

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	<b>Nägemisnärvu neuromüeliidi spektri häire ravi ravulizumabiga, 100 mg</b>
<b>Taotluse number</b>	1632
<b>Kuupäev</b>	15.05.2024

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotleja soovib ravulizumabi kasutada nägemisnärvu neuromüeliidi spektri häirega (NMOSD) akvaporin-4 (AQP4) vastaste antikehade suhtes positiivsetele täiskasvanud patsientide raviks, RHK-10 kood: G36.0 - Nägemisnärvu neuromüeliit.

Näidustus on põhjendatud ja asjakohane Eesti oludes.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotleja esitanud põhjalikult ülevaate haiguse sümptomaatikast ja mõjust patsiendile.

Nägemisnärvu neuromüeliidi spektri häire (NMOSD, *neuromyelitis optica spectrum disorder*) on kesknärvisüsteemi kahjustav autoimmuunhaigus, mis põhiliselt kahjustab nägemisnärvu, seljaaju ja ajutüve. Enam kui 80% patsientidel on leitud AQP4-IgG autoantikehi. USAs tehtud populatsioonipõhises uuringus leiti haiguse levimus olevat 4,0 juhtu 100000 inimese kohta. Haigestumise mediaanvanus on 40 aastat, aga see võib avalduda igas vanuses. Seropositiivsete haigestunute hulgas on enam naisi (ca 90%). Kuni 3% juhtudest on tegemist perekondliku esinemisega. Kindlat etioloogilist mehhanismi haiguse tekkel ei ole leitud. Haigus ja selle ägenemised diagnoositakse uue kliinilise sümptomaatika ja objektiivse neuroloogilise leiu põhjal. Magnetresonantstomograafia abil uute kollete tuvastamine võib aidata ägenemist diagnoosida. Haigus kulgeb ägenemistena, mis tüüpiliselt kujunevad välja päevade jooksul, saavutavad siis platoo ning seejärel hakkab sümptomaatika tasapisi taanduma, sageli jäävad püsima mõõdukad kuni rasked funktsioonihäired. Enam kui 90% juhtudest on tegemist ägenemistega kulgeva haigusega. Ägenemised põhjustavad patsiendi seisundi astmelise halvenemise. 5 aastat peale haiguse algust vajavad AQPA-IgG seropositiivsetest ravita jäänud patsientidest pea veerand kõndimisel abi, üle 40% patsientidest on vähemalt ühest silmast nägemise kaotanud ning suremus on pea 10%.

(1)

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotleja toetub oma taotluses avatud välise kontrollrühmaga 3. faasi kliinilisele uuringule CHAMPION-NMOSD (2). Võrdlusena kasutati platseebo grupi andmeid PREVENT uuringust, milles hinnati ekulizumabi efektiivsuse NMOSD ravis. Ravulizumabi sai 58 patsienti, võrdlusgrupis oli 47 patsienti.

Esmase tulemusnäitaja, aeg esimese ägenemiseni, osas oli ravulizumab platseebost efektiivsem. Kõik ravulizumabi saanud patsiendid olid ägenemisteta jälgimisaja mediaani, 73,5 kuu, jooksul, platseebo grupis esines ägenemisi 20-l patsiendil. Ägenemiste risk vähenes ravulizumabiga 98,6% (HR=0,014; p<0,0001).

Teiseste tulemusnäitajatenä hinnati ägenemiste aastast määra (ARR), Hauseri liikumisvõime indeksi muutust (HAI, Hauser Ambulation Index), EQ-5D indeksi muutust, EQ-5D VAS muutust, EDSS muutust ja ohutust.

Statistiliselt oluline erinevus võrreldes platseeboga esines ARR ja HAI skoori muutuse osas.

ARR puhul võrreldi ravulizumabi ARR-i eelnevalt kindlaks määratud nullhüpoteesiga, ARR-ga 0,25 (valitud konservatiivselt - 1 ägenemine 4 patsiendi-aasta kohta).

