.</p> <p>Gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sollten bei Erwachsenen im Rahmen einer NMOSD-Langzeittherapie die Wirkstoffe Eculizumab und Rituximab vorrangig eingesetzt werden. Die Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil haben hingegen nur eine Empfehlung zur Weiterbehandlung bei stabil eingestellten Patientinnen und Patienten oder bei Kontraindikation gegenüber Eculizumab und Rituximab und haben somit nur einen nachgeordneten Stellenwert in</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 1.5	<p>Beratungsanforderungen 2022-B-056 Ravulizumab zur Behandlung der NMOSD 2022).</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>Vor dem oben genannten Hintergrund sind Schwächen der Umsetzung praktisch unvermeidlich wegen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der begrenzten Anzahl von Patienten mit dieser seltenen Krankheit,</li> <li>• der begrenzten Anzahl vorhandener Studien mit den für NMOSD zugelassenen Therapien,</li> <li>• den erheblichen Unterschieden in den Einschlusskriterien dieser zur Verfügung stehenden Studien,</li> <li>• der Tatsache, dass placebokontrollierte Studien angesichts wirksamer Medikationen ethisch nicht mehr zu vertreten sind.</li> </ul>	<p>der NMOSD-Langzeittherapie. Der Wirkstoff Tocilizumab hat ausschließlich eine Empfehlung für die Second-Line.</p> <p>Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Der Wirkstoff Eculizumab ist nur für NMOSD-Patienten zugelassen, die positiv für Anti-Aquaporin-4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen. Der Wirkstoff Satralizumab ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind. Der Wirkstoff Inebilizumab ist zugelassen für Erwachsene mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind.</p> <p>Für Satralizumab wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit-Beschluss vom 6. Januar 2022 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Zudem besitzt Satralizumab nach Einschätzung der klinischen Experten einen nicht zu vernachlässigenden Stellenwert in der klinischen Praxis.</p> <p>Für Inebilizumab wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 19. Januar 2023 kein Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund des fehlenden Zusatznutzens und der erst kürzlich erfolgten Zulassung wurde Inebilizumab bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erschwerend kommt hinzu, dass sowohl Monotherapien als auch Kombinationstherapien mit Immunsuppressiva bei „ärztlicher Maßgabe“ zu berücksichtigen sind.	In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, für die Behandlung Erwachsener mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-)seropositiv sind, die Wirkstoffe Eculizumab (ab dem 2. Schub) und Satralizumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu bestimmen.
IQWiG Dossier- bewertung S. I.16–17, Anhang B S.I.35–I.41	<p><b>Studie</b></p> <p><b>Studiendauer und Einschluss-/Ausschlusskriterien</b></p> <p>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 &gt; 12 Monate nachverfolgt, 36 % &gt; 18 Monate.</p> <p>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.</p>	<p>Für Erwachsene mit NMOSD, die Anti-AQP4-IgG-seropositiv sind, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber Eculizumab einen Vergleich einzelner Arme aus den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) mittels Propensity-Score-Verfahren vor. Zusätzlich legt er einen Vergleich von Ravulizumab sowohl gegenüber Eculizumab als auch gegenüber Satralizumab (Studien SAKuraStar und SAKuraSky) über eine Netzwerk-Metaanalyse vor.</p> <p>Bei der Studie ALXN1210-NMO-307 handelt es sich um eine noch laufende 1-armige, extern placebokontrollierte, offene Studie zu Ravulizumab bei Erwachsenen mit NMOSD, die AQP4-Antikörper-seropositiv sind und in den 12 Monaten vor Studieneinschluss mindestens 1 Schub erlitten haben.</p> <p>Bei der Studie ECU-NMO-301 handelt es sich um eine abgeschlossene, doppelblinde, randomisierte,</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es wurden Patienten ohne und mit gleichzeitiger stabiler immunsuppressiver Therapie (z. B. Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat) in die Studie eingeschlossen.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>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.</p> <p>Die Behandlungsdauer ist für eine erste Beurteilung der Wirksamkeit angemessen. Bezüglich der Sicherheit ist zu berücksichtigen, dass für Ravulizumab zusätzlich Daten in anderen Indikationen vorliegen.</p> <p>Die Demografie dieser Population entspricht derjenigen von NMOSD und legt eine Übertragbarkeit auf die hiesige Versorgungssituation nahe.</p> <p>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</p>	<p>placebokontrollierte Studie zu Eculizumab bei Erwachsenen mit NMOSD, die AQP4-Antikörper-seropositiv sind und in den 12 Monaten vor Studieneinschluss mindestens 2 Schübe oder innerhalb 24 Monate vor Studieneinschluss mindestens 3 Schübe erlitten haben mit mindestens 1 Schub in den 12 Monaten vor dem Studieneinschluss.</p> <p>Bei den Studien SAKuraSky und SAKuraStar handelt es sich um jeweils abgeschlossene, doppelblinde, RCTs zum Vergleich von Satralizumab mit Placebo bei Erwachsenen mit NMOSD, die AQP4-Antikörper-seropositiv oder -seronegativ sind und mindestens 2 Schübe in den 24 Monaten vor Studieneinschluss erlitten haben, 1 Schub davon innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss (SAkurySky) bzw. 1 Schub innerhalb 12 Monate vor Studieneinschluss erlitten haben (SAkuraStar).</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Allerdings wäre eine placebokontrollierte Studie bei der Schwere der Erkrankung und der Existenz wirksamer Therapien nicht mehr zu rechtfertigen gewesen.</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlung mit Rituximab. Die Aussagekraft ist eingeschränkt aufgrund der insgesamt geringen Anzahl der Studienteilnehmer.	
	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>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.</p> <p>In der Studie <b>ALXN1210-NMO-307</b> wurden folgende Endpunkte bezüglich des (Zusatz-)Nutzens ausgewertet:</p> <p>Die Zeit bis zum bestätigten Rückfall als primärer Endpunkt und folgende sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adjudizierte jährliche Schubrate (ARR)</li> <li>• klinisch relevante Verschlechterung auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS)</li> <li>• klinisch relevante Veränderung des Hauser Ambulation Index (HAI)</li> <li>• Veränderung des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) Index Score</li> <li>• Veränderung der EQ-5D Visual Analog Scale (VAS).</li> </ul>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Wirksamkeit</b></p> <p>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; <math>p &lt; 0.0001</math>).</p> <p>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.</p> <p>Bisher gibt es keine Daten, die darauf hinweisen, dass die Wirksamkeit im Zeitverlauf schwächer wird.</p> <p>Eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität ließ sich nicht nachweisen. Dieses ist angesichts der Patientenzahlen und der erfassten Studiendauer nachvollziehbar (4, 6).</p> <p><b>Schaden</b></p> <p>Bezüglich des Schadens wurden ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todesfälle</li> <li>• TEAE (Treatment emergent adverse event)</li> <li>• schwere TEAE</li> <li>• Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE von speziellem Interesse</li> </ul> <p>Todesfälle kamen in der Studie nicht vor.</p> <p>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).</p> <p>Zwei Patienten (3,4 %) brachen die Therapie ab, davon einer wegen Bronchitis, Meningokokken-Enzephalitis und Stenotrophomonas-Infektion (6).</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>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, sodass deren Verhinderung entscheidend für die Gesamtprognose ist (7).</p> <p>Die Verträglichkeit von Ravulizumab bei NMOSD kann wegen der begrenzten Zahl der behandelten Patienten noch nicht endgültig</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beurteilt werden, sie scheint angesichts der Schwere der Erkrankung relativ gut zu sein, vergleichbar den anderen prophylaktischen Medikationen in dieser Indikation.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. I.31	<p><b><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Bewertung des pU</b></p> <p>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.</p> <p><b>Bewertung des IQWiG</b></p> <p>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:</p> <p>a) Vergleich einzelner Arme mittels Propensity-Score-Verfahren (Ravulizumab vs. Eculizumab)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unterschiedliche Einschlusskriterien bezüglich der Anzahl vorangehender Schübe (ein bzw. zwei Schübe)</li> <li>• unterschiedliche Diagnosekriterien für die NMOSD</li> <li>• Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen (z. B. eine höhere jährliche Schubrate im Eculizumab-Arm zu Studienbeginn)</li> </ul>	<p>Die vorgelegten Vergleiche sind insgesamt jedoch für die Nutzenbewertung von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p> <p>Bei dem vorgelegten Vergleich einzelner Arme mittels Propensity-Score-Verfahren ist die Methodik und das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers unzureichend. Es ist unklar, ob für alle in den Propensity-Score-Analysen betrachteten Patientinnen und Patienten des Ravulizumabarms grundsätzlich eine Therapie mit Eculizumab infrage gekommen wäre (mangelnde Positivität). Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen in den vom pharmazeutischen Unternehmer betrachteten Studien (z. B. höhere jährliche Schubrate in der Eculizumab-Studie) aufgrund unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien. Es liegen relevante Mängel hinsichtlich der Auswahl der Confounder sowie in Bezug auf die Darstellung der Ergebnisse vor. Darüber hinaus fehlt ein vorab erstelltes Studienprotokoll inklusive Analyseplan und Prädefinition einer Entscheidungsstruktur für die Auswahl der Propensity-Score-Verfahren. Die vorgelegten Daten sind daher insgesamt nicht interpretierbar.</p> <p>Auch die vorgelegten Auswertungen der Netzwerk-Metaanalyse sind für die vorliegende Bewertung nicht geeignet, da der externe Placeboarm als Brückenkompator nicht geeignet ist. Die Patientinnen und Patienten weisen im externen Placeboarm eine höhere Krankheitslast auf als im Ravulizumabarm. In die</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit immunsuppressiver Hintergrundtherapie bei Studienbeginn</li> <li>• höhere Krankheitslast der Patienten in Studie ECU-NMO-301 verglichen mit Studie ALXN1210-NMO-307, z. B. höherer Anteil an transverser Myelitis</li> </ul> <p>b) Vergleich mittels Netzwerk-Metaanalyse (Ravulizumab vs. Eculizumab; Ravulizumab vs. Satralizumab)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unterschiedliche Einschlusskriterien für ALXN1210- NMO-307 und ECU-NMO-301 (s. o.)</li> <li>• höhere Krankheitslast im Placebo-Arm im Vergleich zum Ravulizumab-Arm (s. o.)</li> </ul> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>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).</p>	<p>Analysen des pharmazeutischen Unternehmers gehen die Daten der Patientinnen und Patienten ohne Berücksichtigung der Abweichungen der Baseline-Patientencharakteristika der jeweiligen Studien ein. Insgesamt sind die Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse aufgrund des ungeeigneten Vergleichs von Ravulizumab vs. externem Placeboarm somit nicht interpretierbar.</p> <p>Insgesamt liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Ravulizumab geeigneten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Insgesamt lässt sich nach Ansicht der AkdÄ aus den vorliegenden Daten trotz der methodischen Mängel ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.</p>	
	<p><b>Fazit</b></p> <p>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.</p>	

## Literatur:

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](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](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.

## 5.7 Stellungnahme des Fördervereins Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)

Datum	05. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab/ULTOMIRIS®
Stellungnahme von	<i>Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e.V., vertreten durch Prof. Dr. Orhan Aktas (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) und Prof. Dr. Friedemann Paul (Charité – Universitätsmedizin Berlin)</i> <i>Geschäftsstelle des FV NEMOS e.V.</i> <i>c/o Klinik für Neurologie</i> <i>Universitätsklinikum Düsseldorf</i> <i>Moorenstraße 5</i> <i>40225 Düsseldorf</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>In der Dossierbewertung wird ausgeführt, dass eine medizinisch-fachliche Beratung durch einen externen Sachverständigen erfolgte, der an einer Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie tätig ist.</b></p> <p>Die Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) begrüßt ausdrücklich, dass es dem IQWiG gelungen ist, bei der aktuellen Dossierbewertung für diese seltene Erkrankung die medizinisch-fachliche Beratung eines klinisch tätigen Neurologen einzuholen. Diese Rückmeldung erfolgt angesichts der vergangenen Dossierbewertung zu Inebilizumab (UPLIZNA®, selbe Indikation wie aktuell für Ravulizumab/ULTOMIRIS®) in 2022, als damals eine solche Unterstützung durch einen externen Sachverständigen nicht möglich war.</p> <p>Vor diesem Hintergrund möchten wir die Bereitschaft auch der NEMOS dokumentieren, in einer solchen Konstellation eine medizinisch-fachliche Beratung zu leisten. NEMOS (<a href="http://www.nemos-net.de">www.nemos-net.de</a>) wurde 2008 als sektorenübergreifendes, auf die klinische Neuroimmunologie ausgerichtetes Netzwerk gegründet. Das Netzwerk richtet sich an ambulante und stationäre Ärztinnen und Ärzte sowie mittlerweile auch an Betroffene und ihre Angehörigen. Zu den relevanten Schwerpunkten zählen klinische und wissenschaftliche Fragestellungen, die im Zusammenhang mit der NMOSD stehen. Insgesamt umfasst das Netzwerk mehr als drei Dutzend Kliniken, medizinische Zentren und Praxen. Der assoziierte Förderverein NEMOS e.V. betreibt dabei ein Patientenregister, das in der Vergangenheit seitens des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde (im Kontext des Kompetenznetzes Multiple Sklerose, KKNMS) und aktuell ein vom Innovationsfond/G-BA erfolgreich evaluiertes Projekt (NUTSEN, Leitung Prof. A. Berthele, TU München) unterstützt.</p> <p>Die Sachverständigen der NEMOS erscheinen damit dank ihrer ausgewiesenen klinischen und wissenschaftlichen Expertise grundsätzlich geeignet, im Prozess der Dossierbewertung durch das IQWiG wichtige praxisrelevante Informationen beizutragen. Daher nutzen wir die Möglichkeit, im laufenden Verfahren zu Ravulizumab Stellung zu nehmen.</p>	
<p><b>Die NMOSD stellt eine unheilbare schwere Erkrankung dar: Pathogenese, Rolle des AQP4-IgG, und die Relevanz von Krankheitsschüben</b></p> <p>Die Fragestellung für die Dossierbewertung umfasst das Anwendungsgebiet von Ravulizumab: „Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind.“</p> <p><b>Pathogenese der NMOSD</b></p> <p>Unter der NMOSD versteht man eine entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die derzeit unheilbar ist. Von der Entzündung betroffen sind vor allem die Sehnerven (N. opticus), das Rückenmark (Myelon) und der Hirnstamm (hier vor allem die „Area postrema“). In der klassischen Form, der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neuromyelitis optica (NMO, historische Bezeichnung: Devic-Syndrom), sind die Sehnerven und das Rückenmark gleichzeitig oder sequenziell betroffen.</p> <p><b>AQP4-Antikörper als Diagnosekriterium</b></p> <p>Die NMOSD gilt als eigenständige Erkrankung, basierend auf pathophysiologischen Erkenntnissen. Im Serum von NMO-Patientinnen und Patienten konnten spezifische Autoantikörper gegen Aquaporin-4 (AQP4-IgG, früher auch NMO-IgG) nachgewiesen werden [4, 5]. AQP4-IgG gelten als Diagnosekriterium [9, 10], da sie bei ca. 80% der Betroffenen mit einer klinischen Verdachtsdiagnose einer NMOSD nachgewiesen werden können. Gemäß diesen Kriterien kann bei einem AQP4-IgG-Nachweis und einer zusätzlichen frühzeitigen typischen klinischen Manifestation — bereits nach dem ersten Schub — die Diagnose NMOSD gestellt werden. Bei fehlendem Nachweis von AQP4-IgG müssen zusätzliche klinische Kriterien und Merkmale mittels der Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesen werden, um die Diagnose einer Antikörper-negativen NMOSD stellen zu können.</p> <p><b>Krankheitsverlauf der NMOSD</b></p> <p>Aus historischen Kohorten ist bekannt, dass unbehandelte Betroffene eine hohe Mortalitätsrate von bis zu 30% in den ersten 10 Jahren nach Diagnosestellung aufweisen. Unsere eigenen Auswertungen von Daten aus dem deutschen NEMOS-Patientenregister von 2012 ergaben eine Mortalität von 6% in Deutschland [2].</p> <p>Entscheidend für den Krankheitsverlauf ist daher die Schubrate. Das oberste Therapieziel stellt die Vermeidung eines Schubes dar. Es erfolgt demnach eine möglichst frühzeitige und intensive Schubtherapie. Das umfasst bereits nach dem 1. Schub, insbesondere für AQP4-IgG-</p>	

Stellungnehmer: Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>seropositive Betroffene, eine konsequente Langzeitimmuntherapie gemäß den aktuellen Leitlinien der DGN/AWMF zur Vorbeugung weiterer Schübe [1], an denen wir als NEMOS mitgewirkt haben.</p>	
<p><b>Therapiemöglichkeiten der NMOSD: Fokus auf Ravulizumab</b></p> <p>Die Bedeutung der Schubprophylaxe haben wir auch in unserer kürzlich – September 2023 – erschienenen ausführlichen NEMOS-Publikation zur Akut- sowie Langzeittherapie erörtert [3]: Die Vorbeugung von Schüben ist bei der NMOSD essentiell (und von deutlich höherer Relevanz als bei der Multiplen Sklerose [MS]), da jeder einzelne Schub zu schwersten irreversiblen neurologischen Schäden führen kann. Vor der Ergründung des verantwortlichen – Autoantikörper-getriebenen – Pathomechanismus wurden bei der NMOSD zunächst typische MS-Therapeutika eingesetzt, leider meist vergeblich, und in der Folge unspezifische Immunsuppressiva in der <i>off-label</i> Anwendung, mit allenfalls mäßigem Erfolg. Zudem zeigten sich die Nachteile einer unspezifischen Eindämmung des Immunsystems, neben der häufig unzureichenden Wirksamkeit auch in teils schwerwiegenden Nebenwirkungen, z.B. relevanten Stoffwechselentgleisungen (bei langjähriger Steroidtherapie) oder sekundären Malignomen (z.B. bei langjähriger Therapie mit Azathioprin).</p> <p>Hinsichtlich der <i>on-label</i>-Behandlung der Patientinnen und Patienten wurde 2019 Eculizumab als erste Therapie zur Behandlung der anti-AQP4-IgG-seropositiven NMOSD zugelassen, auf Basis der PREVENT-Zulassungsstudie [7]. Zudem erfolgte die Zulassung von drei weiteren, neuen Immuntherapien (in der zeitlichen Folge der Zulassung: Satralizumab, Inebilizumab und Ravulizumab) für die prophylaktische</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dauertherapie. Diese Behandlungsmöglichkeiten bieten den Vorteil einer selektiven Modulation des Immunsystems und sind alle äußerst effektiv in der Schubprophylaxe.</p> <p>Bei Ravulizumab handelt es sich um einen Komplementinhibitor, der gezielt den zellschädigenden Prozess der NMOSD blockiert. Dies folgt dem Wirkmechanismus von Eculizumab, das in der PREVENT-Studie höchste Wirksamkeit bei der Senkung der Schubrate bei der NMOSD gezeigt hatte. Für Ravulizumab zeigte die globale, multizentrische, offene Zulassungsstudie CHAMPION-NMOSD [6] eine ähnlich klare Reduktion der Schubaktivität: bemerkenswerterweise erlitt keiner der Studienpatienten während der Nachbeobachtungszeit von 90 Wochen einen Schub. Dabei erfolgte der Vergleich der Wirkung von Ravulizumab mit einer historischen Placebogruppe (Teil der Phase-III-Studie PREVENT mit Eculizumab), ein Ansatz, der von der EMA anerkannt wurde. Um einen solchen Vergleich überhaupt zu ermöglichen, wurden wichtige Elemente des Studiendesigns wie z.B. die Anzahl der vorangegangenen Schübe (jährliche Schubrate [Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung], PREVENT Placeboarm = <math>2.07 \pm 1.04</math>; Ravulizumab Verumarm = <math>1.87 \pm 1.59</math>) von PREVENT in CHAMPION-NMOSD beibehalten. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante und auch klinisch relevante Reduktion der Krankheitsschübe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Hazard Ratio für einen Schub 0,014).</p> <p>Aus Sicht von NEMOS ist dieser Endpunkt von hoher Patientenrelevanz. Die Schubrate ist entscheidend für den Krankheitsverlauf bei NMOSD, und jeder Schub kann zu schwerwiegenden und irreversiblen Behinderungen führen.</p> <p>Wenngleich die CHAMPION-NMOSD-Studie methodisch sicherlich ungewöhnlich ist und im Kontext konventioneller Studienkonzepte</p>	

Stellungnehmer: Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kritikwürdig erscheint, aufgrund des einarmigen Studiendesigns, konnte doch gezeigt werden, dass Ravulizumab das wichtigste Ziel der Langzeitprophylaxe erreicht – nämlich die hochwirksame Reduktion der jährlichen Schubrate. Auch liegen aufgrund der Erfahrungen aus anderen zugelassenen Indikationen von Ravulizumab gewisse Langzeiterfahrungen zur Sicherheit und Verträglichkeit vor, und es traten in der CHAMPION-NMOSD-Phase III-Studie keine neuen oder bisher unbekanntes Nebenwirkungen auf.</p> <p>In den kürzlich publizierten NEMOS-Therapieempfehlungen [3] wurden alle vier Substanzen – Eculizumab, Inebilizumab, Ravulizumab, und Satralizumab – vergleichend erörtert, auch hinsichtlich ihrer Wirksamkeit. Dabei wurden nur die beiden Komplementinhibitoren, Eculizumab und Ravulizumab, in der höchsten Wirksamkeitskategorie (<i>effectiveness „very high“</i>) eingeordnet, auf der Basis der jeweiligen Zulassungsstudien PREVENT und CHAMPION-NMOSD.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.11	<p><b>Fehlende Adressierung von Unterschieden zwischen der Ravulizumab- und Eculizumab-Studie: In der Ravulizumab-Studie (ALXN1210-NMO-307) und der Eculizumab-Studie (ECU-NMO-301) wurden unterschiedliche Diagnosekriterien für die NMOSD-Diagnose und unterschiedliche Einschlusskriterien für die Anzahl der vorangegangenen Schübe zugrunde gelegt.</b></p> <p><b>Anmerkung:</b> Die Kritik zu den unterschiedlichen NMOSD-Diagnosekriterien ist formal verständlich, aber im klinisch-neurologischen Alltag nicht relevant. Bei beiden Studien wurden exklusiv AQP4-IgG-seropositive Patientinnen und Patienten rekrutiert. Damit ist aus klinischer und auch aus wissenschaftlicher Sicht eine größtmögliche immunbiologische Homogenität der Kohorten garantiert, da der AQP4-IgG-Autoantikörper als zentraler diagnostischer Biomarker etabliert ist [9, 10]. Aus diesem Grund erfolgt in der Behandlungswirklichkeit bei Nachweis dieses Autoantikörpers eine unmittelbare Abgrenzung des jeweiligen Falles von sonstigen neuroimmunologischen Krankheitsbildern, v.a. von der MS, und auch eine gesonderte klinisch-therapeutische Versorgung, ungeachtet der Zuordnung den vorangegangenen bzw. aktuellen Diagnosekriterien der NMOSD.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.25	<p><b>Art der vorangegangenen Schübe: Für die Art vorangegangener Schübe innerhalb von 24 Monaten vor Studieneinschluss zeigen sich teils deutliche Unterschiede zwischen der Ravulizumab-Studie (ALXN1210-NMO-307) und der Eculizumab-Studie (ECU-NMO-301): eine transverse Myelitis erlitten im Ravulizumabarm 59 % der Patientinnen und Patienten im Vergleich zu 77 % der Patientinnen und Patienten im Eculizumabarm der Studie ECU-NMO-301 (bzw. 89 % im Placeboarm; siehe Tabelle 8).</b></p> <p><b>Anmerkung:</b> in der Tat zeigt sich hier ein Ungleichgewicht hinsichtlich des klinischen Phänotyps der Schübe, das möglicherweise einen Einfluß auf das Intervall bis zum nächsten Schub hat. Unseren eigenen NEMOS-Daten nach (aus n=175 Pat. mit AQP4-IgG+ NMOSD) war der Zeitraum für das Auftreten eines zweiten Schubes tatsächlich kürzer, wenn der initiale Schub als Myelitis auftrat [2]. Allerdings war dieser Zusammenhang in einer kürzlich publizierten, deutlich umfangreicheren Studie mit n=358 Pat. mit AQP4-IgG+ NMOSD nicht nachweisbar [8]: hier hatte die klinische Ausprägung eines Schubes (transverse Myelitis versus Optikusneuritis) keine Bedeutung für die Vorhersage künftiger Schübe. Dementsprechend ist dieser Aspekt im wissenschaftlichen Diskurs aktuell wieder offen und daher differenziert zu betrachten.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2022): Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. Online verfügbar unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-050>.
2. Jarius, Sven; Ruprecht, Klemens; Wildemann, Brigitte; Kuempfel, Tania; Ringelstein, Marius; Geis, Christian et al. (2012): Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. In: *Journal of neuroinflammation* 9, S. 14. DOI: 10.1186/1742-2094-9-14.
3. Kümpfel, Tania; Giglhuber, Katrin; Aktas, Orhan; Ayzenberg, Ilya; Bellmann-Strobl, Judith; Häußler, Vivien et al. (2023): 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. In: *Journal of neurology*. DOI: 10.1007/s00415-023-11910-z.
4. Lennon, Vanda A.; Kryzer, Thomas J.; Pittock, Sean J.; Verkman, A. S.; Hinson, Shannon R. (2005): IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. In: *The Journal of experimental medicine* 202 (4), S. 473–477. DOI: 10.1084/jem.20050304.
5. Lennon, Vanda A.; Wingerchuk, Dean M.; Kryzer, Thomas J.; Pittock, Sean J.; Lucchinetti, Claudia F.; Fujihara, Kazuo et al. (2004): A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. In: *Lancet (London, England)* 364 (9451), S. 2106–2112. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X.
6. Pittock, Sean J.; Barnett, Michael; Bennett, Jeffrey L.; Berthele, Achim; Sèze, Jérôme de; Levy, Michael et al. (2023): Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. In: *Annals of neurology* 93 (6), S. 1053–1068. DOI: 10.1002/ana.26626.
7. Pittock, Sean J.; Berthele, Achim; Fujihara, Kazuo; Kim, Ho Jin; Levy, Michael; Palace, Jacqueline et al. (2019): Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. In: *The New England journal of medicine* 381 (7), S. 614–625. DOI: 10.1056/NEJMoa1900866.
8. Wang, Liang; Du, Lei; Li, Qinying; Li, Fang; Wang, Bei; Zhao, Yuanqi et al. (2022): Deep learning-based relapse prediction of neuromyelitis optica spectrum disorder with anti-aquaporin-4 antibody. In: *Frontiers in neurology* 13, S. 947974. DOI: 10.3389/fneur.2022.947974.
9. Wingerchuk, D. M.; Lennon, V. A.; Pittock, S. J.; Lucchinetti, C. F.; Weinshenker, B. G. (2006): Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. In: *Neurology* 66 (10), S. 1485–1489. DOI: 10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74.
10. Wingerchuk, Dean M.; Banwell, Brenda; Bennett, Jeffrey L.; Cabre, Philippe; Carroll, William; Chitnis, Tanuja et al. (2015): International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. In: *Neurology* 85 (2), S. 177–189. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.

## 5.8 Stellungnahme des Zentrums für Neurologie und Neuropsychiatrie (ZNN)

Datum	27.09.2023
Stellungnahme zu	Ravulizumab/Ultomiris®
Stellungnahme von	Hr. PD Dr. med. Marius Ringelstein <i>Oberarzt</i> Universitätsklinikum Düsseldorf Moorenstr. 5 40225 Düsseldorf

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

*Stellungnehmer:* PD Dr. Marius Ringelstein, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie (ZNN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neue hochwirksame Therapien zur Behandlung der NMOSD sind von erheblicher Bedeutung, da bei diesem Krankheitsbild jeder Schub immense Auswirkungen auf das Leben der Patienten haben kann. Zur Beurteilung von Therapien verfasst die Leitlinien-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Empfehlungen<sup>1</sup>. Diese Empfehlungen basieren unter anderem auf der Evidenz aus klinischen Studien, Fallserien, retrospektiven Studien, Langzeiterfahrungen und dienen als Grundlage für die Entscheidungsfindung bei der Auswahl von Therapien. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu betonen, dass die Einführung eines neuen Medikaments vor der Integration in bestehende Leitlinien sorgfältig und systematisch geprüft wird. Die fortwährende Entwicklung der Leitlinien stellt sicher, dass die Patienten von den besten verfügbaren Behandlungsoptionen profitieren. Gleichzeitig wird so die Qualität und Effektivität der Versorgung gewährleistet. Zusätzlich sollte die Positionierung des neuen Medikaments innerhalb der bestehenden Therapiealgorithmen klar definiert werden, um Ärzten eine sachgerechte Auswahl und Anwendung zu ermöglichen.</p> <p>Im Zuge der Überarbeitung der S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS, NMOSD und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen<sup>1</sup> wurden die Medikamente Inebilizumab und Satralizumab zusätzlich zum bereits etablierten Komplementinhibitor Eculizumab mitaufgenommen. Alle</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Marius Ringelstein, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie (ZNN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>genannten Therapieoptionen verhindern effektiv Schübe. Unter Eculizumab war eine Schubreduktion um 94% nach 48 Wochen im Vergleich zu Placebo zu beobachten. Ravulizumab war zum Zeitpunkt der Leitlinienüberarbeitung noch nicht zugelassen und findet daher keine Erwähnung in der aktuellen Leitlinie. Im Zuge der vor kurzem erschienen Publikation zur Akut- sowie Langzeittherapie spricht die NEMOS-Gruppe ihre aktualisierten Empfehlungen für die Dauertherapie zur Schubprophylaxe unter Nennung von Ravulizumab<sup>3</sup>. Unter Ravulizumab wurde eine Schubreduktion um 98.6% in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie CHAMPION über einen medianen Beobachtungszeitraum von 73.5 Wochen gezeigt werden.</p> <p>In diesem Zusammenhang möchte ich einen Patientenfall vorstellen, um die klinische Relevanz neuer Therapien, insbesondere auch der Komplementtherapie, zu verdeutlichen:</p> <p>Eine 56-jährige Patientin, stellte sich erstmalig im Januar 2020 in einer neurologischen Notaufnahme mit einem plötzlichen, nahezu vollständigen Visusverlust des linken Auges vor. Die Patientin wurde im Rahmen des stationären Aufenthalts gemäß den Diagnosekriterien nach Wingerchuk et al. mit einer AQP4-positiven NMOSD diagnostiziert<sup>2</sup>.</p> <p>Es wurde eine Schubbehandlung mit Steroidpulstherapie eingeleitet, die bei nur schlechtem Ansprechen wenige Tage später mittels Plasmapherese eskaliert wurde. Die Symptomatik war hierunter</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Marius Ringelstein, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie (ZNN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>regredient, eine Visusminderung links blieb jedoch als Residualsymptomatik bestehen.</p> <p>Zur Festlegung des weiteren schubprophylaktischen Prozederes wurde die Patientin im April 2020 in unserer NMOSD-Spezialambulanz vorgestellt. Dort wurde eine Visusminderung des linken Auges (auf 30 %) als neurologische Residualsymptomatik festgestellt sowie der positive Nachweis der AQP4-Autoantikörper mit konstant hohem Titer bestätigt. Zudem ließ sich 23 Jahre zuvor eine weitere Attacke mit mehrmonatiger sensomotorischer Hemiparese anamnestizieren, so dass bei schubförmigem Verlauf der Erkrankung die Therapieentscheidung für den terminalen Komplementinhibitor Eculizumab<sup>3</sup> getroffen wurde.</p> <p>Vor Therapiebeginn wurden die obligaten Impfungen gegen Meningokokken sowie zusätzlich gegen Pneumokokken veranlasst. Wenige Tage nach erfolgter Impfung wurde die Patientin mit einem neu aufgetretenen sensiblen Querschnitt kaudal des 8. Thorakalsegmentes bei erhaltener Motorik sowie intakter Blasen- und Mastdarmfunktion vorstellig. Es wurde eine akute Schubtherapie mit Plasmapherese in Kombination mit einer intermittierenden Steroid-Gabe durchgeführt und ab Mai 2020 die Eculizumab-Behandlung unter zusätzlicher Antibiotika-Prophylaxe begonnen.</p> <p>Unter der Kombination aus akuter Schubtherapie und Schubprophylaxe zeigte sich eine rasche und fast vollständige Remission der Schubsymptomatik. Unter der Behandlung mit dem Komplementinhibitor in 2-wöchigen Intervallen zeigte sich ein stabiler</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Marius Ringelstein, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie (ZNN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsverlauf ohne neue Schubereignisse über einen Zeitraum von mittlerweile gut 3 Jahren. Zudem wurde die Eculizumab-Behandlung gut vertragen: Im gesamten Behandlungsverlauf konnte keine erhöhte Infektanfälligkeit oder andere Nebenwirkungen beobachtet werden.</p> <p>Aktuell gibt es einige Neuerungen in der Therapielandschaft der NMOSD und die therapeutischen Optionen für Arzt und Patienten werden breiter. Prinzipiell sollte die Therapieentscheidung der NMOSD unter anderem in Abwägung der Fulminanz der Krankheitsaktivität, der Verträglichkeit, der Langzeit-Erfahrungen sowie der Applikationsfrequenz aufgrund persönlicher und beruflicher Faktoren unter Einbeziehung des Patienten erfolgen.</p> <p>Eculizumab weist ein sehr starkes schubprophylaktisches Wirkpotenzial bei gleichzeitig guter Verträglichkeit auf – wie sich in der Zulassungsstudie, ihrer offenen Verlängerungsstudie sowie auch in diesem Fall zeigt. Ein weiterer positiver Aspekt ist zudem der sehr rasche Wirkeintritt von Eculizumab. Das Wirkprinzip greift dabei mit der terminalen Komplementinhibition in einen ganz wesentlichen Prozess der Pathophysiologie der AQP4-Antikörper-seropositiven NMOSD ein.</p> <p>Eculizumab muss wegen seiner vergleichsweise kurzen Halbwertszeit alle zwei Wochen infundiert werden<sup>4</sup>. Basierend auf dem Komplementinhibitor Eculizumab wurde Ravulizumab mit einer deutlich längeren Halbwertszeit entwickelt. Dadurch muss Ravulizumab nur alle</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Marius Ringelstein, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie (ZNN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>8 Wochen infundiert werden und stellt daher für Betroffene eine relevante Erleichterung der Belastungen durch die Therapie sowie eine spürbare Verbesserung der Lebensqualität dar, nicht zuletzt auch durch die ungewöhnlich hohe Wirksamkeit. Zudem erlaubt der Zulassungstext die Anwendung von Ravulizumab bereits nach einer ersten Krankheitsattacke einer gesicherten AQP4-seropositiven NMOSD, was für die frühzeitige Stabilisierung der Erkrankung essentiell ist<sup>5</sup>. Ein Therapiebeginn war für Eculizumab erst bei nachgewiesenem schubförmigem Verlauf und damit erst nach einem zweiten Schub möglich, so dass hier ein klarer Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zu konstatieren ist.</p> <p>Der vorgestellte Patientenfall wurde auch im Zuge eines CME-Artikels im Thieme Verlag diskutiert und kommentiert.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Marius Ringelstein, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie (ZNN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 28.09.2023)
  - A.
2. Wingerchuk DM et al. Neurology 2015; 85:177–189
  - B.
3. Kümpfel, T., Giglhuber, K., Aktas, O. 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 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11910-z>
  - C.
4. Fachinformation Soliris® Stand November 2022
  - D.
5. Fachinformation Ultomiris® Stand August 2023



**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**



# Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Ravulizumab**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 23. Oktober 2023

von 12:00 Uhr bis 12:51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH:**

Frau Emmermann

Herr Dr. Konieczny

Frau Dr. Salmen

Herr Dr. Brand

Angemeldeter Teilnehmender des **Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS):**

Herr Prof. Dr. Kleiter

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Münster:**

Herr Prof. Dr. Lünemann

Angemeldete Teilnehmende des **Fördervereins Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e. V.:**

Herr Prof. Dr. Aktas

Herr Prof. Dr. Paul

Angemeldeter Teilnehmender des **LVR-Klinikums Düsseldorf:**

Herr PD Dr. Ringelstein

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Rascher

Herr Prof. Dr. Lempert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ferrer Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Elsner

Frau Palzhoff

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Woltersdorf

Herr Dimitrov

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben heute wieder Anhörungstag und beschäftigen uns jetzt mit einem neuen Anwendungsgebiet von Ravulizumab, jetzt NMOSD. Als Basis der heutigen Anhörung haben wir die Dossierbewertung des IQWiG vom 8. September 2023 und das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich von Roche Pharma AG und von Klinikern, vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose, von NEMOS e. V, vertreten durch Herrn Professor Aktas aus Düsseldorf und Herrn Professor Paul von der Charité, von Herrn Professor Lünemann von der Medizinischen Fakultät der Uniklinik Münster und von Herrn Privatdozent Dr. Ringelstein vom Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie, ebenfalls Düsseldorf, aber jetzt LVR-Klinikum, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Alexion Pharma Germany müssten anwesend sein Frau Emmermann, Herr Dr. Konieczny, Frau Dr. Salmen und Herr Dr. Brand, für das Krankheitsbezogene Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose Herr Professor Dr. Kleiter, für das Universitätsklinikum Münster Herr Professor Dr. Lünemann, für die NEMOS Studiengruppe Herr Professor Dr. Aktas, für das LVR-Klinikum Düsseldorf Herr PD Dr. Ringelstein – er hat abgesagt –, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Rascher und Herr Professor Dr. Lempert, für Ferrer Deutschland GmbH Frau Elsner und Frau Palzhoff – Fragezeichen –, für Roche Pharma Frau Dr. Woltersdorf und Herr Dimitrov – Fragezeichen – und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, dann treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

**Frau Emmermann (Alexion):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Emmermann, Sie haben das Wort.

**Frau Emmermann (Alexion):** Herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst würde ich uns gerne kurz vorstellen. Meine Kollegin Frau Dr. Salmen ist bei Alexion im Bereich Market Access für die Neurologie zuständig. Herr Dr. Marek Konieczny ist Medical Advisor im Bereich der Neurologie, und Herr Dr. Brandt unterstützt uns bei methodischen Fragestellungen. Mein Name ist Antje Emmermann, ich leite den Bereich Market Access bei Alexion.

Wir sprechen heute über Neuro-myelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen oder kurz NMOSD. NMOSD ist eine seltene und schwerwiegende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, die durch einen schubförmigen Verlauf gekennzeichnet ist und zu schweren irreversiblen Behinderungen und Schädigungen führt. In der Krankheitsentwicklung spielt das Komplementsystem, das ein Teil des angeborenen Immunsystems ist, eine zentrale Rolle. Dabei entstehen Antikörper gegen Aquaporin-4, einem Protein auf der Oberfläche von Zellen im ZNS. Dies führt zur Aktivierung der Komplementkaskade, und es kommt zur Ausbildung eines Proteinkomplexes, dem sogenannten Membranangriffskomplex, der Zellen perforiert und damit abtötet. Daraus resultiert die komplementabhängige Gewebeschädigung im ZNS, die sich klinisch im Schubereignis widerspiegelt.

Jeder Schub kann, anders als bei verwandten Erkrankungen wie der multiplen Sklerose, zu irreversiblen Behinderungen führen. Die Schübe sind insbesondere durch Schmerzen,

Spasmen und Lähmungen gekennzeichnet. Eine Läsion des Sehnervs kann mit einer vollständigen Erblindung einhergehen. 41 Prozent der Patienten erblinden innerhalb von fünf Jahren auf mindestens einem Auge. Die Läsion des Rückenmarks kann zu einer Querschnittslähmung und damit den Verlust der Gehfähigkeit führen. Mehr als ein Viertel der Patienten ist innerhalb von sechs Jahren auf einen Rollstuhl angewiesen.

NMOSD betrifft vor allem Frauen. Der Krankheitsbeginn liegt meist im dritten und vierten Lebensjahrzehnt, also mitten im produktivsten Lebensabschnitt, dem Aufbau einer Familie, der Berufstätigkeit. Die Patientinnen und Patienten leben mit der Angst vor dem nächsten Schub, der von einem Tag zum nächsten einen dramatischen Verlust an Fähigkeiten mit sich bringen kann. Daher ist in der Behandlung der NMOSD die Schubfreiheit, also die Vermeidung eines jeden weiteren Schubes das absolute Ziel der Behandlung.

Ravulizumab ist ein Inhibitor der terminalen Komplementkaskade und verhindert damit die Bildung des zellschädigenden Membranangriffskomplexes. Auf diese Weise greift Ravulizumab hochspezifisch an der Ursache der Erkrankung der komplementvermittelten Zellschädigung im ZNS an und verhindert somit das Auftreten von Schüben. Es kommt wahrscheinlich innerhalb eines Berufslebens selten oder nie vor, dass man bei einem Arzneimittel in den klinischen Studien eine hundertprozentige Wirksamkeit sieht. Bei Ravulizumab haben wir in der Zulassungsstudie für NMOSD über 90 Wochen, also einer fast zweijährigen Studiendauer, bei keiner Patientin und keinem Patienten einen bestätigten Schub gesehen.

In der vorgelegten Netzwerkmetaanalyse zeigten sich im Vergleich zur zVT Satralizumab in den Endpunkten Zeit bis zum ersten bestätigten Schub sowie bestätigte jährliche Schubrate statistisch signifikante Vorteile der Ravulizumab-Behandlung. In den beiden Zulassungsstudien von Satralizumab zeigten 11 bzw. 22 Prozent der Patienten über den Zeitraum von 24 Wochen Schübe. Damit ist die Schubvermeidung unter Ravulizumab effektiver. Über einen indirekten Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab konnte eine vergleichbare Wirksamkeit erzielt werden.

Mit der externen kontrollierten Studie und den darauf basierenden indirekten Vergleichen hat Alexion die bestverfügbare Evidenz vorgelegt. Zur Zeit der Studiendurchführung war keine der anderen modernen Therapien zugelassen, und ein Vergleich zu Eculizumab hätte aufgrund der überragenden Wirksamkeit 8.600 Patienten in der Studie erfordert. Eculizumab wurde als erste der modernen Therapien in der NMOSD zugelassen. Ravulizumab ist eine gezielte Weiterentwicklung von Eculizumab mit einem deutlich verlängerten Dosierungsintervall von acht Wochen und damit sechs bis sieben verlässlich planbaren Infusionen im Jahr und einer individuell körperrgewichtsbasierten Dosierung. Die Sicherheit von Ravulizumab wurde mittlerweile bei über 1.400 Patienten in Phase-III-Studien in verschiedenen Indikationen in der Nephrologie, Hämatologie und Neurologie demonstriert. Aus der klinischen Anwendung liegen Daten über 11.000 Patientenjahre seit der Erstzulassung 2018 vor.

Wir sehen damit einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zVT-Satralizumab. Damit würde ich schließen und bedanke mich bei Ihnen, Herr Vorsitzender, für die Möglichkeit der Eröffnung der Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Welche Entscheidungskriterien gibt es für die Auswahl bestimmter Therapieoptionen bei der NMOSD? Existiert unter Berücksichtigung der bereits zugelassenen Therapieoptionen aus ihrer Sicht ein spezielles Patientenkollektiv, für das Ravulizumab besonders infrage kommt, oder sagen Sie, wie es von Frau Emmermann vorgetragen wurde, dass aufgrund der Wirksamkeit hier ausnahmslos alle Patienten, insbesondere Patientinnen, für die Behandlung mit Ravulizumab infrage kommen? Dazu hätte ich gerne Ihre Einschätzung, damit wir das einordnen können. Wer möchte von den Klinikern beginnen? – Herr Aktas hat sich gemeldet. Bitte geben Sie eine Nachricht im Chat, weil ich nicht alle auf meinem Bildschirm sehe. Herr Professor Aktas, bitte.

**Herr Prof. Dr. Aktas (NEMOS):** Vielen Dank für die Möglichkeit, das kommentieren zu dürfen. Grundsätzlich kommen aus klinischer Sicht alle Patientinnen und Patienten mit einer Aquaporin-4 seropositiven NMOSD infrage. Man muss Ravulizumab im Kontext des Eculizumab sehen, das wir bereits in der klinischen Nutzung haben. In dem Kontext ist es ein Vorteil, dass wir im Gegensatz zum Eculizumab Ravulizumab bereits nach der ersten Attacke oder nach dem ersten Schub nutzen können, da Eculizumab als Komplementblockade erst bei dem zweiten Schub einsetzbar war. In dem Zusammenhang ist es so: Die allererste Patientenpopulation ist rein praktisch gesehen diejenige, die bereits auf Eculizumab ist, denn rein aus dem Alltag heraus stellt es sicherlich einen relevanten Vorteil dar, wenn die Patientinnen und Patienten statt alle zwei Wochen, jetzt alle acht Wochen diese Infusion brauchen, bei – das muss man sagen – anzunehmend vergleichbarer Wirkung.

Ich möchte das mit einem praktischen Beispiel illustrieren: Wir haben in unserem Klinikum beim letzten Jahreswechsel, also 2022/2023, eine junge Patientin, eine 18-Jährige, mit einer schweren Rückenmarksentzündung, einer Myelitis gehabt. Es hat einen Moment gebraucht, bis wir tatsächlich eine NMOSD feststellen konnten. Sie hat zweimal einen Schub gehabt, eine Myelitis-Attacke, die auch eine Plasmapherese erforderte – über die Feiertage hinweg mit allen Belastungen und Schwierigkeiten, die es über die Feiertage bei einer solchen intensiven Medikation gibt. Da sie zwei Schübe hatte und schwer beeinträchtigt war, haben wir sie auf Eculizumab eingestellt, auch unter der Vorstellung, dass es eine sehr rasch wirksame Therapie ist, die eine höchste Wirksamkeit hat. Diese Patientin haben wir dadurch erfolgreich stabilisieren können. Ich habe sie gerade vor ein paar Wochen gesehen, sie läuft wieder herum und ist nicht mehr ans Bett gebunden. Diese Patientin leidet sehr stark darunter, alle zwei Wochen zu uns kommen zu müssen, sodass sie sogar zwischendurch zwei Monate lang ohne Therapie blieb. Wir hatten schon Sorge, dass sie wieder einen Schub haben könnte, da bei ausbleibender Komplementblockade ein Rebound-Schub droht. Wir stellen sie gerade auf Ravulizumab um, weil das rein praktisch gesehen einen relevanten Vorteil darstellt, das alle acht statt alle zwei Wochen zu machen. – Das als mögliches Szenario.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Aktas. – Herr Professor Lünemann, Sie haben sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Lünemann (Universitätsklinikum Münster):** Ich wollte mich noch kurz entschuldigen, weil ich anfangs Probleme mit dem Audiosignal hatte. Das hat sich jetzt insofern beheben lassen können, als dass ich den Computer gewechselt habe. Ich habe dem, was Herr Aktas gesagt hat, nichts hinzuzufügen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Lünemann. Gibt es andere Wortmeldungen von den Klinikern? – Das sehe ich nicht.

**Herr Prof. Dr. Kleiter (KKNMS):** Doch, ich habe mich gerade gemeldet. Entschuldigung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer war das? Bei mir im Chat sehe ich nichts. Entschuldigung. Das ist Herr Professor Kleiter.

**Herr Prof. Dr. Kleiter (KKNMS):** Ich möchte zuerst das bestätigen, was Herr Aktas gesagt hat. Sie haben gefragt, wie die NMOSD behandelt wird, und wir haben zugelassene Medikamente, die in der Firstline eingesetzt werden, zum einen Eculizumab, gerade ausführlich erwähnt, Satralizumab und Inebilizumab. Aber es gibt auch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, und da wird eine weitere Antikörpertherapie jetzt außerhalb der Zulassung des Rituximab, mit dem es eine sehr lange Erfahrung gibt, erwähnt und empfohlen, und zwischen einem dieser vier Medikamente wird in der Regel gewählt, wenn man einen NMOSD-Patienten behandeln möchte. Jeder Patient mit der nachgewiesenen Diagnose, der eine Aquaporin-4-positive NMOSD hat, gehört auch behandelt. Das ist in der Einleitung richtig gesagt worden.

Was spielt eine Rolle in der Differentialtherapie oder Entscheidung, welche Therapie gewählt wird? Zum einen die Verfügbarkeit des Medikaments, die in Deutschland zum Glück gegeben

ist, zum zweiten Komorbiditäten. Viele NMOSD-Patienten haben weitere Autoimmunerkrankungen, beispielsweise eine rheumatoide Arthritis oder Myasthenie, und da würde man die Therapie der NMOSD auswählen, wie man dann die Komorbidität, die Autoimmune mitbehandelt. Zum Beispiel wäre ein Komplementinhibitor wie das Eculizumab oder Ravulizumab gut geeignet für einen Patienten, der zusätzlich eine Myasthenie hat, oder beispielsweise das Satralizumab für einen Patienten, der gleichzeitig eine rheumatoide Arthritis hat. Natürlich spielen auch die Compliance und die Darreichungsform eine große Rolle, das ist heute schon erwähnt worden. Dahin gehend ist es ein großer Fortschritt, wenn es jetzt einen Komplementinhibitor mit einem verlängerten Dosierungsintervall gegenüber den zwei Wochen gibt, weil die anderen Medikamente schon in größeren Intervallen gegeben werden, das Satralizumab alle vier Wochen und das Inebilizumab alle sechs Monate.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Kleiter. – Jetzt habe ich Fragen von Frau Müller, KBV, und von Frau Faßhauer, Patientenvertretung. Zuerst Frau Müller, bitte schön.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe nur zwei kurze Fragen. Es geht mir primär um den indirekten Vergleich gegen Eculizumab. Das IQWiG hat unter anderem die mangelnde Positivität, dass also praktisch nicht die gleichen Patienten in den Studien eingeschlossen waren, kritisiert und darauf hingewiesen, dass Patienten in der Ravulizumab-Studie bereits ab dem ersten Schub eingeschlossen, in der Eculizumab-Studie erst ab dem zweiten Schub zugelassen, aber trotzdem mit drin sind. Sie haben dazu die Medianwerte und die Mittelwerte vorgelegt bei den Baseline-Charakteristika zu den beiden Studien insgesamt wie viele Vortherapien. Die sind deutlich höher in der Eculizumab-Studie. Die Anzahl ist fast doppelt so hoch, aber die Frage ist: Wissen Sie, wie viele Patienten im ersten Schub in der Eculizumab-Studie waren? Für die ist es nicht zugelassen. Vielleicht auch die Frage an die Fachgesellschaften, wie Sie das eben berichtet haben. Ravulizumab hat eine frühere Zulassung als Eculizumab. Wird in der Praxis Eculizumab bereits ab dem ersten Schub eingesetzt oder empfohlen, also bevor es zugelassen ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann haben wir zuerst den pharmazeutischen Unternehmer, danach Herrn Lünemann als ersten für die Kliniker. Aber zunächst der pU zur ersten Frage. Herr Konieczny, bitte.

**Herr Dr. Konieczny (Alexion):** Ich beziehe mich jetzt auf die erste Frage. Es ist, wie Sie gesagt haben, so, dass es Unterschiede in den Baseline-Charakteristika der Studienpopulation bezüglich der erlittenen Schübe vor Studienbeginn gab. Dennoch gab es im Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Bereichen Morbidität und Sicherheit. Es konnte also eine gleichwertige Schubprävention beziehungsweise Schubrisikoreduktion unabhängig von der Krankheitslast und der Art der vorangegangenen Schübe bei Patienten gezeigt werden. Für Ravulizumab konnte, wie eingangs erwähnt, bei allen Patienten eine absolute Schubfreiheit bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes von beinahe zwei Jahren gezeigt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Herr Lünemann zum zweiten Teil, danach frage ich Frau Müller, ob die Frage beantwortet ist. Herr Lünemann.