HAI skoori kliiniliselt oluline halvenemine esines 2-1 patsiendil (3,4%) ravulizumabi ja 11-1 patsiendil (23,4%) platseebo grupis, OR halvenemiseks ravulizumabi vs platseebo grupis: 0,155 (p=0,0228). HAI skoori kliiniliselt olulise muutuse kriteerium sõltus uuringu alguses mõõdetud HAI väärtusest. Kui HAI skoor uuringu alguses oli 0, loeti kliiniliselt oluliseks muutuseks vähemalt 2-punktilist muutust. Kui HAI skoor uuringu alguses oli suurem kui 0, loeti kliiniliselt oluliseks muutuseks vähemalt 1-punktilist muutust.

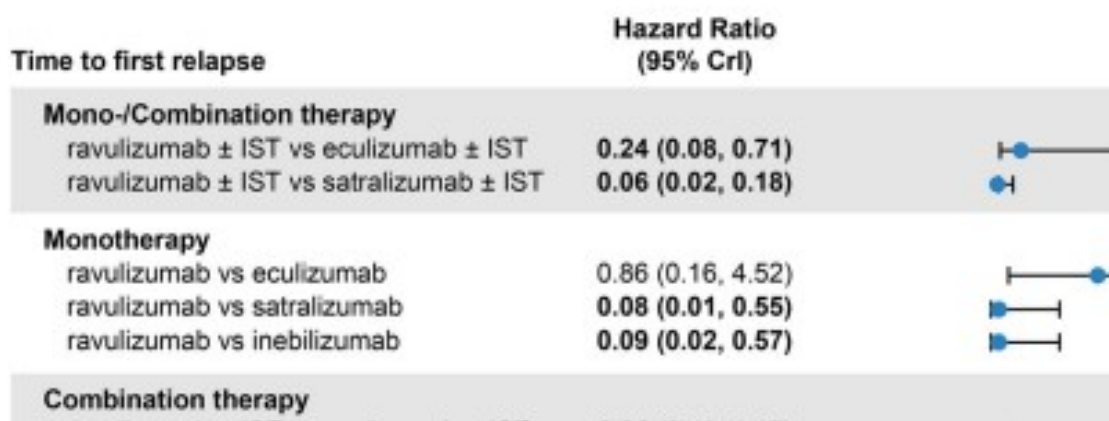
Uuringutes kasutatavad NMOSD tulemusnäitajad on enamasti välja töötatud *Sclerosis multiplexi* jaoks ning neid ei ole NMOSD jaoks valideeritud. Valideeritud instrumentide puudumisel soovitatakse kasutada EDSS ja FSS skoori, lisaks muudele ka HAI skoori ning on ära toodud, et EDSS ja EuroQol 5 elukvaliteedi dimensioonide (EQ-5D) osas on tugev omavaheline seos, mistõttu ka viimane võiks sobida NMOSD patsientide hindamiseks. (3)

EDSS skoori 1,0-4,5 puhul suudab patsient abita kõndida; skoori 5,0-9,5 puhul vajavad nad kõndimisel abi.

HAI 0-3 skoori puhul suudab patsient iseseisvalt kõndida; 4.-5. puhul vajab kõndimisel abivahendit; 6.-7. võib vajada vähemal või rohkemal määral ratastooli abi; 8.-9. puhul suudab liikuda vaid ratastooli abil.

Ehkki kõikide funktsionaalse seisundi mõõdikute osas ravulizumabi paremust võrreldes platseeboga antud uuringu käigus ei tuvastatud, on ägenemiste riski vähendamine väga oluline tulemusnäitaja, mis vähendab patsiendi haiguskoormust.