**Herr Prof. Dr. Lünemann (Universitätsklinikum Münster):** Die zweite Frage ging an die Kliniker. Das ist die Frage, ob wir bereits beim ersten Schub mit Eculizumab behandelt haben. Das haben wir in der Regel nicht gemacht, weil die Zulassung so gewesen ist, dass es erst ab dem zweiten Schub zugelassen ist. Ziel der Behandlung ist es, möglichst jeden Schub zu vermeiden und gleich nach dem ersten Schub zu behandeln. Die Tatsache, dass die Zulassung damals so erfolgt ist, ist sicherlich auch dem zu schulden, dass man zu der Zeit das Krankheitsbild noch nicht so gut verstanden hat wie heute und dass NMOSD ein ganzes Spektrum von Erkrankungen ist. Dazu gehört zum Beispiel die MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankung Mogad, die auch monophasisch verlaufen kann. Sie muss nicht schubförmig verlaufen. Man wollte sich ganz sicher sein, dass man hier tatsächlich Patienten behandelt,

die einen chronischen Verlauf der Neuro-myelitis-optica gehabt haben. Das ist sicherlich auch ein Grund dafür, weshalb die Zulassung erst beim zweiten Schub gekommen ist. Aber jetzt verstehen wir das Krankheitsbild besser. Es geht hier um die Aquaporin-Antikörper-positive NMOSD. Das ist die häufigste Form innerhalb dieses Spektrums. Aber die Erkrankung verläuft chronisch, verläuft in Schüben, und hier wollen wir von Anfang an jeden Schub vermeiden. Deshalb kann eine früh einsetzende Therapie für die Betroffenen von entscheidendem Vorteil sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank Herr Professor Lünemann. Gibt es dazu Ergänzungen von anderen Klinikern? Dann sind sie wieder dran, Frau Müller. – Ich sehe niemanden mehr. Frau Müller, sind die Fragen beantwortet? Der erste Teil wohl nicht.

**Frau Dr. Müller:** Nein. Der zweite Teil erst mal dazu. Vielen Dank, Herr Professor Lünemann. Das hat mir geholfen. Ich habe es jetzt so mitgenommen, dass Sie eher früher behandeln, weil die Erkrankung so schwerwiegend und ein früher Behandlungsbeginn essenziell ist. Dass wir aber Eculizumab in der Regel erst ab dem zweiten Schub eingesetzt haben, weil es so zugelassen war, spricht für mich ein wenig dafür, dass es hier eine mögliche Verzerrung gibt, wenn die Patienten in der einen Studie früher behandelt wurden oder beide gleich früh behandelt wurden. Aber gut, da muss man noch einmal schauen. Also de facto haben Sie es nicht gemacht.

Jetzt an den pU: Sie haben meine Frage nicht beantwortet. Ich habe ganz klar nach den Zahlen, nach den Anteilen gefragt. Sie sind der pU beider Wirkstoffe, und meine Frage war nicht, ob sich nachher Unterschiede bei dem Vergleich zeigen, sondern ob die Voraussetzungen gegeben sind. Die Frage ist jetzt, wie viel Prozent sind mit einem Schub mit Eculizumab behandelt worden und wie viele mit  $\geq$  zwei Schüben? Das ist weder den Baseline-Charakteristika noch Ihrer Antwort jetzt zu entnehmen. Die Zahlen müssten Ihnen in dem Fall eigentlich vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Jetzt habe ich Frau Emmermann und Herrn Brand. Wer macht es? Oder beide?

**Herr Dr. Brand (Alexion):** Ich ergänze gern. Die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie für Eculizumab gaben damals vor, dass nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden konnten, die tatsächlich zwei Schübe vor Studienbeginn hatten. Dementsprechend waren alle Patientinnen und Patienten auch mit zwei Schüben vor Studienbeginn zu verzeichnen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zulassungsstudie für Ravulizumab, die mehr als einen Schub und damit mindestens zwei hatten, lag bei 72,4 Prozent und ist damit ein Großteil der Studienpopulation. Uns ist nicht bekannt, dass die Anzahl der vorausgegangenen Schübe per se bereits ein Prädiktor dafür sind, wie hoch die Wahrscheinlichkeit eines neuen Schubes im weiteren Verlauf der Erkrankung ist. Dementsprechend kann ich dazu jetzt nicht direkt etwas sagen, aber das können die Kliniker vielleicht ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, dass Sie die Zahlen genannt haben. Ich habe es so mitgenommen, 72,4 Prozent in der Ravulizumab-Studie hatten bereits zwei Schübe und in der Eculizumab-Studie alle, weil die Zulassungskriterien so waren. Das heißt, Sie haben eine Übereinstimmung von drei Viertel. Zu dem Klinischen kann ich nichts sagen. Vielleicht können sich die Fachgesellschaften oder die AkdÄ äußern, ob sie daraus eine Verzerrung erwarten würden oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte von den Klinikern? – Herr Lempert, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ):** Wir glauben, dass die Verzerrung eher durch den großen Anteil von Patienten mit einer transversen Myelitis in der Ravulizumab-Studie im Gegensatz zur Eculizumab-Studie hervorgerufen ist – das hat das IQWiG schon angemerkt –, weil eine transverse Myelitis automatisch mit einem höheren Rezidivrisiko einhergeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Lempert. Gibt es andere Anmerkungen von Klinikern? – Herr Professor Aktas.

**Herr Prof. Dr. Aktas (NEMOS):** Ich kann aus unseren eigenen Daten von der Neuromyelitis optica Studiengruppe – Wir haben untersucht, inwiefern Patientinnen und Patienten, die eine Myelitis hatten und dann entsprechend den weiteren Verlauf untersucht, versus Patientinnen und Patienten, die keine Myelitis hatten, wie groß das Schubrisiko jeweils gewesen ist. Wir haben festgestellt, dass eine Myelitis mit einem höheren Nachfolge-Schubrisiko einhergeht. Man muss dazu sagen, unsere Daten sind etwas älter, mittlerweile zehn Jahre alt. Es gibt jetzt neue Studien, die unsere Ergebnisse von damals relativieren, die nahelegen, dass das doch nicht so ein großer Prädiktor sein könnte oder wäre. Das sind Studien von sehr großen Patientenpopulationen. Die hierzulande seltene NMO ist woanders sehr häufig. Die Kolleginnen und Kollegen in China zum Beispiel haben wirklich sehr viele Patienten. Da gibt es genetische Unterschiede. Auf der anderen Seite gehen wir davon aus, dass der Antikörper an sich schon die Krankheit ausreichend erklärt, weshalb ein Signal in diese Richtung geht, wir aber unsere Daten von damals vielleicht etwas relativieren müssen.

Dazu noch ein Punkt: Rein aus dem Praktischen heraus ist es so, dass für uns im Alltag die Entscheidung für oder gegen die Komplementblockade sicherlich nicht davon abhängt, ob jemand einen oder zwei Schübe hatte. In dem Moment, wo der Antikörper nachweisbar ist – und da ist genau dieser Kit zu gewinnen, den Professor Lünemann darstellte –, gehen wir davon aus, dass wirklich schwere Attacken drohen, die innerhalb eines Schubes zur Erblindung oder zur Rollstuhlpflichtigkeit führen, und daher eine Behandlungsbedürftigkeit gegeben ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Aktas. – Herr Professor Rascher von der AkdÄ hat sich noch gemeldet. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Ja, noch einmal zu den Studien oder zur Methodik der Studie: Leider sind in diesen Studien doch ordentliche Verzerrungen zu verzeichnen. Das hat das IQWiG festgestellt. Das kann man eigentlich nur bestätigen. Ich selbst habe Erfahrungen mit zwei Patienten aus der Pädiatrie, die wir plasmaferiert und dann Off-Label behandelt haben, erst mit Mycophenolat-Mofetil und dann mit Rituximab. Ich würde heute auch mit hoher Wahrscheinlichkeit Ravulizumab nehmen. Von der AkdÄ kann man, weil es in diesen Studiendesigns so viele methodische Mängel gibt – man kann da die Sachen nicht direkt vergleichen – einen Zusatznutzen erahnen, aber man kann ihn nicht quantifizieren. Er ist leider nicht quantifizierbar. Das muss man sagen und eigentlich auch dem pharmazeutischen Unternehmer widersprechen, dass er einen großen Zusatznutzen sieht. Gegen Eculizumab haben wir letzten Endes keinen Unterschied. Das ist auch eine gute Substanz, und wir müssen die methodischen Bedenken, die es gibt und die das IQWiG wirklich sehr gut aufgeführt hat, zur Kenntnis nehmen. Wir brauchen saubere Daten, um einen beträchtlichen Zusatznutzen zu bescheinigen. Die AkdÄ sieht nur einen gewissen Anhalt für einen Zusatznutzen, der nicht quantifizierbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rascher. – Frau Müller, Ihr Komplex ist durch.

**Frau Dr. Müller:** Der ist durch, nur noch eine kleine Nachfrage an Professor Rascher: Zusatznutzen gegenüber Eculizumab oder eher gegenüber den früheren Optionen?

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Nein, der Zusatznutzen gegen Eculizumab. Das ist von den Klinikern sehr eindrücklich gesagt worden. Das sehen wir auch bei unseren Patienten. Wir haben Eculizumab und Ravulizumab mit anderen Indikationen, dem typischen hämolytisch-urämischem Syndrom zum Beispiel. Da ist es auch so, dass wir doch viel lieber die Substanz einsetzen, die man alle acht Wochen geben muss, als die, die man alle zwei Wochen geben muss. Der Zusatznutzen bezieht sich auf Eculizumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rascher. – Jetzt habe ich Frau Faßhauer, PatV.

**Frau Faßhauer:** Mich interessiert sehr, dass wir seit 2019 das Eculizumab für die Behandlung der NMOSD haben, und sowohl Leitlinie als auch NEMOS empfehlen bei sicherer Diagnose, sofort nach dem ersten Schub zu behandeln. Mich irritiert, dass sämtliche Präparate, die seit dieser Zeit zugelassen wurden, alle placebokontrolliert laufen beziehungsweise ihren Nutzen über indirekte Vergleiche nachweisen wollen. Ich verstehe nicht, dass man zumindest bei den ersten Studien nicht wirklich bewährtere Präparate wie das seit Jahrzehnten eingesetzte Rituximab zum Beispiel – – Ich kenne die Nebenwirkungen von Azathioprin oder ähnlichen Präparaten, aber dass es einfach keine vernünftigen Vergleichsstudien gibt. Ich weiß auch, dass es eine seltene Erkrankung ist, aber es ist unbefriedigend, wie es bislang läuft. Es passt einfach nicht zusammen, dass man bei dieser schwerwiegenden Erkrankung placebokontrollierte Geschichten akzeptiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Faßhauer. Wer möchte dazu etwas anmerken? – Ich sehe Herrn Lünemann, Herrn Kleiter und Herrn Rascher. Herr Lünemann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lünemann (Universitätsklinikum Münster):** Ich kann Frau Faßhauer nur Recht geben, das sehe ich genauso. Es ist aus mehreren Gründen schwierig, dass es keine Vergleichsstudien zu Off-Label-Therapien gibt, von denen wir aus der Vergangenheit wissen, dass sie wirksam sind. Nur ein Wort zu den Off-Label-Therapien, also Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und so weiter: Das sind Medikamente, die bei der NMOSD auch eine gewisse Wirksamkeit haben. Ein entscheidender Nachteil bei diesen Medikamenten ist, dass die Wirkung erst mit einer Latenz einsetzt. Wir wissen von anderen Erkrankungen, dass diese Latenz beim Azathioprin teilweise mehrere Monate bis zu über einem Jahr beträgt. Das ist bei der Myasthenie zum Beispiel gezeigt worden, und da vergeht wirklich Zeit. Wir wollen bei dieser Erkrankung so früh wie möglich eine effektive Kontrolle über das Krankheitsgeschehen haben. Das ist der entscheidende Vorteil, den diese neuen Therapien bringen, die einen vergleichbaren, wirklich schnellen, effektiven Wirkungseintritt gewährleisten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Kleiter, Herrn Rascher und dann Frau Salmen. Herr Kleiter, bitte.

**Herr Prof. Dr. Kleiter (KKNMS):** Ich wollte etwas ergänzen. Vom Gesichtspunkt des Vergleichs der Nutzenbewertung wäre es sehr begrüßenswert, wenn es Head-to-Head-Studien geben würde. Man muss es auch aus der Historie heraus sehen. Bei den ersten drei zugelassenen Medikamenten Eculizumab, Satralizumab, Inebilizumab wurden die Studien zu einem Zeitpunkt geplant, als es noch keine Vergleichstherapie gab und die eingesetzte Therapie, also die Off-Label-Therapie, nicht auf randomisierten, kontrollierten Studien beruhte. Wir sind jetzt an einem anderen Zeitpunkt, aber das lag damals nicht vor. Insofern war es eine Entscheidung, und wenn ich das richtig verstanden habe, der Zulassungsbehörden FDA und EMA, dass man erst einmal placebokontrolliert testet, um ein ... (akustisch unverständlich) Konzept herbeizuführen. Da sind wir jetzt in einer anderen Situation, sodass man für Ravulizumab schon eine Vergleichssubstanz hätte wählen können, aber meines Wissens war es auch da so, dass erst Eculizumab zugelassen war und die anderen noch nicht. Mittlerweile gibt es auch für eine der Off-Label-Therapien, für das Rituximab, eine randomisierte, kontrollierte Studie, zwar nur mit knapp über 30 Prozent pro Arm, die auch einen klaren Benefit gezeigt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Kleiter. – Herr Professor Rascher, dann Frau Salmen.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Man kann die Patientenvertretung nur unterstützen, dass wir, um einen Zusatznutzen zu zeigen, immer eine Therapie gegen die Standardtherapie benötigen, auch wenn sie Off-Label ist, weil es keine andere gibt. Das kann man nur unterstützen. Wir brauchen Vergleichsdaten mit der aktuellen Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rascher. – Frau Dr. Salmen vom pU.

**Frau Dr. Salmen (Alexion):** Nur kurz als Ergänzung zu dem, was Herr Professor Kleiter gesagt hat: Damals, als 2019 die Studien für Ravulizumab in der NMOSD geplant und zugelassen wurden, lag nur Eculizumab als zugelassene Studie vor. Wie Frau Emmermann eingangs erwähnte, hätten wir 8.600 Patienten benötigt, um die Studie richtig zu powern. Das wäre bei einer seltenen Erkrankung wie der NMOSD nicht möglich gewesen. Alle anderen Therapien wie Satralizumab oder Inebilizumab, die jetzt auch zugelassen sind, waren damals noch nicht auf dem Markt. Von daher wurde gemeinsam mit den Zulassungsbehörden eine extern kontrollierte Studie für Ravulizumab zugelassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Salmen. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Kritikpunkte? – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

**Frau Preukschat:** Wir haben es heute schon von verschiedenen Stellungnehmern gehört, wir haben leider keine überzeugenden vergleichenden Daten für Ravulizumab, weder gegenüber Eculizumab in diesem Vergleich mit dem externen Placeboarm der Eculizumab-Studie, mit der Propensity Score Adjustierung. Wir haben die Mängel umfangreich aufgeführt. Abgesehen davon zeigt sich, wie vom Hersteller heute erwähnt, in diesem Vergleich kein Zusatznutzen. Hier haben wir keine überzeugenden Daten, auch nicht gegenüber Satralizumab in der Netzwerkmetaanalyse, die vorgelegt wurde. Dort geht der Ravulizumab-Arm ohne jegliche Adjustierung einfach naiv in dieses Netzwerk ein. Es gibt große Unterschiede zwischen den Studien und auch hier. Wir haben keine überzeugenden vergleichenden Daten gegenüber Satralizumab.

Die Frage, die ich noch habe, geht an den Hersteller. Aus meiner Sicht ist das hier eigentlich eine ideale Situation, in der noch in Zukunft vergleichende Studien gerade von ihrer Seite angestoßen und geplant werden könnten, um einen Zusatznutzen beispielsweise gegenüber Satralizumab zu zeigen. Daher meine Frage: Planen Sie etwas in die Richtung und wenn nein, warum nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. Wer möchte vom pU etwas dazu sagen? Bitte nicht so drängen. Frau Emmermann.

**Frau Emmermann (Alexion):** Ich war nicht so schnell mit meinem X. – Ich denke, was wir festhalten sollten, ist, dass wir im Verlauf der klinischen Studie, der Zulassungsstudie, keinen einzigen Schub gesehen haben. Es ist sicherlich richtig, dass man sich da Vergleichsdaten wünschen könnte und dass die anzustreben wären. Ich denke, dass im klinischen Versorgungsalltag auf jeden Fall noch Erfahrungen gesammelt und dokumentiert werden. Es gibt das NEMOS-Register, und das sind aus meiner Sicht ausgesprochen wertvolle Daten, die im Verlauf der Zeit zeigen werden, welche Therapien sich in welcher Art und Weise bewähren werden. Das sind am Ende die relevanteren und valideren Daten, wenn man so möchte, wie es sich im Versorgungsalltag wirklich darstellt. Das heißt, ich bin der Meinung, dass das NEMOS-Register bei uns eine sehr wichtige Rolle einnimmt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also die Frage ist zu so zu beantworten: Sie planen keine weitere klinische Studie?

**Frau Emmermann (Alexion):** Derzeit ist keine Studie geplant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann habe ich Frau Müller von der KBV und danach Herrn Aktas.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine kleine letzte Frage an die Kliniker. Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG, nur um dies etwas abzuschichten, waren die Unterschiede in den Klassifikationen. Ich gehe jetzt auf den Propensity-Score-Vergleich ein, einmal Ravulizumab, die 307. Studie mit den NMOSD-Kriterien von 2015 und in der Eculizumab 301-er Studie teilweise noch die Neuromyelitis optica Kriterien von 2006 oder die NMOSD-Kriterien von 2007. Hat sich da viel

geändert? Meine Frage: Erwarten Sie durch diese Änderung der Klassifikation eine relevante Verzerrung? Und vielleicht noch eine kleine letzte Frage an den pU in dem Zusammenhang: Sie haben die Rohdaten aus beiden Studien. Ich kenne das so, wenn man neue Klassifikationen einführt, dass man dann die Patienten nach der neueren oder nach der älteren nachklassifiziert, um eine Vergleichbarkeit herzustellen. Warum haben Sie das nicht gemacht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Beginnen wir mit der Frage an die Kliniker. Herr Aktas, Sie haben sich ohnehin gemeldet. Vielleicht können Sie dazu auch etwas sagen bzw. die alte Meldung abarbeiten. Danach habe ich Herrn Professor Kleiter.

**Herr Prof. Dr. Aktas (NEMOS):** Das erste, Frau Müller, ist Ihre Frage hinsichtlich der Klassifikation. Tatsächlich ist das so, dass bei den beiden Alexion-Studien ausschließlich auf Aquaporin-4-seropositive Patientinnen und Patienten fokussiert wurde, während die anderen Zulassungsstudien Aquaporin-4-seronegative NMOSD-Patienten berücksichtigt haben. Das ist aus der Geschichte dieses Krankheitsbildes zu verstehen, dass wir zehn, 15 Jahre gebraucht haben, um wirklich fokussieren zu können. Man muss dem pU zugestehen, dass er eine gewisse Weitsicht gehabt hat, weil er sich nämlich nur auf die seropositiven Patienten fokussiert hat, während wir in der Szene die Krankheit noch breiter diagnostiziert haben. Das hat am Rande auch einen globalen Aspekt. Das hängt damit zusammen, dass die Testung auf Antikörper in anderen Gegenden dieser Welt einfach nicht möglich ist, zum Beispiel in Subsahara-Afrika, wo die NMOSD sehr häufig vorkommt, oder in bestimmten Regionen in Lateinamerika, wo das nicht bezahlbar ist, weshalb es dann eine rein klinische Definition der NMOSD gab.

Aber bei den Zulassungsstudien wurde immer noch auf den Serostatus geschaut. Wer seropositiv ist, den gruppieren wir auch vergleichsweise landlich ein. Eher wäre dann die Frage, ob der klinische Verlauf, ein, zwei Schübe Myelitis usw. – – Das war der Punkt von Professor Lempert. Das wären vielleicht noch spezielle Aspekte der Subgruppen innerhalb der Aquaporin-4 seropositiven Patienten. Diese unterschiedlichen Diagnosekriterien wären für mich klinisch nicht relevant, für den Einsatz nicht. Da halte ich das für vergleichbar.

Zu den neuen Studien, die dann notwendig wären: Tatsächlich denken oder hoffen wir, dass wir in unseren Echtweltanalysen, und dahin läuft der Trend – – Keiner kann sich vorstellen, dass wir eine Studie mit allen vier zugelassenen Therapieoptionen aufsetzen: Eculizumab versus Ravulizumab versus Inebilizumab versus Satralizumab und vielleicht idealerweise noch gleichzeitig mit Rituximab. Es ist kaum vorstellbar, das alles in einer prospektiven Studie aufzusetzen. Aber da ist die Idee oder die Hoffnung, dass wir aus unseren Echtweltdaten entsprechend Erkenntnisse gewinnen. Darauf war auch der Hinweis des pU gerichtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Prof. Kleiter. Dann haben wir noch die Frage von Frau Müller an den pU, danach noch einmal Frau Preukschat dazu. Ich weise darauf hin, Frau Faßhauer hat noch etwas in den Chat geschrieben. Bitte schön, Herr Prof. Kleiter.

**Herr Prof. Dr. Kleiter (KKNMS):** Ich kann es sehr kurz machen. Ich kann Herrn Aktas nur zustimmen. Für diesen Vergleich Eculizumab/Ravulizumab spielen die unterschiedlichen Diagnosen über die Jahre keine Rolle, da nur Aquaporin-4 positive Patienten eingeschlossen wurden. Letztendlich ist es so, dass diese Antikörper pathognomonisch und diagnostisch sind. Wenn dann ein typisches klinisches Merkmal dazu kommt, entweder eine Myelitis oder eine Optikusneuritis, dann ist die Diagnose gestellt. Deshalb spielt das hier tatsächlich keine Rolle. Es würde eine Rolle spielen, wenn auch Aquaporin-4 negative Patienten eingeschlossen worden wären. Das ist aber bei diesen Studien nicht der Fall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Jetzt habe ich Herrn Konieczny für den pU.

**Herr Dr. Konieczny (Alexion):** Ich wollte noch auf die Frage zu den Diagnosekriterien antworten. Es ist wirklich so gewesen, dass wir uns die Patienten in der Ravulizumab-Zulassungsstudie noch einmal genau angeschaut haben. Nach unserer Analyse haben wir

gesehen, dass 93 der Patienten in der Ravulizumab-Zulassungsstudie, das sind 54 von 58, mit den alten Kriterien von 2006 identifiziert wurden und somit eingeschlossen werden. Damit wäre die Vergleichbarkeit der Studienpopulation bezogen auf die NMOSD-Diagnose sichergestellt und die Vergleichsanalysen valide.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Konieczny. – Jetzt Frau Preukschat zu dem Komplex, dann frage ich Frau Müller, ob ihre Frage beantwortet ist, und Frau Faßhauer, ob sie noch etwas zu bemerken hat. Bitte schön, Frau Preukschat.

**Frau Preukschat:** Ganz kurz zu den Diagnosekriterien: Das war einer unserer vielen Kritikpunkte, der sich jetzt nach den Stellungnahmen deutlich relativiert hat, insbesondere das, was der pharmazeutische Unternehmer gerade ausgeführt hat, dass tatsächlich nur vier der 58 Patienten im Ravulizumab-Arm über die neuen Kriterien quasi eingeschlossen worden wären. Das zeigt uns, dass es da doch eine recht große Überlappung gibt, und dieser Kritikpunkt würde somit vom Gewicht her deutlich weiter nach hinten rücken. Nichtsdestotrotz haben wir viele weitere Argumente, warum dieser Vergleich gegenüber dem externen Placeboarm auch mit dieser Confounderadjustierung letztlich nicht geeignet ist. Die Argumente sind heute genannt worden. Das sind die unterschiedliche Anzahl vorangegangener Schübe, die Art der Schübe, die sich zwischen den Studien unterscheiden und dazu führen, dass wir auf Eculizumab-Seite eine wesentlich höhere Krankheitslast der Patienten haben, was sich in den Patientencharakteristika deutlich widerspiegelt und was durch die Confounderadjustierung, die hier durchgeführt wurde, nicht hinreichend geheilt werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank. Sie ist wirklich umfassend beantwortet worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Dann habe ich Frau Faßhauer. Herr Brand hat sich zu der Bemerkung von Frau Preukschat gemeldet, aber zuerst Frau Faßhauer.

**Frau Faßhauer:** Nach allem, was wir gehört haben, erstaunt das natürlich. Ich meine, viele Studien, das wissen wir, laufen in Osteuropa und im Süden der Halbkugel zu MS. Wenn ich jetzt höre, dass Neuromyelitis-optika-Erkrankungen in anderen Bereichen wesentlich häufiger sind als bei uns, muss doch das, was seit langem gefordert wird, eine vernünftige Studie möglich sein. Es wurde für unmöglich gehalten, was der G-BA gefordert hat, eine Multikomparator-Studie aufzulegen. Ich verliere nicht die Hoffnung und drücke sie hiermit nochmals aus, dass in die Forschungslandschaft zu NMOSD doch langsam etwas mehr Licht kommt und wir uns hier nicht mit indirekten Vergleichen und Ähnlichem befassen. Es ist schon toll, dass sich NEMOS zum Beispiel damit sehr beschäftigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Faßhauer. – Ich sehe eine nonverbale Kommunikation. Professor Rascher stimmt Ihnen wie eben wieder zu. – Jetzt habe ich Herrn Brand vom pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Dr. Brand (Alexion):** Ich wollte gerne zu den Äußerungen von Frau Preukschat eben Stellung nehmen. Natürlich ist es so, dass es in den Baseline-Charakteristika innerhalb der verschiedenen Studien zu Eculizumab und zu Ravulizumab teilweise gewisse und auch deutliche Unterschiede gab. Wir haben eben von Herrn Professor Dr. Aktas gehört, dass es keine klare Evidenz gibt in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit der Schübe in der Zukunft bezogen auf die Krankheitslast, die besteht bzw. auf die Anzahl der Schübe, die im Vorverlauf stattfand und eben auch zur Krankheitslast generell. Das heißt, das ist sowieso noch nicht eindeutig geklärt. Es gibt aus unserer Sicht keine publizierten Daten dazu, dass es da wirklich einen direkten Zusammenhang gibt.

Die Studie war, wie eingangs gesagt, so designt, weil es nicht möglich war, direkt gegen Eculizumab zu vergleichen und da Effekte zu sehen. Man hätte über 8.000 Patienten benötigt, um hier eine Nichtunterlegenheitsstudie aufsetzen zu können. Das ist in der NMOSD völlig

unrealistisch. Wir haben mit dem gewichteten indirekten Vergleich versucht, gegen die bestehenden unterschiedlichen Baseline-Charakteristika zu adjustieren, haben gegen demografische und krankheitsbezogene Charakteristika adjustiert. Wir haben gesehen, in der Ravulizumab-Studie gab es keine Patienten mit einem Schub. Das heißt, egal wie wir jetzt auch slicen würden, wie wir uns jetzt eventuell Patienten herauspicken würden, die schwerer betroffen wären, auch die hätten zum Glück keinen Schub gehabt. Dementsprechend wären die Daten am Ende ähnlich gewesen, und das zeigt für alle Patienten, wie deutlich positiv doch die Effekte von Ravulizumab waren oder auch sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Brandt, für dieses Statement, für die Anmerkung, zu dem, was Frau Preukschat gesagt hat. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich Frau Emmermann, ich vermute, Sie machen das, die Möglichkeit für ein Schlusswort.

**Frau Emmermann (Alexion):** Ja, vielen herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Danke für die Gelegenheit der Erörterung von Ravulizumab heute und die angeregte Diskussion. Wir hoffen, wir konnten Ihre Fragen zufriedenstellend beantworten. Ich würde wirklich gerne noch einmal zusammenfassend festhalten, dass das vorrangige Ziel der NMOSD-Behandlung die Schubfreiheit ist, um die schweren, nicht reversiblen Behinderungen zu verhindern. Mit der externen kontrollierten Studie und den darauf basierenden validen indirekten Vergleichen hat Alexion die bestverfügbare Evidenz an dieser Stelle vorgelegt, und im weiteren Verlauf werden wir sicherlich sehen, wie sich die verschiedenen Therapien in der klinischen Realität bewähren werden. Dafür ist das NEMOS-Register eingerichtet. Ravulizumab zeigt in der Phase-III-Zulassungsstudie eine überzeugende Wirksamkeit. Über einen Beobachtungszeitraum von beinahe zwei Jahren, oder über 90 Wochen trat bei keiner der Patientinnen und keinem Patienten ein Schub auf. Wir haben in einem indirekten Vergleich in der Netzwerkmetaanalyse in Bezug auf die jährliche Schubrate und in Bezug auf die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub signifikante Vorteile gegenüber der zVT Satralizumab gezeigt. Damit bedanke ich mich sehr herzlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Emmermann. Danke an Sie und Ihr Team. Danke an Herrn Kleiter, Herrn Lünemann, Herrn Aktas, Herrn Rascher und Herrn Lempert für die klinische Expertise. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben, was heute diskutiert worden ist. Die Anhörung ist geschlossen, und ich unterbreche die Sitzung bis zum Fachaustausch, der nach der Mittagspause beginnt. Ganz herzlichen Dank und noch einen schönen Resttag. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 12:51 Uhr



**2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-126z Ravulizumab**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Ravulizumab [Neuromyelitis-optica-Spektrum-Störungen (NMOSD)]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Satralizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 06.01.2022)  
Inebilizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 19.01.2023)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> „Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4) -Antikörper sind.“
Eculizumab L04AA25 Soliris®	Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit <ul style="list-style-type: none"> <li>- [...]</li> <li>- Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Patienten, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen.</li> </ul>
Satralizumab L04AC19 Enspryng	Enspryng wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von Neuro-myelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind (siehe Abschnitt 5.1).
Inebilizumab L04AA47 Uplizna	Uplizna ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2022-B-056 (Ravulizumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 25. April 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	25
Referenzen.....	28
Anhang.....	29

## Abkürzungsverzeichnis

Anti-B	Anti-B cell monoclonal antibodies
AQP4-IgG	Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G
ARR	Annualized relapse rate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azathioprine
C5	Anti-complement protein C5 monoclonal antibody
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EDSS	Expanded disability status scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IL-6	Anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibodies
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Ivlg	Intravenöse Immunglobuline
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MMF	Mycophenolate mofetil
MS	Multiple Sklerose
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind.

*Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.12.2021 abgeschlossen. Nachträglich wurde die Gültigkeit der eingeschlossenen S2k-Leitlinie am 20.04.2022 überprüft. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 163 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Xue T et al., 2020 [5].

Different Targets of Monoclonal Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials

#### Zielsetzung

[...] to investigate the significance of monoclonal antibodies for NMOSD and to explore the potential factors that might influence the efficacy and safety of monoclonal antibodies.

#### Methodik

##### Population:

- NMOSD patients

##### Intervention:

- Monoclonal antibodies (Rituximab, Eculizumab, Inebilizumab, Satralizumab, Tocilizumab)

##### Komparator:

- Placebo
- 3 studies (Nikoo et al., Zhang et al., and Yamamura et al.) used azathioprine in „placebo“ group

##### Endpunkte:

- Efficacy outcome
  - relapse risk
  - annualized relapse rate (ARR)
  - expanded disability status scale (EDSS) score change
- Safety outcome
  - adverse events
  - serious adverse events
  - (Serious adverse events were included in the adverse events. These were different from adverse events in that serious adverse events could interrupt the patient's daily activities and may lead to systemic medication or other treatment. Serious adverse events were able to incapacitate patients.)
  - mortality

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant studies screened from MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, and clinicaltrials.gov
- Search up to April 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- [...] unified standard of the Cochrane Collaboration to evaluate the risk of bias of RCTs

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven RCTs
  - Tahara et al. (22), Nikoo et al. (23), Cree et al. (24), Trabousee et al. (25), Zhang et al. (26), Yamamura et al. (27), Pittock et al. (29)

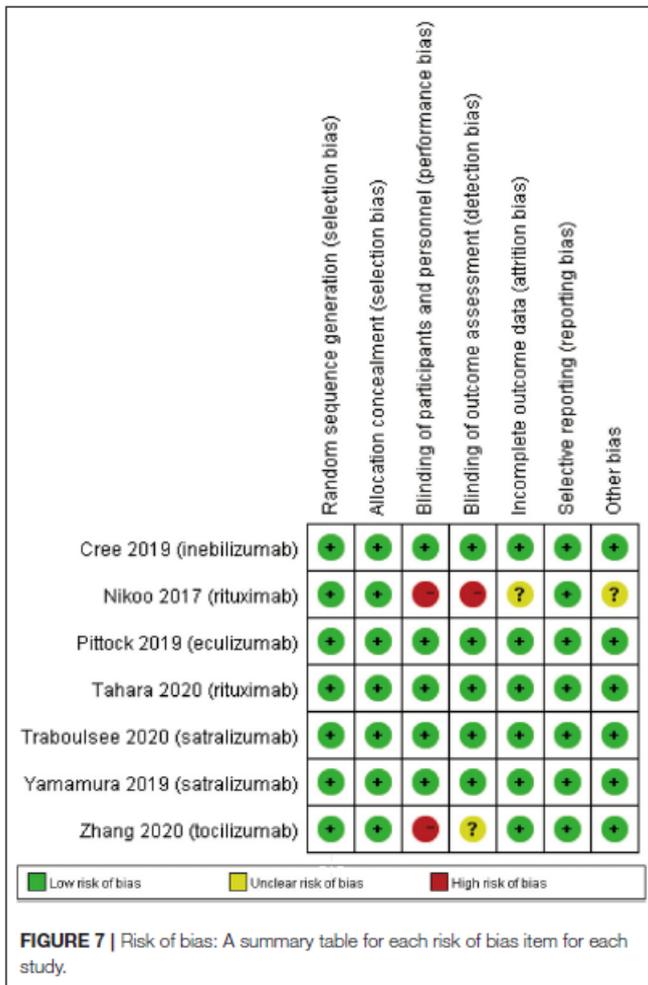
Charakteristika der Population:

- 775 patients
  - 485 in monoclonal antibody group: mean age 41.02, 11.34% male, and 88.66% female, 83.01% AQP4 seropositive and 16.99% AQP4 seronegative;
  - 290 in placebo group: mean age 41.29, 9.31% male, and 90.69% female, 81.38% AQP4 seropositive and 18.62% AQP4 seronegative
- Only patients in the Pittock et al. (29) were all AQP4 seropositive. (treatment: eculizumab)

**TABLE 1** | Characteristics of the included studies.

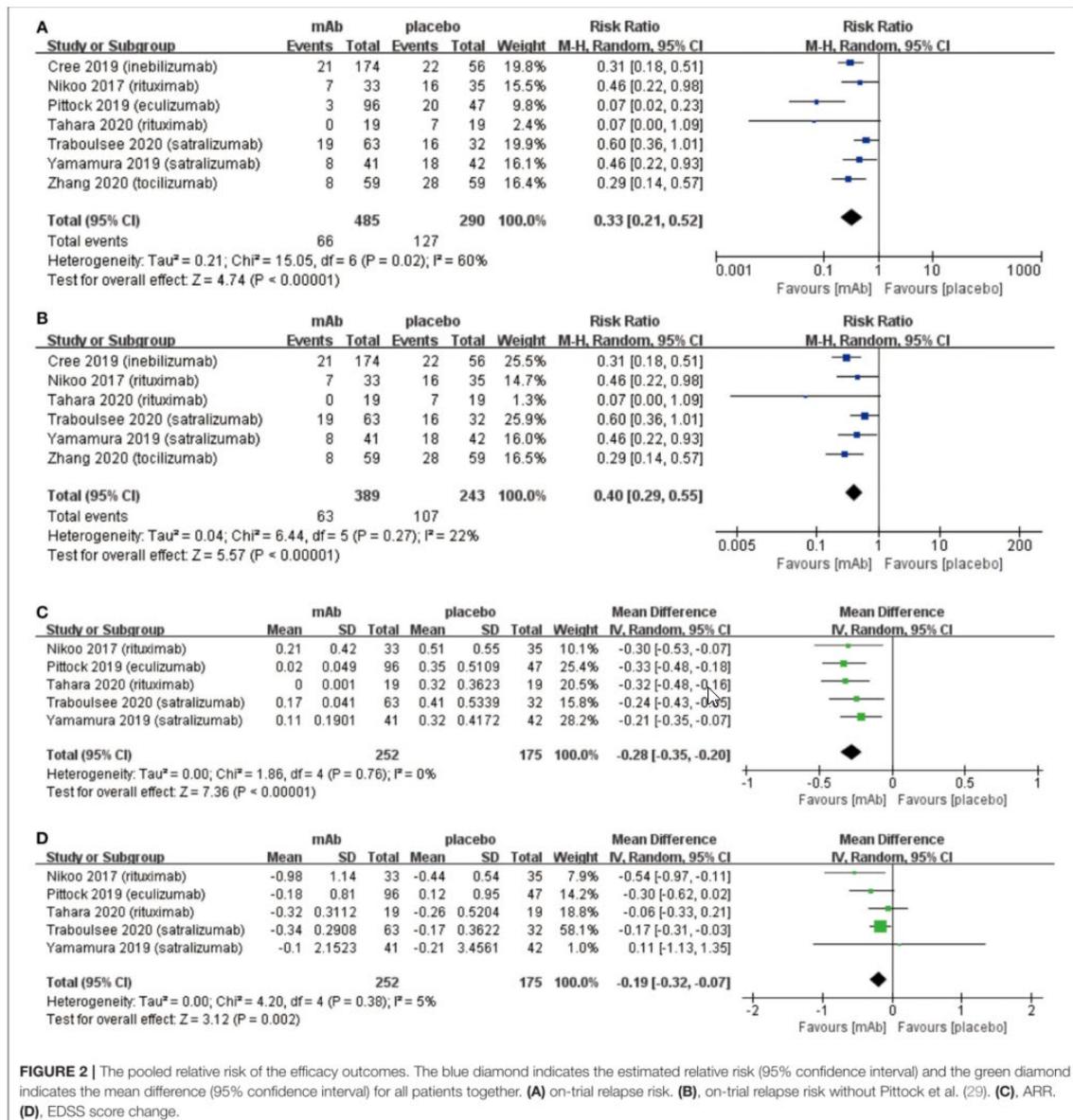
Study	Monoclonal antibody	Mechanism	Publications	Phase	Regions	Treatment group, (No. of participants)		Male (%)		Mean age $\pm$ SD (year)		AQP4 seropositive (%)		Add-on drugs
						mAb	Placebo	mAb	Placebo	mAb	Placebo	mAb	Placebo	
Nikoo et al. (23) (NCT03002038)	Rituximab	CD20 B cell depletion	Journal of neurology	III	1 center in Iran	33	35(AZA)	12.1	20	35.33 $\pm$ 8.98	32.35 $\pm$ 9.56	39.4	57.1	Azathioprine (AZA) and prednisolone in placebo group.
Pittock et al. (29) (NCT01892345)	Eculizumab	C5 complement inhibitor	New England journal of medicine	III	70 centers in 18 countries	96	47	8	11	35.8 $\pm$ 14.03	38.5 $\pm$ 14.98	100	100	Immunosuppressive drugs in both group.
Cree et al. (24) (NCT02200770)	Inebilizumab	CD19 B cell depletion	Lancet	II / III	99 centers in 25 countries	174	56	9	11	43.0 $\pm$ 11.6	42.6 $\pm$ 13.9	93	93	Prednisone in both group.
Yamamura et al. (27) (NCT02028884)	Satralizumab	Interleukin-6 receptor blocker	New England journal of medicine	III	34 centers in 11 countries	41	42	10	5	40.8 $\pm$ 16.1	43.4 $\pm$ 12.0	66	67	AZA, mycophenolate mofetil, glucocorticoids in both group.
Tahara et al. (22) (UMIN00013453)	Rituximab	CD20 B cell depletion	Lancet neurology	II	8 centers in Japan	19	19	11	0	53	47	74	68	Oral glucocorticoids in both group.
Trabousee et al. (25) (NCT02073279)	Satralizumab	Interleukin-6 receptor blocker	Lancet neurology	III	44 centers in 13 countries	63	32	27	3	36.4 $\pm$ 10.7	39.3 $\pm$ 13.3	65	72	None.
Zhang et al. (26) (NCT03350633)	Tocilizumab	Interleukin-6 receptor blocker	Lancet neurology	II	6 centers in China	59	59(AZA)	7	10	48.1 $\pm$ 13.4	45.3 $\pm$ 14.5	85	90	Azathioprine (AZA) in placebo group.

Qualität der Studien:



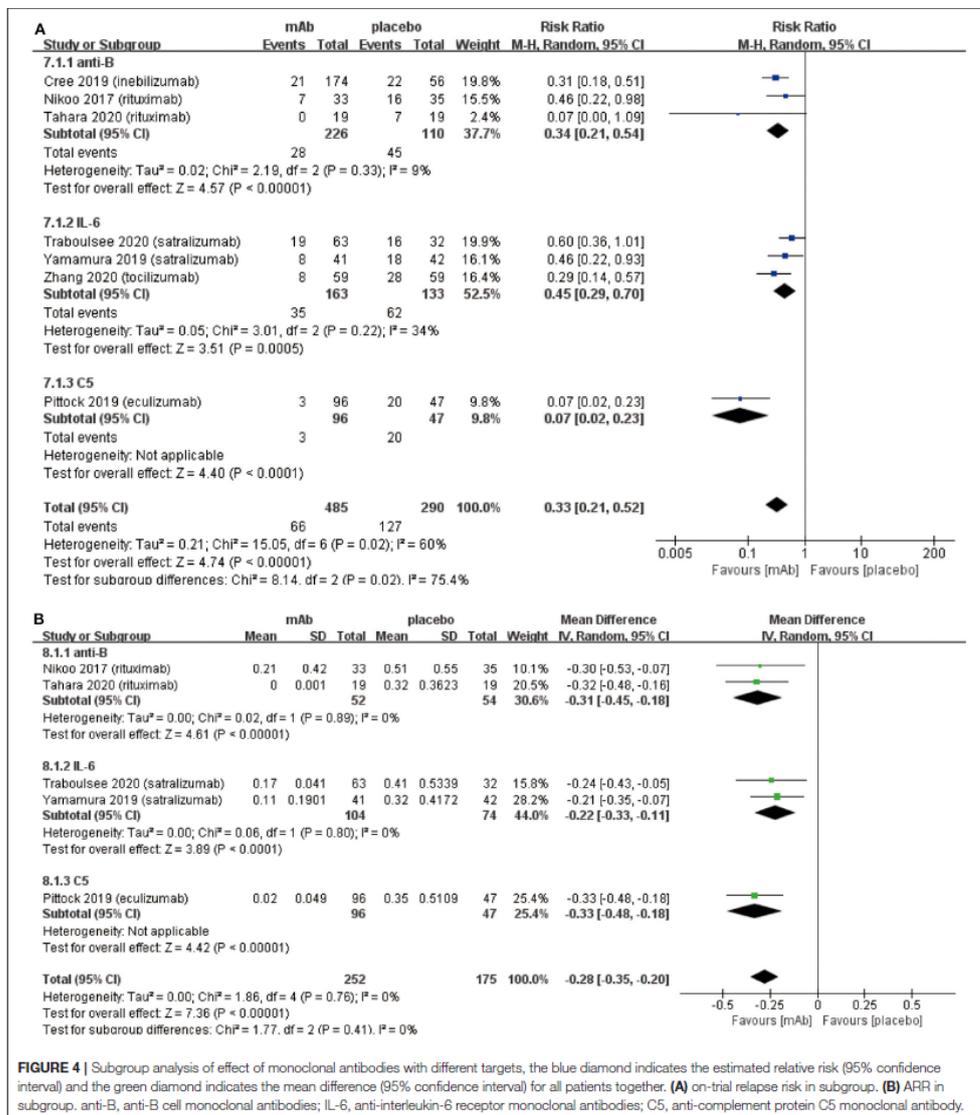
Studienergebnisse:

- relapse risk
  - On-trial relapse risk (RR 0.33, 95% CI 0.21 to 0.52, P < 0.00001; Figure 2A) was lower in the monoclonal antibody group than that in the placebo group
  - The heterogeneity of relapse risk was as high as 60%.
  - To find the source of heterogeneity, we carried out a sensitivity analysis which showed stable consolidated data.
  - In addition, we observed that when data from Pittock et al. (29) was excluded, the heterogeneity of relapse risk (Figure 2B) dropped to 22%. This indicated that the particularly low relapse risk of Eculizumab group in the study of Pittock et al. (29) led to the high heterogeneity.
- annualized relapse rate (ARR)
  - The monoclonal antibody group recovered with a lower ARR (mean -0.28, 95% CI -0.35-0.20, P < 0.00001; Figure 2C) than the placebo group.
- expanded disability status scale (EDSS) score change
  - The change related to the EDSS score (mean -0.19, 95% CI -0.32-0.07, P = 0.002; Figure 2D) of patients in the monoclonal antibody group decreased significantly compared with the placebo group.



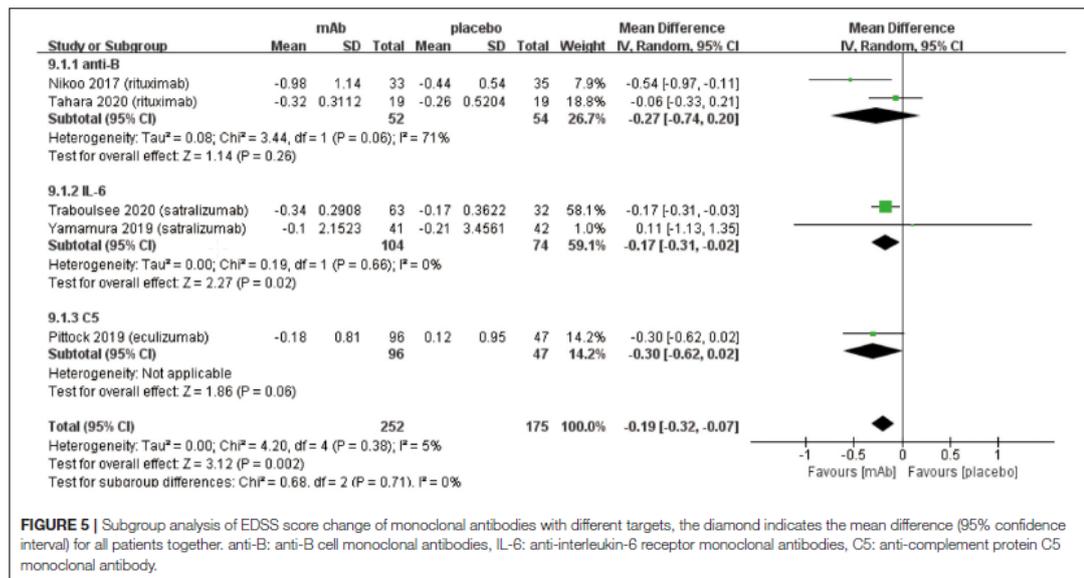
- adverse events
  - there were no significant differences observed in adverse events between the monoclonal antibody group and placebo group.
  - Adverse events mainly included: infusion related reactions, pain (limb, joint, or back), nasopharyngitis, and infection (upper respiratory or urinary tract), etc.
- serious adverse events
  - the frequency of serious adverse events (RR 0.78, 95% CI 0.61–1.00, P = 0.05) might have a downward trend in the monoclonal antibody group
- mortality
  - NMOSD patients had a very low mortality (3/775) in 7 included RCTs and no statistically significant difference was observed in mortality from the monoclonal antibody group to the placebo group.
- Subgroup analysis (three subgroups depending on the different targets)
  - anti-B cell monoclonal antibodies (anti-B) including: rituximab and inebilizumab (3 RCTs)

- anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibodies (IL-6) including: satralizumab and tocilizumab (3 RCTs)
- anti-complement protein C5 monoclonal antibody (C5) including: eculizumab (1 RCT)
- Relapse risk, subgroups
  - eculizumab showed lower relapse risk (anti-B: RR 0.34, 95% CI 0.21–0.54,  $P < 0.00001$ ; IL-6: RR 0.45 95% CI 0.29–0.70,  $P = 0.0005$ ; C5: RR 0.07, 95% CI 0.02–0.23,  $P < 0.0001$ ; Figure 4A) than other monoclonal antibodies.
- annualized relapse rate, subgroups
  - no significant differences observed in ARR (anti-B: RR –0.31, 95% CI –0.45–0.18,  $P < 0.00001$ ; IL-6: RR –0.22, 95% CI –0.33–0.11,  $P < 0.0001$ ; C5: RR –0.33, 95% CI –0.48–0.18,  $P < 0.00001$ ; Figure 4B) among subgroups.



#### EDSS score change, subgroups

- From the perspective of the EDSS score change (anti-B: RR –0.27, 95% CI –0.74–0.20,  $P = 0.26$ ; IL-6: RR –0.17, 95% CI –0.31–0.02,  $P = 0.02$ ; C5: RR –0.30, 95% CI –0.62–0.02,  $P = 0.06$ ; Figure 5), we detected that anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibodies exhibited significantly a better performance to improve functional recovery than other monoclonal antibodies.



- Adverse events and serious adverse events, subgroups
  - no apparent differences were observed among different subgroups.

### Fazit der Autoren

Based on the results of this meta-analysis, we consider that monoclonal antibody therapy is effective and safe for the treatment of NMOSD.

In conclusion, monoclonal antibody therapy could effectively reduce the relapse risk, ARR, EDSS score and serious adverse events in NMOSD patients. During analysis, no significant differences were observed in adverse events and mortality between monoclonal antibody and placebo groups.

### Kommentare zum Review

- In diesem Anwendungsgebiet sind nur Eculizumab und Satralizumab zugelassen. Die hier ebenfalls dargestellten Therapien Rituximab, Inebilizumab, Tocilizumab haben zum jetzigen Zeitpunkt keine Zulassung im Anwendungsgebiet.
- Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:
  - Xue T et al., 2020 [4].
  - Kong F et al., 2021 [3].

### 3.3 Leitlinien

---

#### Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2021 [1,2] .

Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen

##### **Zielsetzung/Fragestellung**

Ziel dieser Leitlinie ist es, das aktuelle Wissen zur Diagnostik und Therapie der MS und verwandter Erkrankungen zusammenzufassen. In diesem Sinne befasst sich die vorgelegte neue S2k-Leitlinie mit den aktuellen Standards zur Diagnose, der Akuttherapie von Schüben und der prophylaktischen immunmodulatorischen Therapie der MS, der NMOSD und der MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen.

##### **Methodik**

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Therapie von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Störungen (NMOSD) und ihrer Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die Leitlinie ergänzend dargestellt.*

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft nicht zu (S2k-LL; siehe unten);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft teilweise zu (Empfehlung und Empfehlungsgrad identifizierbar; Verknüpfung zu Evidenz nur über Hintergrundtext; Evidenzbewertung nicht vorgenommen; Konsensstärke angegeben);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu (Stand der Leitlinie ist der 17. Februar 2021. Die Leitlinie war bis zum 17. Februar 2022 gültig. Die Gültigkeit wurde bis 31.08.2022 verlängert. Das nächste Update ist nach spätestens 12 Monaten (Quartal 1/ 2022) geplant.)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Eine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz war für die gewählte Leitlinien-Entwicklungsstufe S2k nicht obligatorisch. Ausgangspunkt der Leitlinienentwicklung war für das Kapitel A eine ausführliche Analyse der 2018 erschienenen europäischen LeitlinieECTRIMS/EAN Leitlinie zur pharmakologischen Therapie der MS1. Darüber hinaus liegen den Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie Pubmed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde (Originalarbeiten und klinische Studien; Suchergebnisse bis zum 01.12.2020).
- Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen und dies im Text entsprechend kenntlich gemacht.

### GoR

- Die Empfehlungen dieser Leitlinie graduieren wie folgt (AWMF-konform):
  - Starke Positiv-Empfehlung: „Soll“
  - Abgeschwächte Positiv-Empfehlung: „Sollte“
  - Offene Empfehlung: „Kann“
  - Starke Negativ-Empfehlung: „Soll nicht“
  - Abgeschwächte Negativ-Empfehlung: „Sollte nicht“

### Sonstige methodische Hinweise

- S2k Leitlinie
- Die mehr als 200 Empfehlungen und Statements wurden zwischen Juni 2018 und Februar 2021 in vier Kommissionssitzungen und 21 online-gestützten Delphi-Abstimmungen verabschiedet.
- Das Vorgehen zur Erstellung der LL wird im Leitlinienreport dargelegt.
- Es wird eine regelmäßige (spätestens jährliche) Aktualisierung der Leitlinie nach dem Konzept einer „Living Guideline“ erfolgen.
- Die Gültigkeit der Leitlinie wurde nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat bis 31.08.2022 verlängert. Sie war ursprünglich bis zum 17. Februar 2022 gültig.