2024. aastal avaldatud võrgustiku meta-analüüsis (6) püüti hinnata ravulizumabi efektiivsust võrreldes teiste NMOSD raviks näidustatud monoklonaalsete antikehadega (ekulizumab, satralizumab ja inebilizumab) efektiivsust NMOSD ravis. Analüüsi kaasati järgmised uuringud: CHAMPION-NMOSD, PREVENT, N-MOMentum, SakuraSky, and SakuraStar. Antud analüüsis leiti, et nii näitaja ARR kui „aeg ägenemiseni“ osas võib ravulizumab (ja C5 komplemendi inhibiitorid üldiselt) olla kõige efektiivsemad nii monoravimina kui kombinatsioonis teiste immuunosuppressantidega.



Uuringu autorid on majanduslikult seotud ravulizumabi ja ekulizumabi tootja, Alexioniga.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotleja on välja toonud ravulizumabi kasutamisel esinevad kõrvaltoimed nende esinemise sageduse kaupa, loetelu on asjakohane.

Samuti on taotleja käsitlenud olulise kõrvaltoime, meningokokkinfektsiooni, riski vähendamise meetodina vajadust vaksineerida patsiendid meningokoki nakkuse vastu vähemalt 2 nädalat enne ravulizumabiga ravi alustamist. Juhul kui ravulizumabiga on ravi vaja alustada varem kui 2 nädalat peale vaksineerimist, vajavad patsiendid lisaks profülaktilist antibakteriaalset ravi. CHAMPION-NMOSD uuringus tekkis kahel patsiendil meningokokkinfektsioon hoolimata vaksineerimisest. Üks patsientidest sai ravi ainult ravulizumabiga, teine sai samaaegselt ravi mükofenoolhapet ja prednisolooniga ning oli 13 kuud tagasi saanud ravi rituksimabiga ja tema CD19 B rakkude arv oli endiselt normiväärtusest väiksem. Mõlemad patsiendid said antibakteriaalset ravi ja tervenesis infektsioonist. (2) Seega ei vähenda vaksineerimine täielikult meningokokkinfektsiooni tekke riski.

#### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Pole asjakohane esitada, kuna on olemas andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliinilise uuringu põhjal.

#### 6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotleja toob alternatiivina välja immunosupressiivsed soodusravimid: metüülprednisoloon, mükofenoolhape, asatiopriin ja tervishoiuteenused: 276R rituksimab, 385R – metüülprednisoloon ja 7760 – terapeutiline plasmavahetus.

7760 – terapeutiline plasmavahetus ja 385R – metüülprednisoloon ei ole alternatiividena asjakohased, kuna nende puhul on tegemist ägeda hoo raviga, mida vajavad patsiendid ravulizumabi kasutamisest sõltumatult.

Ravulizumabi kasutamine asendaks praegu kättesaadavat NMOSD ravi arvestades rituksimabi, mükofenoolhappe, asatiopriini ja suukaudse madalas annuses pikaajalise metüülprednisolooni kasutamist.

Teatud olukordades võib osutada vajalikuks ravulizumabi kombineerimine teiste immunosupressantidega.

## 7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotleja välja toodud juhised:

- EFNS (European Federation of Neurological Societies) 2010. aasta Best practice recommendations,
- NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group) 2014. aasta Consensus statement ja
- „Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations“ 2012. aasta Consensus statement

ei ole käesoleva teenuse sobivuse hindamisel kasutatavad, kuna on välja antud enne uute monoklonaalsete antikehadega tehtud uuringute tulemuste avaldamist ega kajasta seega kõige uuemat infot.

2023. avaldatud Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) annab praktilisi soovitusi NMOSD ägenemiste akuutseks ja pikaajaliseks raviks. (3) Kuna antud juhises kajastuvad ka uuemate monoklonaalsete antikehadega tehtud uuringud, on juhise soovitude kasutamine kaasaegsete ravimeetodite valiku ja käesoleva teenuse hindamise kontekstis sobiv.

Hindaja kajastab järgnevalt NEMOS juhise põhjal antud soovitusi NMOSD raviks.