Die Konsensstärken wurden nach AWMF-Regelwerk wie folgt klassifiziert:

Zustimmungswert	Konsensstärke
> 95%	Starker Konsens
> 75% bis 90%	Konsens
> 50% bis 75%	Mehrheitliche Zustimmung
< 50%	Kein Konsens

### **E.1.2 Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) – Schubtherapie**

Empfehlung E7 (starker Konsens): Die Therapie eines NMOSD-Schubs soll so früh wie möglich nach Schubbeginn erfolgen.

- Es gibt gute Evidenz, dass die frühe Behandlung eines NMOSD-Schubs entscheidend für das Therapieansprechen ist; bereits wenige Tage Verzögerung vermindern das therapeutische Ansprechen (Bonnar et al. 2018; Kleiter et al. 2016 und 2018).

Empfehlung E8 (starker Konsens): Als Ersttherapie eines NMOSD-Schubs soll eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie (1.000 mg/d Methylprednisolon über 5 Tage) erfolgen.

- Die Wirksamkeit einer hochdosierten intravenösen Steroidtherapie (an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 1.000 mg/d Methylprednisolon) konnte in mehreren Fallserien und Kohortenuntersuchungen gezeigt werden (Kleiter et al. 2016; Nakamura et al. 2010; Yamasaki et al. 2016).

Empfehlung E9 (Konsens): Der hochdosierten Glukokortikoidtherapie sollte sich eine orale Ausschleichphase anschließen.

- Daten zum Nutzen einer oralen Ausschleichphase mit Steroiden liegen nicht vor. Zur Rezidivprophylaxe ist es jedoch gängige Praxis, eine orale Ausschleichphase anzuschließen.

Empfehlung E10 (Konsens): Bei gutem Ansprechen auf eine Apheresetherapie bei früheren Erkrankungsschüben soll die Plasmapherese/Immunadsorption als Ersttherapie eines Erkrankungsschubs erfolgen.

Empfehlung E11 (Konsens): Auch bei einer Myelitis als Manifestation der NMOSD kann eine Plasmapherese/Immunadsorption als Ersttherapie des Schubs erwogen werden.

- Der erfolgreiche Einsatz einer Apheresetherapie als Ersttherapie wurde insbesondere bei Patienten berichtet, die bereits bei früheren Erkrankungsschüben gut auf eine Plasmapherese/Immunadsorption angesprochen haben oder die eine Myelitis haben (Kleiter et al. 2016 und 2018).

Empfehlung E12 (starker Konsens): Bei nicht ausreichender Besserung der neurologischen Symptomatik soll sich der zweite Behandlungszyklus (Apheresetherapie) ohne Therapiepause an den ersten Behandlungszyklus anschließen.

- Als Zweitlinientherapie bei nicht ausreichender Besserung oder weiterer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik wird in der Regel eine Apheresetherapie (Plasmapherese oder Immunadsorption, fünf bis sieben Zyklen) durchgeführt.
- Die Wirksamkeit der Aphereseverfahren in der Behandlung von NMOSD-Schüben wurde in retrospektiven Fallserien und einer größeren Kohortenstudie gezeigt (Bonnann et al. 2009, 2015 und 2018; Merle et al. 2012; Kim et al. 2013; Lim et al. 2013; Abboud et al. 2016; Faissner et al. 2016; Kleiter 2016 und 2018; Batra et al. 2017; Srisupa-Olan et al. 2018). Bisher konnte keine Überlegenheit für eines der beiden eingesetzten Aphereseverfahren gezeigt werden (Kleiter et al. 2018).
- Ein früher Beginn der Apheresetherapie ist mit einem besseren klinischen Ansprechen assoziiert; bereits wenige Tage Verzögerung in der Therapieeinleitung können das Therapieansprechen verringern (Bonnann et al. 2018; Kleiter et al. 2016 und 2018).

Empfehlung E13 (Konsens): Die Hinzunahme einer Apheresetherapie unter noch laufender Steroidtherapie sollte bei klinischer Verschlechterung erwogen werden.

- In einer Studie an 32 NMOSD-Patienten mit einer Optikusneuritis zeigte sich, dass eine rasche sequenzielle Therapie mit Steroiden und sofort angeschlossener Plasmapherese einer alleinigen Glukokortikoidtherapie überlegen ist (Magana et al. 2011). Neben dem sequenziellen Einsatz gibt es auch Überlegungen zur parallelen Therapie mit Steroiden und Plasmapherese (Bonnann et al. 2018).

## E.1.3 NMOSD – Langzeittherapie

### E.1.3.1 Allgemeines

Empfehlung E14 (starker Konsens): Da die NMOSD in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einhergeht, soll eine Immuntherapie bei sicherer Diagnose einer NMOSD bereits nach dem ersten Schub begonnen werden.

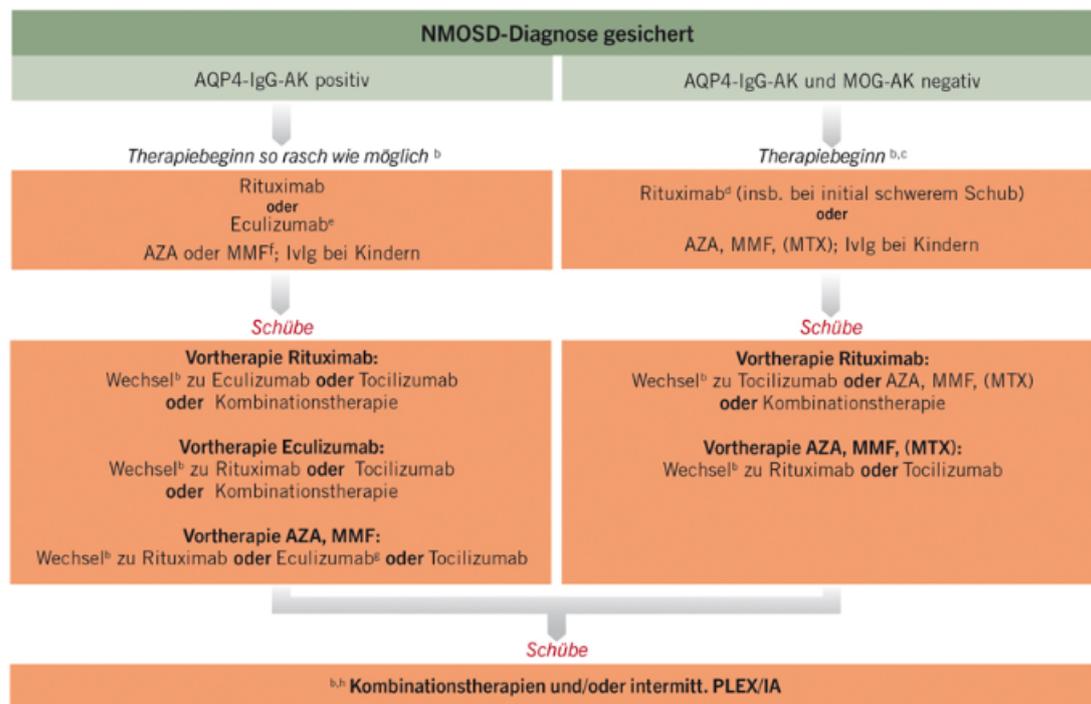
Empfehlung E15 (starker Konsens): Bei V.a. AQP4-IgG-AK-negative NMOSD sollte bei initial schwerem Erkrankungsschub (z. B. mit langstreckiger Myelitis oder schwerer Optikusneuritis) der Beginn einer Immuntherapie erwogen werden.

Empfehlung E16 (Konsens): Bei Diagnosestellung und Initiierung einer Immuntherapie sowie nach erneuten Erkrankungsschüben und nachfolgenden Therapiewechseln sollten überlappend orale Steroide in absteigender Dosierung über drei bis sechs Monate zusätzlich gegeben werden, um weitere Schübe zu verhindern (z. B. im 1. Monat Prednisolon 20–30 mg/d, 2.–3. Monat 10–20 mg/d.

Empfehlung E17 (Konsens): Bei Beginn einer Immuntherapie der NMOSD sollen die Krankheitsaktivität und der AQP4-IgG-Antikörperstatus berücksichtigt werden.

- Die NMOSD geht in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einher. Es kann dadurch zu einer raschen Akkumulation einer relevanten Behinderung kommen mit Erblindung und/oder Rollstuhlpflichtigkeit unabhängig von Antikörperstatus und Titer (Jarius et al. 2012; Kleiter et al. 2016).
- Daher ist neben der intensiven Schubtherapie die Prävention neuer Schubereignisse sehr wichtig (siehe Abbildung E2). Monophasische Verläufe sind bei der NMOSD selten, und bei Diagnosestellung einer NMOSD besteht ein Risiko für weitere Schübe. Auch Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn (late onset > 50 Jahre) können einen schweren Verlauf aufweisen (Collongues et al. 2014; Seok et al. 2017; Carnero Contentti et al. 2020) und zeigen eine schlechtere Remission nach Schüben (Kleiter et al. 2016).
- Da je nach Immuntherapie mit einer Wirklatenz von bis zu einigen Monaten zu rechnen ist, wird in der Anfangsphase eine orale Steroidtherapie beibehalten.

**Abbildung E2: NMOSD-Langzeittherapie<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> bis auf Eculizumab sind alle Therapien off-label

<sup>b</sup> bei Beginn oder Wechsel einer Immuntherapie überlappend orale Steroide über 2–3 Monate

<sup>c</sup> Therapiebeginn insbes. bei initial schwerem erstem Schub (LETM, schwere ON)

<sup>d</sup> insbes. bei schwerem erstem Schub; Alter/Kinderwunsch berücksichtigen

<sup>e</sup> zugelassen ab dem zweiten Schub

<sup>f</sup> bei stabil eingestellten Patienten fortführen; bei Komorbiditäten oder Kontraindikationen für Rituximab/Eculizumab

<sup>g</sup> Die Therapie mit AZA, MMF kann unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, Krankheitsaktivität und Verträglichkeit insbesondere bei Umstellung auf Eculizumab beibehalten werden

<sup>h</sup> Es liegen nur wenig Erfahrungen bei mehrfachen Therapiewechseln vor, und es können keine eindeutigen Empfehlungen zu Therapiesequenzen ausgesprochen werden

- Auswertungen des deutschlandweiten NMOSD-Registers der Neuromyelitis-optica-Studiengruppe (NEMOS) zeigten dabei positive Effekte von Rituximab und Azathioprin auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD (Stellmann et al. 2017), und auch für MMF liegen Daten vor (Huang et al. 2018).
- Außerdem gibt es Fallserien und eine offene randomisierte Phase-II -Studie (Vergleichsstudie mit Azathioprin) zum Einsatz des – gegen Interleukin-6 gerichteten – monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hochaktiven NMOSD (Araki et al. 2014; Ringelstein et al. 2015; Zhang et al. 2020), die positive Effekte mit Reduktion von Schüben bei der NMOSD gezeigt haben, sodass Tocilizumab in den letzten Jahren zunehmend bei der NMOSD eingesetzt wurde. Diese Therapien (Rituximab, Azathioprin, MMF und Tocilizumab) sind jedoch alle „off-label“, und es liegen zu diesen Medikamenten im direkten Vergleich der Wirksamkeit untereinander keine Daten aus randomisiert-doppelblinden Studien vor.

- 2019/2020 wurden nun erstmals vier randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Multizentren-Studien publiziert, in denen die drei neuen Substanzen Eculizumab (ein Komplementinhibitor), Inebilizumab (MEDI-551; ein gegen CD-19 gerichteter, B-Zell-depletierender Antikörper) und Satralizumab (SA 237; ein weiterentwickelter Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor) als Mono- oder Add-on-Therapie zu einer bestehenden Immunsuppression (siehe Tabelle E1 (siehe Anhang, Abbildung 1)) gegen Plazebo verglichen worden sind (Cree et al. 2019; Pittock et al. 2019; Traboulsee et al. 2020; Yamamura et al. 2019). Die Einschlusskriterien und Studiendesigns waren dabei leicht unterschiedlich (siehe Tabelle E1 (siehe Anhang, Abbildung 1)), und es wurden entweder ausschließlich oder überwiegend AQP4-IgG-AK-positive Patienten rekrutiert. Die Patienten mussten in allen Studien Krankheitsaktivität in Form von Schüben in den zwei Jahren vor Studieneinschluss aufweisen.
- In allen Studien wurde der primäre Endpunkt erreicht, und in Deutschland wurde im August 2019 Eculizumab als erste Therapie zur Behandlung der AQP4-IgG-AK-positiven NMOSD mit schubförmigem Krankheitsverlauf zugelassen. In der Schweiz sind inzwischen Eculizumab und Satralizumab für die Behandlung der AQP4-IgG-AK-positiven NMOSD zugelassen, und nur in den USA stehen bereits alle drei Medikamente zur Verfügung (Stand: Feb. 2021).
- Die Langzeiterfahrungen zu allen neuen Medikamenten aus den Studien zur NMOSD sind noch begrenzt

#### **E.1.3.2 Azathioprin**

- Zu Azathioprin gibt es eine prospektive Kohortenstudie sowie mehrere retrospektive Studien, die eine Wirksamkeit mit Reduktion von Schüben und Stabilisierung des EDSS bei Patienten mit NMOSD zeigen (Mandler et al. 1998; Bichuetti et al. 2010; Costanzi et al. 2011; Elson et al. 2014; Bichuetti et al. 2019; Espiritu & Pasco 2019; Luo et al. 2020). Auch in einer randomisierten offenen Vergleichsstudie mit Rituximab führte die Behandlung mit Azathioprin zu einer signifikanten Reduktion der Schubrate gegenüber dem der Studie vorausgehenden Zeitraum (Nikoo et al. 2017).
- Azathioprin wird in einer Dosis von 2,5–3 mg/kg/KG/d per os angewendet; Dosisfindungsstudien zu Azathioprin in der Indikation NMOSD gibt es jedoch nicht. Auch die Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt ist nicht bekannt. Daher wird Azathioprin in den ersten vier bis sechs Monaten mit einem oralen Steroid kombiniert (z. B. im 1. Monat Prednisolon 20–30 mg/d, 2.–3. Monat 10–20 mg/d) (Mandler et al. 1998; Bichuetti et al. 2010; Costanzi et al. 2011; Elson et al. 2014).

#### **E.1.3.3 Mycophenolat-Mofetil**

- In mehreren retrospektiven Analysen und einzelnen prospektiven Kohortenstudien konnte mit einer Schubratenreduktion und Stabilisierung des EDSS ein günstiger Effekt auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Jacob et al. 2009; Huh et al. 2014; Montcuquet et al. 2017; Huang et al. 2018). In offenen Vergleichsstudien aus China konnte für MMF eine dem Azathioprin vergleichbare Wirksamkeit gezeigt werden (Jeong et al. 2016; Chen et al. 2017)

#### **E.1.3.4 Rituximab**

Empfehlung E18 (Konsens): Da für Rituximab als unmittelbar B-Zell-depletierenden Antikörper ein rascher Wirkungseintritt anzunehmen ist und in mehreren Fallserien für Rituximab eine deutliche Schubratenreduktion beschrieben wurde, soll Rituximab bei Patienten mit Diagnose einer NMOSD und schwerem erstem Schub (deutliche

Beeinträchtigung oder inkomplette Remission trotz Schubtherapie) und bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch als Therapie der ersten Wahl eingesetzt werden.

Empfehlung E19 (Konsens): Bei anhaltender Schubaktivität unter bestehender Therapie oder Nebenwirkungen soll ein Therapiewechsel erfolgen. Bei Vortherapie mit Azathioprin/MMF kann eine Umstellung auf Rituximab erfolgen. Bei AQP4-IgG-AK-positiver NMOSD und Vortherapie mit Rituximab sollte eine Umstellung auf Eculizumab erfolgen.

Empfehlung E20 (Konsens): Patienten mit NMOSD, die einen stabilen Erkrankungsverlauf und gute Verträglichkeit unter einer Off-label-Therapie aufweisen, sollten nicht umgestellt werden.

- Seit 2005 konnten mehrere Fallserien, retrospektive Analysen und offene prospektive Kohortenstudien eine Reduktion der Schubrate durch Rituximab bei NMOSD belegen (Mealy et al. 2014; Damato et al. 2016; Nikoo et al. 2017; Stellmann et al. 2017; Cabre et al. 2018). Dies wird auch durch eine erste Metaanalyse zur Behandlung mit Rituximab bei NMOSD gestützt, in die insgesamt 25 Studien eingeschlossen wurden. In diesem Kollektiv führte die Rituximab-Behandlung zu einer Reduktion der mittleren jährlichen Schubrate um 0,79 und zu einer signifikanten Verbesserung des mittleren EDSS um 0,64 (Damato et al. 2016). In der Mehrzahl dieser Studien erhielten die Patienten Rituximab erst als Second-Line-Therapie und waren häufig mit einer oder mehreren Therapien vorbehandelt.
- Eine rezente randomisierte und doppelblinde Plazebokontrollierte Studie aus Japan mit 38 AQP4-IgG-AK-positiven Patienten ergab keine Schübe bei den mit Rituximab behandelten Patienten im Vergleich zu Plazebo und somit deutlich positive Therapieeffekte durch Rituximab (Tahara et al. 2020).
- Es liegen retrospektive Fallserien und Beobachtungsstudien vor, die anhaltende Therapieeffekte und ein bislang günstiges Nebenwirkungsprofil bei Langzeittherapie mit Rituximab von bis zu zehn Jahren mit anhaltender B-Zell-Depletion bei NMOSD und bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigen (Pellkofer et al. 2011; Kim et al. 2013; van Vollenhofen et al. 2015).
- Randomisierte und verblindete Vergleichsstudien zwischen Rituximab und anderen bei der NMOSD angewendeten Substanzen gibt es nicht, allerdings eine randomisierte offene prospektive Vergleichsstudie zwischen Rituximab und Azathioprin, die eine Überlegenheit von Rituximab nach einem Jahr gezeigt hat (Nikoo et al. 2017). Retrospektive Fallserien und Beobachtungen weisen ebenfalls auf eine überlegene Wirksamkeit von Rituximab gegenüber anderen Immuntherapeutika hin (z. B. Jeong et al. 2016).

#### **E.1.3.5 Eculizumab**

Empfehlung E21 (starker Konsens): Eculizumab sollte bei Patienten mit AQP4-IgG-AK-positiver schubförmiger (d. h. ab dem zweiten Schub) NMOSD nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung unter Einbeziehung von Krankheitsaktivität und möglichen Therapiealternativen eingesetzt werden. Insbesondere vorbehandelte NMOSD-Patienten mit anhaltender Schubaktivität können mit Eculizumab behandelt werden.

- Es liegen publizierte Daten aus einer offenen Phase-II -Studie (Pittock et al. 2013) und einer Plazebo-kontrollierten randomisierten Phase-III -Studie (Pittock et al. 2018) vor, die beide positive Effekte auf den Erkrankungsverlauf bei Patienten mit hochaktiver, AQP4-IgG-AK-positiver NMOSD gezeigt haben.

- In der Phase-III -Studie wurde Eculizumab (2 : 1 Eculizumab versus Plazebo) verblindet bei AQP4-IgG-AK-positiven Patienten mit mind. zwei Schüben in den letzten zwölf Monaten oder drei Schüben in den letzten 24 Monaten (n = 143) mit oder ohne zusätzliche – vorbestehende – Immuntherapie gegeben. 24 % der eingeschlossenen Patienten erhielten keine zusätzliche Immuntherapie, die anderen Patienten hatten zusätzlich verschiedene immunsuppressive Therapien (v. a. Azathioprin, MMF +/- orale Steroide). 32 % der Patienten waren zuvor (letzte Behandlung mehr als drei Monate zurückliegend) mit Rituximab therapiert worden. Die verblindete Phase wurde fortgeführt, bis 23 Schübe aufgetreten waren (Time-to-event-Design), gefolgt von einer offenen Extensionsphase. In der verblindeten Phase führte die Behandlung mit Eculizumab zu einer hoch signifikanten Reduktion des Risikos, einen Schub zu erleiden: Nur drei von 96 Patienten der Eculizumab-Gruppe (3 %, alle mit immunsuppressiver Begleittherapie) entwickelten einen Schub gegenüber 20 von 47 (43 %) in der Plazebogruppe ( $p < 0,001$ ). Es trat kein Fall einer Meningokokkensepsis auf (eine Meningokokkenimpfung war obligat). Ein Patient, der Eculizumab zusammen mit Azathioprin erhielt, verstarb an einem pulmonalen Empyem.
- In der Phase-II -Studie traten nach Beenden der Therapie mit Eculizumab bei den Patienten wieder vermehrt Schübe auf (Pittock et al. 2013). Das Beenden einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie unter Eculizumab-Therapie bei der NMOSD ist bislang nicht untersucht, daher kann ein erneutes Auftreten von Krankheitsaktivität nach Reduktion oder Absetzen einer immunsuppressiven Co-Medikation nicht sicher ausgeschlossen werden.

#### E.1.3.6 Andere Therapien/therapierefraktäre NMOSD

- Bei weiteren Schüben unter den oben genannten Medikamenten trotz ausreichend langer Therapiedauer und Dosis oder bei Nebenwirkungen stehen weitere Therapieoptionen und auch Kombinationstherapien zur Verfügung. Diese jeweils individuelle Therapieentscheidung hängt u. a. ab vom AQP4-IgG-AK-Status, vom Alter des Patienten, von Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen.

##### 1.3.6.1 Tocilizumab

- Es gibt Fallserien und eine offene randomisierte Phase-II -Studie als Vergleichsstudie mit Azathioprin (TANGO-Studie) zum Einsatz des monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hochaktiven NMOSD (Araki et al. 2014; Ringelstein et al. 2015; Zhang et al. 2020). In der in China durchgeführten nicht verblindeten, aber randomisierten TANGO-Studie war die Mehrheit der Patienten (80 %) AQP4-IgG-AK positiv, und Patienten hatten unter Tocilizumab (14 %) signifikant weniger Schübe als unter Azathioprin (47 %). Dieser Effekt war bei Patienten mit zusätzlichen Autoimmunerkrankungen stärker als bei Patienten ohne zusätzliche Autoimmunerkrankungen (Zhang et al. 2020).

##### 1.3.6.2 Kombinationstherapien und intermittierende Apherese

Empfehlung E22 (Konsens): Bei anhaltenden Schüben (trotz ausreichend langer und ausreichend dosierter Vorbehandlung mit Rituximab oder Eculizumab) kann eine Kombinationstherapie oder die Therapie mit Tocilizumab erwogen werden. Bei weiteren Erkrankungsschüben kann eine intermittierende Apheresetherapie erfolgen.

- In Einzelfällen wurde über eine Stabilisierung der NMOSD durch eine intermittierende Apheresetherapie berichtet (Miyamoto et al. 2009).

### 1.3.6.3 Immunglobuline

Empfehlung E23 (Konsens): Bei vorliegender Kontraindikation (z.B. schwere Infektionen) für eine immunsuppressive Therapie und bei Kindern mit NMOSD können i. v. Immunglobuline (Ivlg) eingesetzt werden.

- In einzelnen Fallberichten wurde eine Schubratenreduktion durch hochdosierte intravenöse Immunglobuline (Ivlg) beschrieben (Okada et al. 2007; Viswanathan et al. 2015). Dabei wird in Anlehnung an andere neuroimmunologische Erkrankungen mit Immunglobulinen einmal monatlich in hohen Dosen (0,4–1g/kg KG/Monat i. v.) therapiert (Fazekas et al. 2008; Eftimov et al. 2013).

### 1.3.6.4 Mitoxantron, Methotrexat und Cyclophosphamid

Empfehlung E24 (Konsens): Aufgrund des Nebenwirkungsprofils (Kardiotoxizität, Leukämie) und der begrenzten Therapiedauer soll Mitoxantron nur als Reservemedikament bei der NMOSD zum Einsatz kommen.

- Für Mitoxantron konnten positive Effekte und eine Stabilisierung des Erkrankungsverlaufs bei Patienten mit NMOSD gezeigt werden (Kim et al. 2011; Cabre et al. 2013)

Empfehlung E25 (Konsens): Methotrexat kann bei Patienten mit Kontraindikationen/intolerablen Nebenwirkungen für/unter andere/n Immunsuppressiva und/oder bei Patienten mit rheumatologischen Begleiterkrankungen erwogen werden.

- In einigen Fallserien konnten positive Effekte von Methotrexat, meist in Kombination mit zusätzlich niedrig dosierten oralen Steroiden, auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Kitley et al. 2013; Ramanathan et al. 2014).
- Cyclophosphamid ist keine Therapiealternative in der Behandlung der NMOSD; einzelne Berichte zeigen eine nicht ausreichende Wirksamkeit (Bichuetti et al. 2012).

### **E.1.3.7 Ungeeignete Therapien bei NMOSD**

Empfehlung E26 (starker Konsens): Interferone, Glatirameroide, Natalizumab, Fingolimod, Dimethylfumarat und Alemtuzumab sollen für die Behandlung der NMOSD nicht eingesetzt werden

- Für Beta-Interferone, Glatirameroide, Natalizumab, Fingolimod, Dimethylfumarat und Alemtuzumab konnten ungünstige Effekte mit Auftreten von vermehrten und auch schweren Schüben oder eine nicht ausreichende Wirksamkeit auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Palace et al. 2010; Kleiter et al. 2012; Min et al. 2012; Azyenberg et al. 2016; Azzopardi et al. 2016; Kowarik et al. 2016; Papeix et al. 2017; Yamout et al. 2017).

### **E.1.3.8 Dauer der Immuntherapie bei NMOSD**

Empfehlung E27 (Konsens): Die Immuntherapie sollte insbesondere bei AQP4-IgG-AK-positiver NMOSD dauerhaft fortgeführt werden unter Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit.

- Insgesamt gibt es bis auf Einzelfallberichte keine Erfahrungen mit Absetzen von Dauertherapien bei NMOSD-Patienten nach jahrelanger Schubfreiheit (Weinfurter et al. 2015).

## Referenzen aus Leitlinien

### E.1 Neuomyelitis-Optica-Spektrumerkrankungen (NMOSD)

#### E.1.1 Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose

- Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T et al. Neuomyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 7:e640.
- Cortese R, Magnollay L, Tur C et al. Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD. *Neurology*, 2018. 90:e1183-e1190.
- Iyer A, Elson L, Appleton R et al. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity*, 2014. 47:154-161.
- Jarius S, Franciotta D, Paul F et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation*, 2010. 7:52
- Jarius S, Paul F, Weinschenker B G et al. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers*, 2020. 6:85.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*, 2012. 9:14.
- Kim H J, Paul F, Lana-Peixoto M A et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*, 2015. 84: 1165-73.
- Majed M, Fryer J P, McKeon A et al. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. 3(3): e231.
- Mealy M A, Kessler R A, Rimler Z et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5(4):e468.
- Palace J, Lin D Y, Zeng D et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain*, 2019. 142:1310-23.
- Pittock, S J, Lennon V A, de Seze J et al. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*, 2008. 65:78-83.
- Waters P J, McKeon A, Leite M I et al. Serologic diagnosis of NMO: A multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*, 2012. 78:665-71.
- Weinschenker B G, Wingerchuk D M, Vukusic S et al. (2006) Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*, 2006. 59:566-69.
- Wingerchuk D M, Banwell B, Bennett J L et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015. 85:177-89.
- Wingerchuk D M, Hogancamp W F, O'Brien P C et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, 1999. 53:1107-14.
- Wingerchuk D M, Weinschenker B G. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*, 2003. 60 848-53.

#### E.1.2 Schubtherapie

- Abboud H, Petrak A, Mealy M et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler*, 2016. 22:185-92.
- Batra A, Periyavan S. Role of low plasma volume treatment on clinical efficacy of plasmapheresis in neuromyelitis optica. *Asian J Transfus Sci*, 2017. 11:102-7.
- Bonnan M, Cabre P. Improvement to baseline after plasma exchange in spinal attacks associated with neuromyelitis optica. *Mult SclerJ ExpTransl Clin*, 2015. 1:2055217315622794.
- Bonnan M, Valentino R, Debeugny S et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. 89:346-51.
- Bonnan M, Valentino R, Olindo S et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2009. 15:487-92.
- Faissner S, Nikolayczik J, Chan A et al. Immunoabsorption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016. 9:281-6.
- Kim S H, Kim W, Huh S Y et al. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol*, 2013. 9:36-42.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*, 2016. 79:206-16.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: a retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5:e504.
- Lim Y M, Pyun S Y, Kang B H et al. Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*, 2013. 19:1216-8.
- Magana S M, Keegan B M, Weinschenker B G et al. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol*, 2011. 68:870-8.
- Merle H, Olindo S, Jeannin S et al. Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol*, 2012. 130:858-62.

Nakamura M, Nakazawa T, Doi H et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010. 248:1777-85.

Srisupa-Olan T, Siritho S, Kittisares K et al. Beneficial effect of plasma exchange in acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 20:115-21.

Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult.Scler*, 2016. 22:1337-48.

### E.1.3 Langzeittherapie

Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology*, 2014. 82:1302-6.

Ayzenberg I, Schöllhammer J, Hoepner R et al. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. *Neurol*, 2016. 263:575-82.

Azzopardi L, Cox A L, McCarthy C L et al. Alemtuzumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief case series. *J Neurol*, 2016. 263:25-9.

Barmettler S, Ong M S, Farmer J R et al. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*, 2018. 1(7):e184169.

Besada E, Koldingsnes W, Nossent J C. Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. 53:1818-24.

Bichuetti D B, Lobato de Oliveira E M, Oliveira D M et al. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol*, 2010. 67(9):1131-36.

Bichuetti D B, Lobato de Oliveira E M, Boulos F de C et al. Lack of response to pulse cyclophosphamide in neuromyelitis optica: evaluation of 7 patients. *Arch Neurol*, 2012. 69:938-39.

Bichuetti D B, Perin M M M, Souza N A et al. Treating neuromyelitis optica with azathioprine: 20-year clinical practice. *Mult Scler*. 2019 Jul;25(8):1150-61.

Cabre P, Mejdoubi M, Jeannin S et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: a 2-year prospective multicenter study. *J Neurol*, 2018. 265:917-25.

Cabre P, Olindo S, Marignier R et al. Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84:511-16

Carnero Contentti E, Daccach Marques V, Soto de Castillo I et al. Clinical features and prognosis of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders in a Latin American cohort. *J Neurol*, 2020. 267:1260-68.

Chen H, Qiu W, Zhang Q et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil and azathioprine as treatments for neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol*, 2017. 24(1):219-26.

Collongues N, Brassat D, Maillart E et al. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2016. 22:955-59.

Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti C F et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2011. 77:659-66.

Collongues N, Marignier R, Jacob A et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler*, 2014. 20:1086-94.

Cree B A C, Bennett J L, Kim H J 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(10206):1352-63.

Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*, 2016. 73(11):1342-48.

Eftimov F, Winer J B, Vermeulen M et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. (12):CD001797.

Elsone L, Kitley J, Luppe S et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler*, 2014. 20:1533-40.

Espiritu A I, Pasco P M D. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 33:22-32.

Fazekas F, Lublin F D, Li D et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology*, 2008. 71(4):265-71.

Huang Q, Wang J, Zhou Y et al. Low-dose mycophenolate mofetil for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: a prospective multicenter study in south china. *Front Immunol*, 2018. 9:2066.

Huh S Y, Kim S H, Hyun J W et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2014. 71:1372-78.

Jacob A, Matiello M, Weinshenker B G et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*, 2009. 66:1128-33.

- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*, 2012. 9:14.
- Jeong I H, Park B, Kim S H et al. Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Mult Scler*, 2016. 22:329-39.
- Kim S H, Huh S Y, Lee S J et al. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2013. 70:1110-17.
- Kim S H, Kim W, Park M S et al. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol*, 2011. 68:473-79.
- Kitley J, Elson L, George J et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84:918-21.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*, 2016. 79:206-16.
- Kleiter I, Hellwig K, Berthele A et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica *Arch Neurol*, 2012. 69:239-45.
- Kowarik M C, Hoshi M, Hemmer B et al. Failure of alemtuzumab as a rescue in a NMOSD patient treated with rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. 3:e208.
- Lotan I, Charlson R W, Ryerson L Z, Levy M, Kister I. Effectiveness of subcutaneous tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 39:101920.
- Luo D, Wei R, Tian X, Chen C et al. Efficacy and safety of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorders: A meta-analysis of real-world studies. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102484.
- Maillart E, Lippi A, Lubetzki C et al. Early relapse after RTX initiation in a patient with NMO/MS overlap syndrome: how long to conclude to a failure treatment? *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 20: 220-22.
- Mandler R N, Ahmed W, Dencoff J E. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology*, 1998. 51:1219-20.
- Marcinnò A, Marnetto F, Valentino P et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5:e498.
- Mealy M A, Wingerchuk D M, Palace J et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*, 2014. 71:324-30.
- Min J H, Kim B J, Lee K H. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2012. 18:113-15.
- Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial*, 2009. 13:505-8.
- Montcuquet A, Collongues N, Papeix C et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*, 2017. 23:1377-84.
- Nikoo Z, Badihan S, Shaygannejad V et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*, 2017. 264:2003-9.
- Okada K, Tsuji S, Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med*, 2007. 46:1671-72.
- Palace J, Leite M I, Nairne A et al. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol*, 2010. 67:1016-17.
- Papeix C, Vidal J S, de Seze J et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2017. 13:256-59.
- Pellkofer H L, Krumbholz M, Berthele A et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology*, 2011. 76:1310-5.
- Perumal J S, Kister I, Howard J et al. Disease exacerbation after rituximab induction in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015. 2:e61.
- Pittock S J, Berthele A, Fujihara K et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 2019. 381:614-25.
- Pittock S J, Lennon V A, McKeon A et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol*, 2013. 12:554-62.
- Plate A, Havla J, Kümpfel T. Late-onset neutropenia during long-term rituximab therapy in neuromyelitis optica. *Mult Scler Relat Disord*, 2014. 3:269-72.
- Ramanathan R S, Malhotra K, Scott T. Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate. *BMC Neurol*, 2014. 14:51.
- Rigal J, Pugnet G, Ciron J, Lépine Z, Biotti D. Off-label use of tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody-associated diseases: A case-series. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102483.
- Ringelstein M, Aizenberg I, Harmel J et al. Long-term therapy with interleukin 6 receptor blockade in highly active neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2015 Jul. 72:756-63.
- Sánchez-Carteyron A, Alarcia R, Ara J R et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after rituximab infusion in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2010. 74:1471-73.

- Seok J M, Cho H J, Ahn S W et al. Clinical characteristics of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study in Korea. *Mult Scler*, 2017. 23:1748-56.
- Stellmann J P, Krumbholz M, Friede T et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017. 88:639-47. T
- ahara M, Oeda T, Okada K 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.
- Traboulsee A, Greenberg B M, Bennett J L 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. 19:402-12.
- Viswanathan S, Wong A H, Quek A M et al. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*, 2015. 282:92-96.
- van Vollenhoven R F, Fleischmann R M, Furst D E et al. Longterm safety of rituximab: final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J Rheumatol*, 2015. 42:1761-66.
- Weinfurter K, Graves J, Ness et al. Prolonged remission in neuromyelitis optica following cessation of rituximab treatment. *J Child Neurol*, 2015. 30:1366-70.
- Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 2019. 381:2114-24.
- Yamout B I, Beaini S, Zeineddine M M et al. Catastrophic relapses following initiation of dimethyl fumarate in two patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2017. 23:1297-1300.
- Zhang C, Zhang M, Qiu W 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.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2021) am 09.12.2021

#	Suchfrage
1	[mh "neuromyelitis optica"]
2	(neuromyelitis NEXT optica):ti,ab,kw OR NMOSD*:ti,ab,kw
3	(devic OR devics):ti,ab,kw AND (syndrom* OR disease*):ti,ab,kw
4	(NMO AND spectrum disorder*):ti,ab,kw
5	[mh "aquaporin 4"]
6	((aquaporin NEXT (4 OR IV)) OR AQP4*):ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Dec 2016 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 09.12.2021

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	"neuromyelitis optica"[mh]
2	"neuromyelitis optica"[tiab] OR NMOSD*[tiab]
3	(devic[tiab] or devics[tiab]) and (syndrom*[tiab] or disease*[tiab] or neuromyelitis[tiab])
4	NMO[tiab] AND spectrum disorder*[tiab]
5	"aquaporin 4"[mh]
6	"aquaporin 4"[tiab] OR "aquaporin IV"[tiab] OR AQP4*[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR

#	Suchfrage
	((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
9	((8) AND ("2016/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 09.12.2021

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	"neuromyelitis optica"[mh]
2	"neuromyelitis optica"[tiab] OR NMOSD*[tiab]
3	(devic[tiab] or devics[tiab]) and (syndrom*[tiab] or disease*[tiab] or neuromyelitis[tiab])
4	NMO[tiab] AND spectrum disorder*[tiab]
5	"aquaporin 4"[mh]
6	"aquaporin 4"[tiab] OR "aquaporin IV"[tiab] OR AQP4*[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#	Suchfrage
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
9	((#8) AND ("2016/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MESH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 09.12.2021**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen; S2k-Living Guideline, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 030 - 050LG. Gültigkeit der Leitlinie verlängert am 05.04.2022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-050l\\_S2e\\_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte\\_Erkrankungen\\_2021-05\\_1-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1-verlaengert.pdf).
2. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen; S2k-Living Guideline, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 030 - 050LG. Gültigkeit der Leitlinie verlängert am 05.04.2022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-050m\\_S2e\\_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte\\_Erkrankungen\\_2021-05\\_1-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050m_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1-verlaengert.pdf).
3. **Kong F, Wang J, Zheng H, Cai H, Hua J, Li L.** Monoclonal antibody therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis of randomized control trials. *Front Pharmacol* 2021;12:652759.
4. **Xue T, Yang Y, Lu Q, Gao B, Chen Z, Wang Z.** Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: evidence from randomized controlled trials. *Mult Scler Relat Disord* 2020;43:102166.
5. **Xue T, Yu J, Chen S, Wang Z, Yang Y, Chen Z, et al.** Different targets of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis evidenced from randomized controlled trials. *Front Neurol* 2020;11:604445.

---

[A] **Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *BMC* 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

## Anhang

Abbildung 1: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2021 - Tabelle E1: Studien zur Immuntherapie der NMOSD [1]

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen	Patienten-Charakteristika	Endpunkt Schübe/Progression	Anmerkungen
Nikoo <sup>1</sup>	Phase II/III <ul style="list-style-type: none"> <li>12 Monate</li> </ul> (+)	<u>Rituximab vs. Azathioprin</u> 1:1-Randomisierung  68 NMOSD-Patienten <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Rituximab n = 33 (13 AQP4-IgG-AK-pos)</li> <li>✓ Azathioprin n = 35 (20 AQP4-IgG-AK-pos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AQP4-IgG-AK-positive und -negative NMOSD<sup>a</sup></li> <li>Alter 18 bis 50 Jahre</li> <li>EDSS ≤ 7,0</li> </ul>	primärer Endpunkt: Schubrate in beiden Gruppen nach 12 Monaten  <u>Schubratenreduktion</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Rituximab: 1,30 auf 0,21</li> <li>✓ Azathioprin: 1 auf 0,51</li> </ul> Gruppenvergleich p < 0,001  <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ sign. Reduktion des mittleren EDSS in beiden Gruppen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>monozentrische, offene, randomisierte Studie</li> <li>86 Patienten wurden eingeschlossen; nur 68 Patienten verblieben bis zum Ende in der Studie</li> </ul>
PREVENT <sup>2</sup>	Phase III <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Time-to-event-Design (Ziel: 24 Schübe)</li> <li>OLE nach Schub/Ende der Hauptstudie</li> </ul> (+++)	<u>Eculizumab-Monotherapie oder add-on<sup>b</sup></u> 2 : 1-Randomisierung  143 NMOSD Patienten <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Eculizumab n = 96</li> <li>✓ Plazebo n = 47</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AQP4-IgG-AK-positive NMOSD<sup>c</sup></li> <li>Alter ≥ 18 Jahre</li> <li>2 Schübe in letzten 12 Mo. oder 3 in letzten 24 Mo., davon 1 im letzten Jahr</li> <li>EDSS ≤ 7,0</li> </ul>	primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs  <u>Schubrisiko:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Eculizumab: 3/96 (3 %)</li> <li>✓ Plazebo: 20/47 (43 %)</li> </ul> HR 0,06, 95 % CI 0,02–0,20  <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>frühzeitig gestoppt nach 23 Schubereignissen</li> <li>24 % ohne zusätzliche immunsuppressive Therapie; 32 % ≥ 3 Monate zuvor mit Rituximab behandelt</li> <li>1 Todesfall bei einem Patienten mit Eculizumab (pulmonal bei Empyem)</li> </ul>

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen	Patienten-Charakteristika	Endpunkt Schübe/Progression	Anmerkungen
N-MOMentum <sup>3</sup>	Phase II/III <sup>d</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Time-to-event-Design (Ziel: 67 Schübe)</li> <li>OLE nach Schub/ Ende der Hauptstudie</li> </ul> <p>(+++)</p>	<u>Inebilizumab Monotherapie</u> 3:1-Randomisierung:  231 NMOSD-Patienten: ✓ Inebilizumab n = 174 (161 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Plazebo n = 56 (52 AQP4-IgG-AK-pos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>AQP4-IgG-AK-positive und -negative NMOSD<sup>e</sup></li> <li>Alter ≥18 Jahre</li> <li>1 Schub in letzten 12 Mo. oder 2 in letzten 24 Mo.</li> <li>EDSS ≤ 8.0</li> </ul>	<p>primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs</p> <p><u>Schubrisiko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Inebilizumab 21/174 (12 %)</li> <li>✓ Plazebo 22/56 (39 %)</li> <li>HR 0,272, 95 % CI 0,15–0,496</li> </ul> <p><u>Progression:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ sign. seltener EDSS-Verschlechterung unter Inebilizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>frühzeitig gestoppt nach 43 Schubereignissen</li> <li>fast alle Patienten hatten immunsuppr. Vortherapie</li> <li>2 Todesfälle in der offenen OLE (resp. Insuffizienz, unklare große Läsion zerebral)</li> </ul>
SakuraSky <sup>4</sup>	Phase III <sup>f</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Time-to-event-Design (Ziel 26 Schübe)</li> <li>OLE nach Schub/ Ende der Hauptstudie</li> </ul> <p>(+++)</p>	<u>Satralizumab add-on<sup>f</sup></u> 1:1-Randomisierung  83 NMOSD-Patienten: ✓ Satralizumab n = 41 (27 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Plazebo n = 42 (28 AQP4-IgG-AK-pos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>AQP4-IgG-AK-positive und (max. 30 %) -negative NMOSD<sup>e</sup></li> <li>Alter 12 bis 74 Jahre</li> <li>2 Schübe in letzten 24 Mo. einer davon im letzten Jahr</li> <li>EDSS ≤ 6,5</li> </ul>	<p>Primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs</p> <p><u>Schubrisiko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Satralizumab 8/41 (20 %)</li> <li>✓ Plazebo 18/42 (43 %)</li> <li>✓ HR 0,38, 95 % CI 0,16–0,88</li> </ul> <p><u>Progression:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schubrisiko war in der Subgruppe der AQP4-IgG-AK-negativen Patienten nicht sign. Reduziert (Gruppengröße allerdings zu klein für eine belastbare Aussage)</li> </ul>
SakuraStar <sup>5</sup>	Phase III <sup>h</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Time-to-event-Design (Ziel: 44 Schübe)</li> <li>OLE nach Schub / Ende der Hauptstudie</li> </ul> <p>(+++)</p>	<u>Satralizumab Monotherapie</u> 2:1-Randomisierung  95 NMOSD Patienten: ✓ Satralizumab n = 63 (41 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Plazebo 32 (23 AQP4-IgG-AK-pos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>AQP4-IgG-AK-positive und (max. 30%) -negative NMOSD<sup>i</sup></li> <li>Alter 18 bis 74 Jahre</li> <li>≥ 1 Schub in letzten 12 Mo.</li> <li>EDSS ≤ 6,5</li> </ul>	<p>Primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs</p> <p><u>Schubrisiko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Satralizumab 19/63 (30 %)</li> <li>✓ Plazebo 16/32 (50 %)</li> <li>HR 0,45, 95 % CI 0,23–0,89</li> </ul> <p><u>Progression:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schubrisiko war in der Subgruppe der AQP4-IgG-AK-negativen Patienten nicht sign. Reduziert (Gruppengröße allerdings zu klein für eine belastbare Aussage)</li> </ul>

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen	Patienten-Charakteristika	Endpunkt Schübe/Progression	Anmerkungen
RIN-1 <sup>6</sup>	Phase II/III <sup>l</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Time-to-event-Design in 72 Wochen (Ziel: 13 Schübe)</li> <li>OLE nach Schub/Ende der Hauptstudie</li> </ul> <p>(+++)</p>	<u>Rituximab Monotherapie<sup>l</sup></u> zusätzl. Ausschleichende orale Steroidtherapie (5-30 mg) 1:1-Randomisierung  38 NMOSD Patienten <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Rituximab n = 19</li> <li>✓ Plazebo n = 19</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AQP4-IgG-AK positive NMOSD<sup>k</sup></li> <li>ON oder Myelitis in der Vergangenheit</li> <li>Alter 16 bis 80 Jahre</li> <li>EDSS ≤ 7,0</li> </ul>	Primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs  <u>Schubrisiko:</u> ✓ Rituximab: 0/19 (0%) ✓ Plazebo 7/19 (37%) P = 0,0058  <u>Progression:</u> ✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS	<ul style="list-style-type: none"> <li>sehr kleine Studie, nur in Japan</li> <li>Schübe wurden nicht durch ein unabhängiges Komitee bestätigt</li> <li>es traten nur wenige Schübe in der Studie auf</li> </ul>
TANGO <sup>7</sup>	Phase II <ul style="list-style-type: none"> <li>Time-to-event-Design in 60 Wochen (Ziel: 30 Schübe)</li> </ul> <p>(+)</p>	<u>Tocilizumab vs. Azathioprin<sup>l</sup></u> 1:1 Randomisierung  118 NMOSD Patienten <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tocilizumab n = 59 (50 AQP4-IgG-AK-pos)</li> <li>✓ Azathioprin n = 59 (53 AQP4-IgG-AK-pos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AQP4-IgG-AK-positive und -negative NMOSD<sup>m</sup></li> <li>Alter ≥18 Jahre</li> <li>EDSS ≤ 7,5</li> </ul>	primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs  <u>Schubrisiko:</u> ✓ Tocilizumab 8/59 (14%) ✓ Azathioprin 28/59 (47%) HR 0,236, 95% CI 0,107-0,518  <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>sign. seltener bestätigte EDSS Progression unter Tocilizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>offene Behandlung, nicht verblindet</li> <li>in der Subgruppe der AQP4-IgG-AK-negativen Patienten keine sign. Effekte (Gruppengröße allerdings zu klein für eine belastbare Aussage)</li> <li>Patienten mit zusätzlichen Autoimmunerkrankungen profitierten noch deutlicher von Tocilizumab</li> </ul>

Qualität: (+) randomisiert-kontrolliert oder Kohortenstudie; (++) randomisiert-kontrolliert, Rater geblindet, (+++) randomisiert-kontrolliert, double dummy, volle Verblindung

Abkürzungen: (CI) Konfidenzintervall; (EDSS) Expanded Disability Status Scale; (HR) Hazard Ratio; (mind.) mindestens; (Mo.) Monat(e); (neg.) negativ; (OLE) Open-label Extension; (pos.) positiv; (sig.) signifikant; (vs) versus; (zusätzl.) zusätzlich.



Nikoo et al.:<sup>a</sup> Wingerchuk 2015 Kriterien

PREVENT:<sup>b</sup> Plazebokontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder bis 24 Patienten einen Schub haben, Studie wurde beendet, nachdem 23 Patienten einen Schub hatten mit offener Extension danach; in der Studie wurden Schübe durch ein unabhängiges Komitee bestätigt, dieses wurde während der laufenden Studie eingeführt, nachdem bereits 88 Patienten eingeschlossen waren; Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder andere +/- orale Steroide max 20 mg, Rituximab bis  $\geq 3$  Monate vor Studieneinschluss; <sup>c</sup>Wingerchuk 2006/2007 Kriterien

N-MOmentum:<sup>d</sup> Plazebokontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder bis zu einer Behandlungsdauer von 197 Tagen, die Studie wurde vorzeitig beendet aufgrund des klaren Behandlungsvorteils. <sup>e</sup>Wingerchuk 2006 (AQP4-IgG-AK-negative Patienten)/2007 Kriterien

SAkuraSky:<sup>f</sup> Plazebokontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder nach Ende der Hauptstudie (nach 26 protokolldefinierten Schüben); Azathioprin, Mycophenolat Mofetil +/- orale Steroide max. 15 mg, Rituximab bis  $\geq 6$  Monate vor Studieneinschluss. <sup>g</sup>Wingerchuk 2006 (AQP4-IgG-AK-negative Patienten)/2007 Kriterien

SAkuraStar:<sup>h</sup> Plazebokontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder nach Ende der Hauptstudie (nach 44 protokolldefinierten Schüben, während der Studie modifiziert: Ende 1,5 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten); die Studie wurde nach 1,5 Jahren beendet und ging in eine offene Extension über; Rituximab bis  $\geq 6$  Monate vor Studieneinschluss. <sup>i</sup>Wingerchuk 2006 (AQP4-IgG-AK-negative Patienten)/2007 Kriterien

RIN-1:<sup>j</sup> Plazebokontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder nach Ende der Hauptstudie (nach 13 Schüben); Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich für 4 Wochen, danach 2 x 1 g alle 6 Monate; orale Steroide bis 30 mg erlaubt, Stratifizierung nach Dosis in 3 Gruppen, fixe Dosierung der Steroide in den ersten 8 Wochen, dann langsame Reduktion; <sup>k</sup>einschließlich AQP4-IgG-AK-negative Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt positiv auf AQP4-IgG-AK waren

TANGO:<sup>l</sup> während Eindosierung 3–6 Monate begleitende Immunsuppression erlaubt; <sup>m</sup>Wingerchuk 2015 Kriterien

#### Referenzen:

1. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*, 2017. 264:2003–9.
2. Pittock S J, Berthele A, Fujihara K et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 2019. 381:614-25.
3. Cree B A C, Bennett J L, Kim H J et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised Plazebokontrolliert phase 2/3 trial. *Lancet*, 2020. 394(10206):1352-63.
4. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder *N Engl J Med*, 2019. 381:2114-24.
5. Traboulsee A, Greenberg B M, Bennett J L et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, Plazebokontrolliert phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:402-12.
6. Tahara M, Oeda T, Okada K et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, Plazebokontrolliert trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:298-306.
7. Zhang C, Zhang M, Qiu W 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.



**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-056**

**Kontaktdaten**

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 04.04.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.

**Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Der Behandlungsstandard wird in der AWMF-Leitlinie 030-050 – „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen – Living Guideline“ dargelegt (1). Es werden folgende Empfehlungen gegeben:

Als **Ersttherapie** eines NMOSD-Schubs soll eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie (1000 mg Methylprednisolon/Tag über fünf Tage) erfolgen. Der hochdosierten Glukokortikoidtherapie sollte sich eine orale Ausschleichphase anschließen. Bei gutem Ansprechen auf eine Apheresetherapie bei **früheren** Erkrankungsschüben soll die Plasmapherese/Immunadsorption als **Ersttherapie eines Erkrankungsschubs** erfolgen. Auch bei einer Myelitis als Manifestation der NMOSD kann eine Plasmapherese/Immunadsorption als Ersttherapie des Schubs erwogen werden.

Bei nicht ausreichender Besserung der neurologischen Symptomatik soll sich der zweite Behandlungszyklus (Apheresetherapie) ohne Therapiepause an den ersten Behandlungszyklus anschließen. Die Hinzunahme einer Apheresetherapie unter noch laufender Glukokortikoidtherapie sollte bei klinischer Verschlechterung erwogen werden.