NMOSD akuutse ägenemise ravis kasutatakse kõrges doosis glükokortikoidi ja afereesi: metüülprodenisooloon 1000 mg/ööpäevas 3-5 päeva ning seejärel suukaudne metüülprednisooloon 1 mg/kg/ööp või 20-30 mg/ööp ning doosi langetatakse 2-3 nädala jooksul 10-15 mg-ni. Vajadusel kasutatakse madalas doosis suukaudset glükokortikoidi 3-6 kuu jooksul ägenemise kordumise ennetamiseks. Kui metüülprednisooloon pole esimeste päevade jooksul efektiivne, kasutatakse afereesi – plasma vahetust või immunoadsorptsiooni.

Teine oluline NMOSD ravi eesmärk on ägenemiste kordumise ennetamine. Uue ägenemise tekkeks suurim risk on aasta jooksul peale haiguse esmakordset avaldumist või ägenemist.

Ägenemiste ennetamiseks on võimalik kasutada erineva toimemehhanismiga monoklonaalseid antikehi:

B-rakkude vastu suunatud ravi:

Anti-CD20 – rituximab (*off-label*)

Anti-CD19 – inebilizumab

Tsütokiinide vastu suunatud ravi:

Anti-IL-6 – totsilizumab (*off-label*)

Anti-IL-6 – satralizumab

Komplemendi vastu suunatud ravi:

Anti-C5 – ekulizumab

Anti-C5 - ravulizumab

AQP4-IgG positiivse NMOSD pikaajaliseks raviks soovitatakse esimese valikuna kasutada ekulizumabi/ravulizumabi või rituksimabi või satralizumabi ja teise valikuna asatiopriini või mükofenoolhappe või totsilizumabi.

Kui ekulizumab/ravulizumab ravi foonil ägenemised jätkuvad, soovitatakse ravi vahetada inebilizumabi, rituksimabi või satralizumabi vastu.

Kui inebilizumab pole efektiivne, vahetada ravi ekulizumabi/ravulizumabi või satralizumabi vastu.

Kui rituksimab pole efektiivne, vahetada ravi ekulizumabi/ravulizumabi või satralizumabi vastu.

Kui satralizumab või totsilizumab pole efektiivne, vahetada ravi ekulizumabi/ravulizumabi või inebilizumabi või rituksimabi vastu.

Juhul kui monoklonaalsed antikehad ei ole efektiivsed, võib neid kombineerida asatiopriini, mükofenoolhappe või madalas doosis suukaudsete glükokortikoididega.

Konkreetses ravimi valikul soovitatakse arvestada haiguse raskust ja aktiivsust, ravimi mõju kaasuvatele haigustele, fertiilsusele, ravimi kasutamiseviisi, kõrvaltoimeid ja ohutusprofiili ning ravimi kättesaadavust patsiendi jaoks.

Patsientidel, kes on *off-label* raviga saavutanud stabiilse kontrolli haiguse üle ning kellel pole olulisi kõrvaltoimeid, ei pea ravi vahetama.

Immunosupressante nagu asatiopriin, mükofenoolhape ja suukaudsed glükokortikoidid võib kasutada, aga need on vähem efektiivsed kui bioloogilised ravimid.

Madalas doosis glükokortikoide pikaajaliselt ägenemiste kordumise ennetamiseks kasutada ei soovitata.

(3)

Kuna monoklonaalseid antikehi omavahel otsesest võrdlusuuringutes ei ole võrreldud, ei ole võimalik üheselt hinnata, milline neist efektiivsem on. Hiljutises võrgustiku meta-analüüsis on omavahel võrreldud ekulizumabi, inebilizumabi ja satralizumabi (4). Efektiivsuse hindamiseks hinnati aega esimese ägenemiseni. Antud analüüsis leiti, et ekulizumab või nimetatud kolmest ravimist olla efektiivsem, ent erinevate ravimite uuringutesse kaasatud patsientide populatsioonid olid mõnevõrra erinevad, nagu ka kaasamiskriteeriumid ja ägenemise definitsioonid. Antud uuring oli finantseeritud ekulizumabi tootja poolt.