Für die **NMOSD-Langzeittherapie** stehen Azathioprin (AZA), Mycophenolatmofetil (MMF) und Rituximab zur Verfügung. Da die NMOSD in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einhergeht, soll eine Immuntherapie bei sicherer Diagnose einer NMOSD bereits nach dem ersten Schub begonnen werden. Laut Leitlinie 030-050 ergibt sich folgender Konsens (1):

„Da für Rituximab als unmittelbar B-Zell-depletierenden Antikörper ein rascher Wirkungseintritt anzunehmen ist und in mehreren Fallserien für Rituximab eine deutliche Schubratenreduktion beschrieben wurde, soll Rituximab bei Patienten mit Diagnose einer NMOSD und schwerem erstem Schub (deutliche Beeinträchtigung oder inkomplette Remission trotz Schubtherapie) und bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch als **Therapie der ersten Wahl** eingesetzt werden.“

Weitere biosimilare Substanzen sind Eculizumab und Tocilizumab. Für beide Präparate äußerten die Leitlinienautoren im Konsens positive Bewertungen; sie stellen aber nicht die Therapie der ersten Wahl dar (siehe unten).

<b>Kontaktdaten</b> Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 04.04.2022
Indikation gemäß Beratungsantrag „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
Als <b>Behandlungsstandard</b> gilt heute übereinstimmend <b>Rituximab</b> . Dafür gibt es folgende Argumente:  <ol style="list-style-type: none"><li>1. Die Depletierung der zirkulierenden CD20-positiven Zellen erwies sich sowohl theoretisch als auch als empirisch als wirksames Instrument gegen die schubförmige Krankheitsaktivierung. Pathogenetisch ist die NMOSD (im Gegensatz zur MS) eine systemische Erkrankung. Der Effekt von Rituximab ist systemisch.</li><li>2. Selbst wenn es auch bis jetzt keine randomisierte Doppelblindstudie gibt, belegen Sammelkasuistiken sowie die Erfahrungen in Fachkliniken und -abteilungen die Effektivität in der Verhinderung weiterer Schübe.</li><li>3. Das Internationale Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis Criteria benannte fünf Kernsyndrome von NMOSD; Rituximab wird (neben anderen Biosimilars) ausdrücklich empfohlen (2).</li><li>4. Rituximab ist seit 1997 in klinischer Anwendung (in der Onkologie). Risiken und Nebenwirkungen sind gut bekannt – zudem sind im Vergleich zu den klassischen Immunsuppressiva (MMF und AZA) wie auch zu den anderen Biosimilars die Nebenwirkungen geringer.</li><li>5. Die Therapie verursacht keine unangemessenen Kosten.</li><li>6. Die Behandlung soll bereits nach der ersten Manifestation der NMOSD einsetzen, um möglichst einen weiteren Schub zu verhindern. Bei NMOSD ist im Gegensatz zur Multiplen Sklerose die Remissionstendenz nach einem Schub gering. Unbehandelt kommt es bei mehreren Schüben zu einer schnellen Zunahme der Behinderung, z. B. Erblindung oder ausgeprägte Querschnittssymptomatik.</li><li>7. Die Therapiedurchführung mit Laborkontrollen ist relativ einfach.</li></ol> <b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b>  Wichtig ist die Klärung, ob die Kriterien der NMOSD vorliegen. Sie sind in den Leitlinien 030-050 gut dargestellt (1).  Die Bestimmung der IgG-Autoantikörper gegen den Astrozyten-Kanal „Aquaporin“ (AQP4-IgG-AK) ist wichtig. Allerdings wird bei AQP4-IgG-AK-negativen Patienten die <i>gleiche</i> Therapiestrategie verfolgt wie bei AQP4-IgG-AK-positiven.  Sollte dennoch ein weiterer Schub auftreten, so kann bei AQP4-IgG-positiven Patienten auf Eculizumab, Tocilizumab oder eine Kombinationstherapie umgestellt werden. Bei AQP4-IgG-AK-negativen Patienten werden Tocilizumab, MMF oder AZA, ggf. auch eine Kombinationstherapie empfohlen. Die jeweiligen Entscheidungen werden individuell festgelegt, sie sind aber nicht grundsätzlich verschieden.

<b>Kontaktdaten</b> Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> ); Stand: 04.04.2022
Indikation gemäß Beratungsantrag „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
<b>Literatur</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Hemmer B et al.; Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen: <a href="https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-050LG.html">https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-050LG.html</a> (letzter Zugriff: 31. März 2022). S2k-Leitlinie, AWMF-Register-Nummer: 030/050; Stand: September 2021 (in Überarbeitung), gültig bis 17. Februar 2022.</li><li>2. Wallach AJ, Tremblay M, Kister I: Advances in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. <i>Neurol Clin</i> 2021; 39: 35-49.</li></ol>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-056**

**Kontaktdaten**

*Deutsche Gesellschaft für Neurologie*

Indikation gemäß Beratungsantrag

„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

*Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.*

*(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)*

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

*Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen*

*(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)*

Wir beantworten wie folgt:

*Inhaltlich nimmt die hier vorgelegte Beschreibung der Behandlungsstandards vollumfänglich die im Mai 2021 veröffentlichte S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ (AWMF-Registernummer: 030/050) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)) zur Grundlage; ergänzt um aktuelle Entwicklungen.*

1. Allgemeines und Hintergrund zur NMOSD

Unter den *Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen (NMOSD)* [1] versteht man eine autoimmun entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die unterschiedliche neuroanatomische Areale betrifft, aber auch Überschneidungen mit anderen (neurologischen) Autoimmunerkrankungen bietet. So tritt die NMOSD häufig gemeinsam mit Kollagenosen wie dem Sjögren Syndrom oder dem Lupus erythematoses auf [2].

Von der Entzündung betroffen sind vor allem die Sehnerven (N. opticus), das Rückenmark (Myelon) und der Hirnstamm (hier vor allem die „Area postrema“). In der klassischen Form, der *Neuromyelitis optica (NMO)*, historische Bezeichnung: Devic-Syndrom), sind die Sehnerven und das Rückenmark gleichzeitig oder sequenziell

<b>Kontaktdaten</b>  <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag  „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
betreffen.  Die NMOSD ist eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der Multiplen Sklerose (MS), die ebenfalls durch entzündliche Läsionen im ZNS charakterisiert ist. Die NMOSD ist aber wesentlich seltener als die MS. Die Prävalenz der Erkrankung in Europa liegt bei 1-2/100.000, wobei die zur Verfügung stehenden Daten eine große Spannweite zeigen [3, 4]. Möglicherweise auch durch die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten bedingt, scheint die Prävalenz der Erkrankung in den letzten Jahrzehnten anzusteigen [4].  In Deutschland fehlen Daten zur Prävalenz und Inzidenz, es sind schätzungsweise 1.500 bis 2.500 Menschen erkrankt. Frauen sind sehr viel häufiger als Männer betroffen (ca. 9:1). Der Erkrankungsbeginn liegt zwischen dem 30. bis 40. Lebensjahr, Erstmanifestationen im Kindesalter und auch im sehr hohen Alter (über 60-80 Jahre) kommen jedoch vor. Mindestens 90% der Patienten haben einen schubförmigen Verlauf, dennoch sind auch monophasische Verläufe beschrieben, die möglicherweise aber nur sehr langen (jahrelangen) schubfreien Intervallen geschuldet sind. Progrediente Verläufe wie bei der MS werden nicht beobachtet [5]. Zu den Kosten der Behandlung der NMOSD (vor Einführung der neuen therapeutischen Antikörper) und der Lebensqualität Betroffener und Pfleger liegt eine aktuelle Studie aus Deutschland vor [6].  Die Entdeckung des spezifischen Autoantikörpers gegen Aquaporin-4 (Aquaporin-4-Antikörper, AQP4-Ak; synonym NMO-IgG-Ak) im Serum von NMO-Patienten und pathophysiologische Erkenntnisse zur NMOSD führten dazu, die NMO als eigenständige Erkrankung anzusehen und von der MS klar abzugrenzen [7, 8].  Aquaporin-4-Antikörper können bei ca. 80% der Patienten mit einer klinischen Verdachtsdiagnose einer NMOSD nachgewiesen werden. Der Aquaporin-4-Antikörper Status ist (daher) auch wesentlicher Bestandteil der aktuellen Diagnosekriterien [9], die zwischen einer Aquaporin-4-Ak positiven und Aquaporin-4-Ak negativen NMOSD unterscheiden. Gemäß diesen Kriterien [9] kann bei Nachweis von Aquaporin-4-Ak (mittels eines zellbasierten Testverfahrens) und zusätzlich einer typischen klinischen Manifestation frühzeitig – also auch schon nach dem ersten Schub - die Diagnose einer NMOSD gestellt werden. Bei fehlendem Nachweis von Aquaporin-4-Ak sind zusätzliche klinische Kriterien und Merkmale in der Magnetresonanztomographie (MRT) gefordert, um die Diagnose einer Antikörper-negativen NMOSD stellen zu können.  Die Schubfrequenz kann insbesondere bei der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD und im ersten Jahr hoch sein (Auftreten von Schubclustern), allerdings können zwischen einzelnen Schüben auch viele Jahre liegen [6, 10]. Die Schübe bilden sich oft unzureichend zurück und führen so zu einer Akkumulation von Behinderung mit deutlichen Beeinträchtigungen (u.a. Erblindung, Verlust der Gehfähigkeit, schwere Hirnstammsyndrome), Insbesondere wenn die Möglichkeiten der Therapieeskalation zur Behandlung eines Schubes nicht ausgeschöpft werden und/oder die Schubtherapie verzögert wird. Frühere Daten zeigen eine Mortalität bis zu 30%, Auswertungen von Daten aus dem

<b>Kontaktdaten</b>  <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag  „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
deutschen NEMOS Register <sup>1</sup> von 2010 ergaben eine Mortalität von 6% in Deutschland [5]. Daten aus Schweden und China legen nahe, dass die Mortalität unter immunsuppressiver Therapie niedriger ist [4, 11]. Daher ist – unabhängig von Antikörperstatus- und Titer - neben der intensiven Schubtherapie die Prävention neuer Schubereignisse das wesentliche Ziel der NMOSD Therapie.  <b>2. Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?</b>  Zusammenfassend ist der Behandlungsstandard der Aquaporin-4-Antikörper positiven Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen in Deutschland für die ... <b>a. Schubtherapie:</b> Schubtherapie mit Hochdosis-Methylprednisolon (IVMP) (in der Regel mit verlängertem oralen Ausschleichtschemata bis zu einem Zeitraum von 3 Monaten) und ggf. rasch eskalierend oder primär Plasmapherese (PLEX) oder Immunadsorption (IA). <u>Begründung Schubtherapie</u> Es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien für die Behandlung von Schüben bei der NMOSD. Die Schubtherapie der NMOSD lehnt sich grundsätzlich an die Therapieprinzipien der Schubtherapie der MS an. Zum Einsatz kommen die hochdosierte intravenöse Behandlung mit Glukokortikoiden und Aphereseverfahren (Plasmapherese/Immunadsorption). Es gibt gute Evidenz, dass die frühe Behandlung eines NMOSD-Schubs entscheidend für das Therapieansprechen ist; bereits wenige Tage Verzögerung vermindern das therapeutische Ansprechen. Dies wird durch Auswertungen aus dem NEMOS Register gut belegt [12, 13]. Es wird daher empfohlen, dass die Therapie eines NMOSD-Schubs so früh wie möglich nach Schubbeginn erfolgen soll.  Die Wirksamkeit einer hochdosierten intravenösen Steroidtherapie (an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 1.000 mg Methylprednisolon/Tag) konnte in mehreren Fallserien und Kohortenuntersuchungen gezeigt werden [14]. Der

---

<sup>1</sup> 2008 wurde von interessierten Experten in Deutschland die Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) gegründet und seither ein deutschlandweites Register aufgebaut, in welchem neben NMOSD-Patienten inzwischen auch Patienten mit einer so genannten MOGAD (MOG-IgG assoziierte Erkrankungen) erfasst werden (<https://nemos-net.de/>). An diesem Register nehmen deutschlandweit an über 50 Standorten Kliniken und Praxen teil. Es werden u.a. Daten zur Erstmanifestation, Diagnose, Verlauf, Begleiterkrankungen und Therapien erfasst. Im Rahmen dieses Registers werden derzeit wahrscheinlich ca. 30 % der Patienten mit NMOSD in Deutschland überblickt, und es sind bereits mehrfach Auswertungen zu Therapien bei NMOSD erfolgt. Ende 2021 waren über 800 Patienten im Register eingeschlossen.

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.</p>
<p>Zulassungsstatus von intravenös zu verabreichendem Methylprednisolon lässt eine <i>on label</i> Behandlung des NMOSD-Schubes zu. Es ist daher gängige Praxis und Leitlinienempfehlung, als Ersttherapie eines NMOSD-Schubs eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie (1.000 mg Methylprednisolon i.v. / Tag über 5 Tage) einzusetzen.</p> <p>Daten zum Nutzen einer oralen Ausschleichphase mit Steroiden liegen nicht vor. Zur Rezidivprophylaxe ist es jedoch gängige Praxis, eine orale Ausschleichphase anzuschließen.</p> <p>Der Einsatz einer Apheresetherapie als Ersttherapie ist insbesondere bei Patienten erfolgreich, die bereits bei früheren Erkrankungsschüben gut auf eine Plasmapherese / Immunadsorption angesprochen haben oder die eine Myelitis haben. Es ist daher gängige Praxis und Leitlinienempfehlung, bei gutem Ansprechen auf eine Apheresetherapie bei früheren Erkrankungsschüben und / oder einer Myelitis die Plasmapherese / Immunadsorption als Ersttherapie eines Erkrankungsschubs einzusetzen. Auch als Zweitlinientherapie bei nicht ausreichender Besserung oder weiterer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik wird in der Regel frühzeitig – teilweise bereits unter noch laufender Steroidtherapie - eine Apheresetherapie (Plasmapherese oder Immunadsorption, fünf bis sieben Zyklen) durchgeführt.</p> <p>Die Wirksamkeit der Aphereseverfahren in der Behandlung von NMOSD-Schüben wurde in retrospektiven Fallserien und einer größeren Kohortenstudie gezeigt [12, 13, 15-19]. Bisher konnte keine Überlegenheit für eines der beiden eingesetzten Aphereseverfahren gezeigt werden. Ein früher Beginn der Apheresetherapie ist mit einem besseren klinischen Ansprechen assoziiert; bereits wenige Tage Verzögerung in der Therapieeinleitung können das Therapieansprechen verringern [13]. Es wird daher bei nicht ausreichender Besserung der neurologischen Symptomatik der zweite Behandlungszyklus als Apheresetherapie ohne Therapiepause an den ersten Behandlungszyklus angeschlossen.</p> <p><b><u>b. Langzeittherapie</u></b></p> <p>Zur Verhinderung weiterer Schübe wird eine Immuntherapie in der Regel und vor allem bei der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD bereits nach dem ersten Schub initiiert und langfristig eingesetzt. Die bisher leitliniengerechte <i>first line</i>-Immuntherapie zur Schubprophylaxe ist aufgrund langfristiger Erfahrung eine Behandlung mit Rituximab oder - in Einzelfällen - auch mit Azathioprin (AZA) oder Mycophenolatmofetil (MMF). Es handelt sich dabei aber um <i>off label</i> Arzneimitteltherapien (<i>off-label use</i>; OLU).</p> <p>In der Regel werden diese Therapien als Monotherapien eingesetzt. Initial - in den ersten 3-6 Monaten - erfolgt eine überbrückende Therapie mit oralen Steroiden, um erneute Schübe in den ersten Monaten nach Diagnosestellung bzw. nach einem Erkrankungsschub zu verhindern, da eine gewisse Wirklatenz bei allen langfristigen Immuntherapien besteht. Die Therapie mit Rituximab kann in Einzelfällen auch längerfristig mit klassischen Immunsuppressiva (AZA, MMF oder auch Methotrexat) kombiniert werden; hierzu gibt es Erfahrungen vor allem aus der Rheumatologie.</p>

<b>Kontaktdaten</b>  <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag  „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
<p>Seit 2019 ist zudem Eculizumab (Soliris®) bei Erwachsenen mit Aquaporin-4-Antikörper positiver NMOSD ab dem zweiten Erkrankungsschub zugelassen und wird bisher (Stand 12/2021) vor allem bei hochaktivem Verlauf bzw. nach Therapieversagen auf eine Erstlinientherapie eingesetzt. Eculizumab kann als Monotherapie oder in Kombination mit klassischen Immunsuppressiva eingesetzt werden. Im Juni 2021 wurde außerdem Satralizumab (Enspryng®) zur Behandlung der Aquaporin-4-Antikörper positiven NMOSD ab dem ersten Schub bei Erwachsenen und Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Satralizumab kann als Monotherapie oder in Kombination mit klassischen Immunsuppressiva eingesetzt werden. Im November 2021 erhielt Inebilizumab eine Zulassungsempfehlung als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Aquaporin-4-Antikörper positiver NMOSD. Der Stellenwert der neuen therapeutischen Antikörper mit Bezug auf Behandlungsstandards und die Versorgungspraxis, insbesondere von Satralizumab und Inebilizumab, ist jedoch noch offen.</p> <p><u>Begründung Immuntherapie</u></p> <p>Die NMOSD geht in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einher. Auch Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn (late onset &gt; 50 Jahre und very late onset &gt; 75 Jahre) können einen schweren Verlauf haben und zeigen ebenfalls eine schlechtere Remission nach Schüben [12, 20]. Es ist daher üblich, die NMOSD in jedem Alter bereits nach dem ersten Schubereignis vorbeugend zu therapieren. Dies gilt insbesondere für Aquaporin-4-Ak positive Patienten. Da je nach Immuntherapie mit einer Wirklatenz von bis zu einigen Monaten zu rechnen ist, wird in der Anfangsphase der Schubprophylaxe häufig eine orale Steroidtherapie kombiniert.</p> <p>Bis 2019 gab es zur Behandlung der NMOSD keine zugelassenen Arzneimitteltherapien; alle eingesetzten Medikamente wurden <i>off-label</i> eingesetzt. Die Empfehlungen zur Behandlung der NMOSD basierten auf prospektiven und retrospektiven Fallserien, Expertenmeinung sowie Fallberichten, und schlossen in der Regel Aquaporin-4-Ak- positive und -negative Patienten ein.</p> <p>In den letzten 15 Jahren wurde neben AZA und MMF vor allem der monoklonale anti-CD20-Antikörper Rituximab angewendet. Auswertungen aus dem NEMOS Register von 2008 bis 2012/2013 belegen die Wirksamkeit von Rituximab [21] im deutschen Patientenklintel, wie es auch weitere Registerstudien aus der internationalen Literatur zeigen. Aufgrund der sehr guten Erfahrungen gilt Rituximab in Deutschland bisher als Therapiestandard der Erstlinientherapie bei der Aquaporin-4-Ak positiven NMSOSD. In aktuellen Auswertungen des NEMOS Netzwerkes (zuletzt im Sommer 2021) konnte Rituximab als das am häufigsten eingesetzte Therapeutikum bei (Aquaporin-4-Ak positiver) NMOSD identifiziert werden (Daten bisher unveröffentlicht). 2020 wurden erstmals für die Aquaporin-4-Ak positive NMOSD die deutlichen positiven Effekte einer Intervalltherapie mit Rituximab bezüglich des Auftretens von Schüben auch in einer plazebokontrollierten prospektiven Studie in Japan belegt [22]. Ggf. wird diese Studie zur Zulassung der Substanz für die NMOSD-Therapie in Japan führen.</p> <p>Zusätzlich gibt es Fallserien und eine offene randomisierte Phase II Studie (Vergleichsstudie mit AZA) [23] zum</p>

<b>Kontaktdaten</b>  <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag  „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
<p>Einsatz des gegen den Interleukin-6 Rezeptor gerichteten monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hoch-aktiven NMOSD, die positive Effekte mit einer Reduktion der Schubrate bei der NMOSD gezeigt haben: Daher wurde Tocilizumab in den letzten Jahren zunehmend in der Zweitlinientherapie bei der NMOSD eingesetzt [24, 25].</p> <p>Diese Therapien (Rituximab, AZA, MMF und Tocilizumab) sind jedoch alle <i>off-label</i>, und es liegen insbesondere im direkten Vergleich der Wirksamkeit zwischen den OLU-Substanzen Rituximab und Tocilizumab keine Daten aus randomisierten doppelblinden Studien vor.</p> <p>Unter Nutzung der erleichterten Studien- und Zulassungsbedingungen sogenannter <i>orphan drugs</i> wurden in den letzten Jahren nun mehrere neue Immuntherapien der NMOSD in plazebokontrollierten Phase III Studien evaluiert. In diesem Rahmen wurden 2019/2020 vier randomisierte kontrollierte doppelblinde prospektive international-multizentrische Studien publiziert, in denen die drei neuen Substanzen <i>Eculizumab</i> (ein Komplementinhibitor), <i>Inebilizumab</i> (MEDI-551; ein gegen CD-19 gerichteter B-Zell-depletierender Antikörper) und <i>Satralizumab</i> (SA 237; ein weiterentwickelter Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor) als Mono- oder Add-On Therapie zu einer bestehenden Immunsuppression gegen Plazebo verglichen worden sind [26, 27, 29, 30]. In allen Studien wurde der primäre Endpunkt erreicht (Zeit bis zum Auftreten eines ersten Schubs signifikant verlängert), und in Deutschland erhielt Soliris® (Eculizumab) im August 2019 eine Nachzulassung für die Therapie der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD mit schubförmigem Krankheitsverlauf ab dem zweiten Schub. Im Juni 2021 wurde Satralizumab zur Behandlung der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD ab dem 12. Lebensjahr zugelassen (Enspryng®). Schließlich erhielt auch Inebilizumab im November 2021 in gleiche Indikation eine Zulassungsempfehlung als Monotherapie für die Behandlung Erwachsener (mutmaßlich Uplizna®), ist aber noch nicht final zugelassen bzw. marktverfügbar (Stand: 04/2022). Zu allen 3 Studien liegen inzwischen auch Daten und Erfahrungen aus den offenen Verlängerungsstudien vor, die für alle 3 Medikamente eine anhaltende Wirksamkeit belegen. Dennoch sind die Langzeiterfahrungen begrenzt (auch hinsichtlich Anwendungsdaten im „real-world“ setting) und es gibt kaum Daten über einen Behandlungszeitraum von &gt; 5 Jahren - insbesondere auch im Kontext von Sicherheit und Nebenwirkungen. Und: Weiterhin ist kein Medikament für die Aquaporin-4-Ak <i>negative</i> NMOSD zugelassen.</p>
<p><b>Eculizumab</b> ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an das humane Komplementprotein C5 bindet und die Aktivierung des terminalen Komplements hemmt. Aus pathophysiologischen Überlegungen ist davon auszugehen, dass Eculizumab nicht auf begleitende andere Autoimmunerkrankungen wie z.B. Kollagenosen wirkt und keinen Einfluss auf die Bildung von Aquaporin-4-Ak hat, sodass sich diese im Verlauf unter Therapie nicht verändern.</p> <p>Eculizumab hat in einer offenen Pilot-Studie und einer multizentrischen plazebokontrollierten Phase III Studie eine hoch signifikante Reduktion der Schubrate bei Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD Patienten gezeigt. Zusätzliche immunsuppressive Ko-Medikationen waren in der Phase III Studie (Zulassungsstudie) erlaubt [27]. In der offenen Verlängerungsstudie zeigte sich</p>

<b>Kontaktdaten</b>  <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
<b>Indikation gemäß Beratungsantrag</b>  „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
eine anhaltende Wirksamkeit [28].  Eculizumab ist sowohl als Monotherapie als auch add-on zu einer bestehenden immunsuppressiven Therapie (z.B. AZA) zugelassen. Es wird als intravenöse Infusion verabreicht, beginnend mit einer vierwöchigen Induktionsphase (900 mg Eculizumab einmal wöchentlich), an die sich die Erhaltungsphase (1.200 mg Eculizumab in Woche 5 und dann alle 14 ± 2 Tage) anschließt. Basierend auf den Zulassungsstudien und der Expertenmeinung der deutschen Leitliniengruppe sollten Patienten mit Aquaporin-4-Ak positiver schubförmiger NMOSD mit Eculizumab nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung unter Einbeziehung von Krankheitsaktivität und möglicher Therapiealternativen behandelt werden. Insbesondere vorbehandelte NMOSD-Patienten mit anhaltender Schubaktivität kommen für eine Behandlung mit Eculizumab infrage. Damit wird Eculizumab als Zweitlinientherapie eingestuft. Anwendungsdaten nach Zulassung in Deutschland sind begrenzt und zeigen - unter Berücksichtigung, dass nicht alle Patienten in Registern erfasst werden - einen eher zurückhaltenden Einsatz (im NEMOS Register sind 2 Jahre nach Zulassung weniger als 30 Eculizumab-Therapien erfasst; Daten nicht veröffentlicht).
<b>Satralizumab</b> ist ein humanisierter monoklonaler Anti-Interleukin-6 (IL-6) Rezeptor-Antikörper. Vom bekannten anti-IL-6 Rezeptor Antikörper Tocilizumab unterscheidet sich Satralizumab im Metabolismus bzw. der Pharmakokinetik: Durch veränderte Eigenschaften im intrazellulären „Antikörper-Recycling“ hat Satralizumab eine verlängerte Halbwertszeit. Durch die IL-6 Rezeptorblockade werden die IL-6 vermittelten Entzündungskaskaden bei der NMOSD inhibiert und u.a. auch die Differenzierung von B-Zellen in Antikörper-produzierende Plasmablasten vermindert. Eine anti-IL6-Rezeptor Therapie wird auch erfolgreich bei anderen, vor allem rheumatologischen Erkrankungen eingesetzt und kann sich somit positiv auf mögliche begleitende Autoimmunerkrankungen bei der NMOSD auswirken.  Zwei Phase-III-Studie haben gezeigt, dass sich das Schubrisiko für NMOSD Patienten durch Satralizumab signifikant verringert. In einer Studie wurde Satralizumab dabei als Monotherapie eingesetzt und mit Placebo verglichen [29] und in einer weiteren in Kombination mit einer bestehenden immunsuppressiven Therapie verabreicht [30]. Diese Studien haben auch Aquaporin-4-Ak negative Patienten eingeschlossen, allerdings in so geringer Zahl, dass eine abschließende Beurteilung einer Wirksamkeit nicht möglich war. In der offenen Verlängerungsstudie zeigte sich bei Aquaporin-4-Ak positiven Patienten eine anhaltende Wirksamkeit [31].  Satralizumab ist die erste subkutane Behandlungsoption der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD. Nach einer Aufdosierungsphase (Woche 0, 2 und 4) wird es einmal alle 4 Wochen durch den behandelnden Arzt oder selbständig durch die Patienten verabreicht (jeweils 120 mg). Es kann als Monotherapie oder in Kombination mit einem Immunsuppressivum angewendet werden. Es ist das erste zugelassene Therapeutikum für jugendliche NMOSD-Patienten ab 12 Jahren in der EU. Die Zulassung lässt den Einsatz von Satralizumab (im Gegensatz zum Eculizumab) bereits nach Diagnosestellung nach dem ersten Erkrankungsschub bei Nachweis von Aquaporin-4-Ak zu. Anwendungsdaten nach Zulassung in Deutschland liegen bislang nicht vor.
<b>Inebilizumab</b> ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich wie Rituximab gegen B-Zellen richtet. Inebilizumab bindet an das Lymphozytenantigen CD19, das sich wie CD20 auf Zellen der B-Zell-Reihe findet, jedoch mit einer im Vergleich

<b>Kontaktdaten</b>  <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag  „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
<p>zu CD20 breiteren Expression. So kann Inebilizumab auch die CD20-negativen, aber CD19-positiven, Ak-sezernierenden Plasmablasten und Plasmazellen erreichen, die unter Therapie mit Rituximab persistieren.</p> <p>In der im Vergleich unter allen neuen Immuntherapeutika größten Phase III Studie zeigte Inebilizumab ebenfalls eine hoch signifikante Reduktion der Schubrate gegenüber Placebo [26]. Daten aus der offenen Verlängerungsstudie von 75 Patienten, die über 4 Jahre behandelt wurden, zeigen dabei anhaltende Effekte [32]</p> <p>Inebilizumab wird als Infusion verabreicht. Nach einer Induktion (300 mg an Tag 1 und Tag 15) wird eine Erhaltungsdosis von 300mg alle sechs Monate verabreicht. Zur Zulassung empfohlen ist die Behandlung Erwachsener mit Aquaporin-4-Ak positiver NMOSD als Monotherapie.</p>
<p>Direkte Vergleichsstudien zwischen Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab einerseits und der neuen Immuntherapeutika mit den bisherigen Standards (v.a. Rituximab) andererseits existieren nicht. Eine kürzlich erschienene <i>Network-Metanalyse</i> (unter Berücksichtigung der Daten aus den Zulassungsstudien und ohne Berücksichtigung von Rituximab) bescheinigt allerdings Eculizumab unter den neuen Therapeutika die höchste Wirksamkeit bzgl. der Schubratenreduktion [33]. Zudem liegen kaum Erfahrungen für Satralizumab oder Inebilizumab als Erstlinientherapie direkt nach Diagnosestellung vor, da nur ein kleiner Teil der Patienten in den Studien ohne Vortherapie war bzw. nach dem ersten Schub eingeschlossen wurde.</p> <p>Aus der Sicht einer Arzneimittelbewertung gab es für Eculizumab zum Zeitpunkt der Zulassung kein Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie (da alle bisher genutzten in der Indikation nicht zugelassen sind). Auch für Satralizumab gab es zum Zeitpunkt der Bewertung, streng genommen, keine zweckmäßige medikamentöse Vergleichstherapie, da Eculizumab erst für die NMOSD-Behandlung ab dem zweiten Schub zugelassen ist. Das Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Inebilizumab wäre daher, rein nach Zulassungsstatus, Satralizumab, und hier wären vor allem die Daten aus der Monotherapiestudie relevant.</p>
<p><b>3. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b></p> <p>Mit der Verfügbarkeit von Eculizumab als erster für die Schubprophylaxe der NMOSD zugelassener Substanz sind die bis zu diesem Zeitpunkt rein auf einem OLU basierenden Behandlungspfade und Gepflogenheiten wieder neu im Fluss [34]. Grundsätzlich festzuhalten ist jedoch weiterhin an zwei Prämissen der NMOSD-Intervalltherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Therapiebeginn</u>: Die schubprophylaktische Therapie sollte bereits nach dem ersten Schub begonnen werden, insbesondere bei Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD Patienten - ggf. sogar mit einer überlappend ausschleichenden oralen Steroidtherapie.</li><li>• <u>Dauer der Therapie</u>: Insgesamt gibt es bis auf Einzelfallberichte keine systematischen Erfahrungen mit dem Absetzen von Immuntherapien bei NMOSD Patienten nach jahrelanger Schubfreiheit. Eine rezente Fallserie aus</li></ul>

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.</p>
<p>Korea zeigt, dass die Gefahr eines Wiederauftretens von Krankheitsaktivität hoch ist [35]. Die Immuntherapie sollte daher insbesondere bei Aquaporin-4-Ak positiver NMOSD dauerhaft fortgeführt werden unter Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit.</p> <p>Bezüglich der Auswahl der angewendeten Medikamente und Therapiepfaden ist ein bis 2019/20 geltender Standard von der Situation zu unterscheiden, die sich durch die nun erfolgte Zulassung von Medikamenten ergibt. Daten und Studien zu Therapiesequenzen bzw. Wechseln bei NMOSD liegen nur begrenzt vor, und die Empfehlungen basieren im Wesentlichen auf Expertenmeinung.</p> <p>Der Behandlungsstandard bis 2019/20 ist in den DGN-Leitlinien [36] wie folgt festgehalten (siehe Abbildung): Rituximab ist bei der Behandlung der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD und der Aquaporin-4-Ak negativen NMOSD mit schweren Schüben das Medikament der ersten Wahl; insbesondere bei Ak-negativen Fällen kann ansonsten mit klassischen Immunsuppressiva wie AZA oder MMF behandelt werden. Bei anhaltender Schubaktivität unter bestehender Therapie oder Nebenwirkungen soll ein Therapiewechsel erfolgen. Bei Vortherapie mit AZA / MMF sollte eine Umstellung auf Rituximab oder Tocilizumab erfolgen, eine Therapie mit Eculizumab kann ebenso (bei Aquaporin-4-Ak positiven Patienten) bei hoher Schubfrequenz erfolgen. Bei Vortherapie mit Rituximab sollte bei anhaltender Krankheitsaktivität eine Umstellung auf Eculizumab (Aquaporin-4-Ak vorausgesetzt) oder Tocilizumab oder Kombinationstherapien erfolgen. Bei anhaltenden Schüben (unter Rituximab, Eculizumab, Tocilizumab) können Kombinationstherapien zum Einsatz kommen oder auch zusätzlich eine intermittierende Apheresetherapie erfolgen.</p> <p>Patienten mit NMOSD, die einen stabilen Erkrankungsverlauf und gute Verträglichkeit unter einer „Off-label“-Therapie aufweisen, sollten nicht umgestellt werden.</p> <p>Spätestens mit der Zulassung von Satralizumab, das ab dem ersten Schub der Erkrankung anwendbar ist, werden sich nun in den <u>Behandlungspfaden der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD</u> Änderungen ergeben müssen, da rein formal eine Behandlung im bisherigen OLU außerhalb von Selektivverträgen nur noch schwierig umzusetzen sein wird (Haftungs- und Regressrisiken). Aus rein medizinischer Sicht ist dabei weiter an der Empfehlung festzuhalten, einen Patienten, der mit einem OLU-Medikament stabil eingestellt ist, nicht aus rein formalen Gründen auf ein zugelassenes Medikament umzustellen, denn die Evidenz, dass die bisher im OLU angewendeten Medikamente ausreichend wirksam sein können, ist stark.</p>

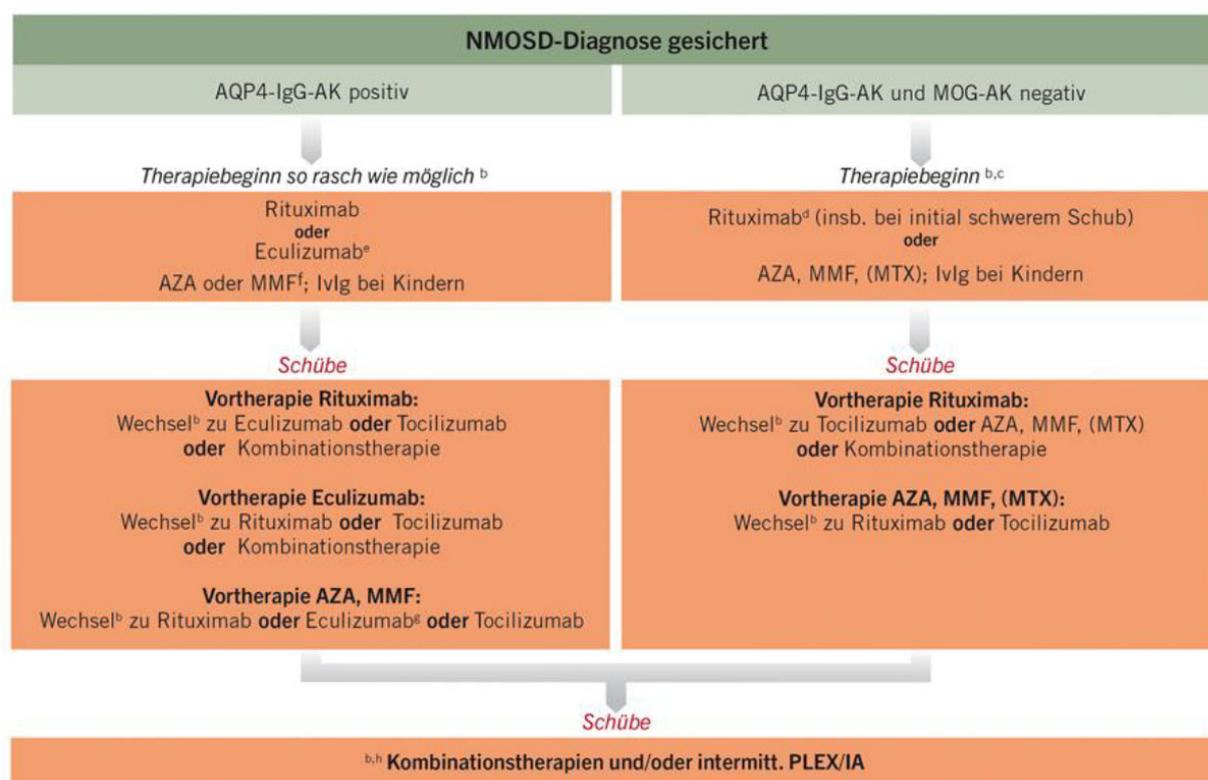
**Kontaktdaten**

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.

Abb. Schubprophylaktische Therapie der NMOSD 20219/20 gemäß DGN-Leitlinie ([36] Fußnoten siehe dort.)



Darüber hinaus wird hinsichtlich der neu zugelassenen Medikamente aus medizinischer Sicht ein eingleisiger Behandlungspfad der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD für die Zukunft wenig wahrscheinlich sein, weil bezüglich der Wirksamkeit (Schubreduktion) alle neuen Substanzen hoch wirksam sind, ein direkter head-to-head Vergleich aber fehlt. Die Therapiewahl wird sich medizinisch daher an den folgenden Kriterien orientieren:

Bei der **Wahl des Immuntherapeutikums** werden zukünftig folgende Faktoren in die Entscheidung einfließen:

1. Aktivität (Schubhäufigkeit, Schubschwere und Remissionsgrad nach Schubtherapie) der Erkrankung:

<b>Kontaktdaten</b>  <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
<b>Indikation gemäß Beratungsantrag</b>  „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ bei hoher Aktivität, schwerem Schub: Eculizumab (ab 2. Schub) /<sup>2</sup> Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab / Satralizumab / Tocilizumab</li><li>✓ schneller Wirkungseintritt notwendig: Eculizumab (ab 2. Schub; ggf. im Sinne einer Induktionstherapie mit Wechsel auf andere Immuntherapeutika nach Stabilisierung im Verlauf)</li></ul> <p>2. Versagen von Vortherapien:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ <i>Vortherapie AZA</i>: Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab / Satralizumab / Tocilizumab &gt; im Einzelfall auch MMF oder intravenöse Immunglobuline (Ivlg)</li><li>➤ <i>Vortherapie MMF</i>: Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab / Satralizumab / Tocilizumab &gt; im Einzelfall auch AZA oder intravenöse Immunglobuline (Ivlg)</li><li>➤ <i>Vortherapie Rituximab</i>: Eculizumab (ab 2. Schub) &gt; Satralizumab / Tocilizumab</li><li>➤ <i>Vortherapie Satralizumab / Tocilizumab</i>: Eculizumab (ab 2. Schub) &gt; Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab</li><li>➤ <i>Vortherapie Eculizumab</i>: Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab / Satralizumab / Tocilizumab</li></ul> <p>3. Langzeitdaten und -Erfahrung, Langzeitsicherheit über mehr als 10 Jahre: liegen vor allem für AZA, MMF und Rituximab vor.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ AZA, MMF: erhöhte Risiken für Tumorerkrankungen (insbesondere Haut) bei Langzeit-Behandlung</li><li>➤ Rituximab: bisher keine Signale für Tumorerkrankungen bei Behandlung über mehr als 10 Jahre, Risiko für Hypogammaglobulinämien (und Infekte?) erhöht.</li><li>➤ Tocilizumab: wenig Langzeitdaten bei NMOSD</li><li>➤ Satralizumab, Eculizumab: keine Langzeitdaten über mehr als 5 Jahre bei NMOSD</li><li>➤ Inebilizumab (bei Zulassung): Hypogammaglobulinämie (Infekte?), wenig Langzeitdaten bei NMOSD</li></ul> <p>4. Begleiterkrankungen berücksichtigen (Mitbehandlung oder auch Verschlechterung):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ z.B. Kollagenosen: B-Zell Therapie (Rituximab, Inebilizumab (bei Zulassung)) &gt; anti-IL6R Therapie (Tocilizumab, Satralizumab)</li><li>➤ z.B. Myasthenia gravis: Rituximab &gt; Eculizumab (ab 2. Schub)</li></ul> <p>5. Kinderwunsch / gebärfähige Frauen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Rituximab / AZA (zu beiden liegen Erfahrungen vor)</li></ul>

<sup>2</sup> Trennung mit „/“: alphabetische Reihenfolge ohne inhaltliche Wertung; Trennung mit „>“: Reihenfolge in abnehmender inhaltlicher Präferenz

<b>Kontaktdaten</b>  <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag  „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
6. Alter: <ul style="list-style-type: none"><li>➤ &lt; 12 Jahre: Ivlg / Rituximab / AZA (alle OLU)</li><li>➤ ≥ 12 Jahre bis 18 Jahre: Satralizumab</li></ul> 7. Psychosoziale und patientenindividuelle Faktoren, die die Therapieadhärenz beeinflussen könnten: <ul style="list-style-type: none"><li>✓ oral (Azathioprin) versus subkutan (Satralizumab) versus hoch- (Eculizumab, Tocilizumab) oder niederfrequent (Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab) intravenös</li></ul> Für die <u>Aquaporin-4-Antikörper negative</u> NMOSD wird der in der DGN-Leitlinie [34] beschriebene Behandlungsstandard im <i>Off-label Use</i> auch zukünftig aktuell bleiben.  <b>Literatur:</b> [1.] Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. Nat Rev Dis Primers. 2020 Oct 22;6(1):85. doi: 10.1038/s41572-020-0214-9. PMID: 33093467. [2.] Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Zéphir H, Moder K, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. Arch Neurol. 2008 Jan;65(1):78-83. doi: 10.1001/archneurol.2007.17. PMID: 18195142. [3.] Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, Jacob A, Kira JI, Leite MI, Marignier R, Miyamoto K, Palace J, Saiz A, Sepulveda M, Sveinsson O, Illes Z. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. Neurology. 2021 Jan 12;96(2):59-77. doi: 10.1212/WNL.00000000000011153. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33310876; PMCID: PMC7905781. [4.] Jonsson DI, Sveinsson O, Hakim R, Brundin L. Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013: A nationwide population-based study. Neurology. 2019 Jul 9;93(2):e181-e189. doi: 10.1212/WNL.0000000000007746. Epub 2019 Jun 6. Erratum in: Neurology. 2019 Oct 8;93(15):688. PMID: 31171648; PMCID: PMC6656652. [5.] Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, Kleiter I, Kleinschnitz C, Berthele A, Bretschneider J, Hellwig K, Hemmer B, Linker RA, Lauda F, Mayer CA, Tumani H, Melms A, Trebst C, Stangel M, Marziniak M, Hoffmann F, Schippling S, Faiss JH, Neuhaus O, Etrich B, Zentner C, Guthke K, Hofstadt-van Oy U, Reuss R, Pellkofer H, Ziemann U, Kern P, Wandinger KP, Bergh FT, Boettcher T, Langel S, Liebetrau M, Rommer PS, Niehaus S, Münch C, Winkelmann A, Zettl U UK, Metz I, Veauthier C, Sieb JP, Wilke C, Hartung HP, Aktas O, Paul F. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. J Neuroinflammation. 2012 Jan 19;9:14. doi: 10.1186/1742-2094-9-14. PMID: 22260418; PMCID: PMC3283476. [6.] Hümmert MW, Schöppe LM, Bellmann-Strobl J, et al. Costs and Health-Related Quality of Life in Patients With NMO Spectrum Disorders and MOG-Antibody-Associated Disease: CHANCENMO Study. Neurology. 2022;98(11):e1184-e1196. doi:10.1212/WNL.0000000000200052. [7.] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet. 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X. PMID: 15589308.

<b>Kontaktdaten</b>	
<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>	
Indikation gemäß Beratungsantrag	
„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.	
[8.]	Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. <i>J Exp Med.</i> 2005 Aug 15;202(4):473-7. doi: 10.1084/jem.20050304. Epub 2005 Aug 8. PMID: 16087714; PMCID: PMC2212860.
[9.]	Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinschenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. <i>Neurology.</i> 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26092914; PMCID: PMC4515040.
[10.]	Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T, Abe M, Ishii T, Aoki M. Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.</i> 2019 Nov 22;7(1):e640. doi: 10.1212/NXI.0000000000000640. PMID: 31757816; PMCID: PMC6935841.
[11.]	Du Q, Shi Z, Chen H, Zhang Y, Wang J, Qiu Y, Zhao Z, Zhang Q, Zhou H. Mortality of neuromyelitis optica spectrum disorders in a Chinese population. <i>Ann Clin Transl Neurol.</i> 2021 Jun 13. doi: 10.1002/acn3.51404. Epub ahead of print. PMID: 34120408.
[12.]	Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Krumbholz M, Kümpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Stellmann JP, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker R, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Winkelmann A, Marouf W, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C; Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. <i>Ann Neurol.</i> 2016 Feb;79(2):206-16. doi: 10.1002/ana.24554. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26537743.
[13.]	Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Kümpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Stellmann JP, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Krumbholz M, Zeltner L, Ziemann U, Linker R, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Zettl UK, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.</i> 2018 Sep 26;5(6):e504. doi: 10.1212/NXI.0000000000000504. PMID: 30345331; PMCID: PMC6192689.
[14.]	Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, Niino M, Nomura K, Tomioka R, Tanaka M, Kawachi I, Ohashi T, Kaida K, Matsui M, Nakatsuji Y, Ochi H, Fukaura H, Kanda T, Nagaishi A, Togo K, Mizusawa H, Murai H, Kira J. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. <i>Mult Scler.</i> 2016 Sep;22(10):1337-48. doi: 10.1177/1352458515617248. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26564994.
[15.]	Bonnan M, Valentino R, Olindo S, Mehdaoui H, Smadja D, Cabre P. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. <i>Mult Scler.</i> 2009 Apr;15(4):487-92. doi: 10.1177/1352458508100837. PMID: 19324982.
[16.]	Bonnan M, Cabre P. Improvement to baseline after plasma exchange in spinal attacks associated with neuromyelitis optica. <i>Mult Scler J Exp Transl Clin.</i> 2015 Dec 24;1:2055217315622794. doi: 10.1177/2055217315622794. PMID: 28607710; PMCID: PMC5408720.
[17.]	Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Fergé JL, Mehdaoui H, Cabre P. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2018 Apr;89(4):346-351. doi: 10.1136/jnnp-2017-316286. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29030418.

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.</p>
<p>[18.] Faissner S, Nikolayczik J, Chan A, Gold R, Yoon MS, Haghikia A. Immunoabsorption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. <i>Ther Adv Neurol Disord</i>. 2016 Jul;9(4):281-6. doi: 10.1177/1756285616646332. Epub 2016 May 15. PMID: 27366234; PMCID: PMC4916525.</p> <p>[19.] Srisupa-Olan T, Siritho S, Kittisares K, Jitprapaikulsan J, Sathukitchai C, Prayoonwivat N. Beneficial effect of plasma exchange in acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorders. <i>Mult Scler Relat Disord</i>. 2018 Feb;20:115-121. doi: 10.1016/j.msard.2018.01.010. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29414283.</p> <p>[20.] Krumbholz M, Hofstadt-van Oy U, Angstwurm K, Kleiter I, Jarius S, Paul F, Aktas O, Buchholz G, Kern P, Straube A, Kümpfel T. Very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder beyond the age of 75. <i>J Neurol</i>. 2015 May;262(5):1379-84. doi: 10.1007/s00415-015-7766-8. Epub 2015 May 10. PMID: 25957640; PMCID: PMC4441737.</p> <p>[21.] Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Kümpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Young KL, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker RA, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Zettl U, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C, Kleiter I; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>. 2017 Aug;88(8):639-647. doi: 10.1136/jnnp-2017-315603. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28572277; PMCID: PMC5537514.</p> <p>[22.] Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriya T, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, Nomura K, Shimizu Y, Mori M, Nakashima I, Misu T, Umemura A, Yamamoto K, Sawada H. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet Neurol</i>. 2020 Apr;19(4):298-306. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30066-1. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32199095.</p> <p>[23.] Zhang C, Zhang M, Qiu W, Ma H, Zhang X, Zhu Z, Yang CS, Jia D, Zhang TX, Yuan M, Feng Y, Yang L, Lu W, Yu C, Bennett JL, Shi FD; TANGO Study Investigators. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. <i>Lancet Neurol</i>. 2020 May;19(5):391-401. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30070-3. PMID: 32333897; PMCID: PMC7935423.</p> <p>[24.] Ringelstein M, Azyenberg I, Harmel J, Lauenstein AS, Lensch E, Stögbauer F, Hellwig K, Ellrichmann G, Stettner M, Chan A, Hartung HP, Kieseier B, Gold R, Aktas O, Kleiter I. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>JAMA Neurol</i>. 2015 Jul;72(7):756-63. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0533. PMID: 25985228.</p> <p>[25.] Ringelstein M, Azyenberg I, Lindenblatt G, Fischer K, Gahlen A, Novi G, Hayward-Könnecke H, Schippling S, Rommer PS, Kornek B, Zrzavy T, Biotti D, Ciron J, Audoin B, Berthele A, Giglhuber K, Zephir H, Kümpfel T, Berger R, Röther J, Häußler V, Stellmann JP, Whittam D, Jacob A, Kraemer M, Gueguen A, Deschamps R, Bayas A, Hümmert MW, Trebst C, Haarmann A, Jarius S, Wildemann B, Grothe M, Siebert N, Ruprecht K, Paul F, Collongues N, Marignier R, Levy M, Karenfort M, Deppe M, Albrecht P, Hellwig K, Gold R, Hartung HP, Meuth SG, Kleiter I, Aktas O; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Interleukin-6 Receptor Blockade in Treatment-Refractory MOG-IgG-Associated Disease and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i>. 2021 Nov 16;9(1):e1100. doi: 10.1212/NXI.0000000000001100. PMID: 34785575; PMCID: PMC8596357.</p> <p>[26.] Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbara D, Katz E; N-MOMentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. <i>Lancet</i>. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31495497.</p>

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.</p>
<p>[27.] Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Aug 15;381(7):614-625. doi: 10.1056/NEJMoa1900866. Epub 2019 May 3. PMID: 31050279.</p> <p>[28.] Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Levy M, Kim HJ, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Wang KC, Miller L, Shang S, Sabatella G, Yountz M, Pittock SJ; PREVENT Study Group. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. <i>Ann Neurol.</i> 2021 Jun;89(6):1088-1098. doi: 10.1002/ana.26049. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33586143; PMCID: PMC8248139.</p> <p>[29.] Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinshenker BG. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2020 May;19(5):402-412. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8. PMID: 32333898; PMCID: PMC7935419.</p> <p>[30.] Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, De Seze J. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Nov 28;381(22):2114-2124. doi: 10.1056/NEJMoa1901747. PMID: 31774956</p> <p>[31.] Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, Yamamura T, Fujihara K, Saiz A, von Büdingen HC, Stokmaier D, Klingelschmitt G, Bennett JL (2021) Long-term efficacy of satralizumab in aquaporin-4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): Results from the open-label extension periods of SAKuraSky and SAKuraStar. ECTRIMS Meeting 2021, P024</p> <p>[32.] Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, Cimbora D, She D, Drappa J, Katz E. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for <math>\geq 4</math> years in the N-MOMentum trial. <i>Mult Scler.</i> 2021 Oct 1:13524585211047223. doi: 10.1177/13524585211047223. Epub ahead of print. PMID: 34595983.</p> <p>[33.] Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, Royston M, Levy M, Fujihara K, Nakashima I, Tanvir I, Paul F, Pittock SJ. Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>Neurol Ther.</i> 2021 Nov 13. doi: 10.1007/s40120-021-00295-8. Epub ahead of print. PMID: 34773597.</p> <p>[34.] Held F, Klein AK, Berthele A. Drug Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Out with the Old, in with the New? <i>Immunotargets Ther.</i> 2021 Mar 19;10:87-101. doi: 10.2147/ITT.S287652. PMID: 33777853; PMCID: PMC7989551.</p> <p>[35.] Kim SH, Jang H, Park NY, et al. Discontinuation of Immunosuppressive Therapy in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder With Aquaporin-4 Antibodies [published correction appears in <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.</i> 2021 Apr 19;8(4):]. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.</i> 2021;8(2):e947. Published 2021 Feb 23. doi:10.1212/NXI.0000000000000947</p> <p>[36.] Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: <a href="http://www.dgn.org/leitlinien">www.dgn.org/leitlinien</a></p>