2023. aastal avaldatud süstemaatilises ülevaates ja võrgustiku meta-analüüsis (5) võrreldi NMOSD raviks näidustatud (inebilizumab, satralizumab, ekulizumab) ja *off-label* (rituksimab, totsilizumab) ravimite efektiivsust NMOSD ravis. Ravimeid hinnati kahe grupina, näidustatud ja *off-label* ravimid ning eraldi eksikuid ravimeid omavahel ei võrreldud. Analüüsi kaasati 7 randomiseeritud kontrolluuringut (kokku 776 patsienti). NMOSD raviks näidustatud ravimid olid antud analüüsi põhjal ägenemiste riski vähendamises (hinnatav näitaja – aeg ägenemiseni) efektiivsemad *off-label* ravimitest (SUCRA vastavalt 85,6 ja 68,2).

## 8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotleja ei ole esitanud põhjalikke andmeid teenuse tegevuse kirjelduse kohta. Puudub ettevalmistavate tegevuste, kaasatud personali, teenuse osutamise koha ning ravimi manustamiseks kasutatavate lisatarvikute täpsem kirjeldus.

Kuna ravimit manustatakse päevastatsionaaris või statsionaaris, võib eeldada, et antud taotluse aluseks oleva teenuse „Nägemisnärvide neuromüeliidi spektri häire ravi ravulizumabiga, 100 mg“ hind kajastab ennekõike ravimi maksumust ning ravimi manustamiseks vajalike tarvikute kulu on arvestatud (päeva)statsionaarse ravi teenuse osutamise hinna sisse.

Kuluandmeid ei hinnatud, kuna need on esitatud eraldi.

#### **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Teenuse osutamine statsionaarse või päevastatsionaarse ravi käigus on õigustatud, ei ole põhjust kahelda taotluses nimetatud tervishoiuasutuste võimekuses antud teenuse osutamiseks. Ravi vajaduse ja sobivuse otsustamine ning läbi viimise jälgimine peaks olema neuroloogi pädevuses.

#### **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Taotleja esitatud andmete põhjal ei ole nimetatud teenust Eestis varem osutatud.

#### **11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Taotleja prognoosib, et antud teenust saavate patsientide arv võiks nelja aasta jooksul suureneda 5-lt patsiendilt 10-le. Arvestades haiguse väikest levimust ning et varem teiste ravimitega ravitud ja hästi kontrollitud haigusega patsiente ei pea uuele ravile üle viima, võib patsientide arvu prognoosi pidada realistlikuks.

Taotleja on 1 ravimiannusena arvestanud keskmiselt 3300 mg ja selle omakorda arvestanud 33-ks teenuseks (arvutuslikult on 1 teenus sel juhul 100 mg ravimi manustamine). Arvestades ravimi manustamise intervalli, võib nõustuda taotleja hinnanguga, et keskmiselt saab iga patsient aastas 6 ravimiannust. Patsiendile manustatava ravimi annus on 2400-3000 mg esimese (küllastusannuse) manustamisel ning edaspidi (säilitusannuse) manustamisel 3000-3600 mg sõltuvalt kehakaalust.

Teenuste osutamise arvu prognoosi võib pidada realistlikuks.

#### **12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle**

Taotleja on välja toonud, et patsiendid vajavad lisaks järgnevaid teenuseid: 3075 - Tervishoiuteenused päevaravis või 2065 – Sisehaigused.

Samad teenused on vajalikud ka võimaliku alternatiivse raviviisi, rituksimabi, manustamisel

Patsiendid vajavad 2 nädalat enne ravulizumabiga ravi alustamist vaksineerimist meningokokkinfektsioonide vastase vaktsiiniga. Lisaks võivad patsiendid meningokokkinfektsiooni vältimiseks vajada ka profülaktilist antibakteriaalset ravi.

Teenus (ravulizumabi manustamine) patsiendile iseenesest töövõimetusle ei põhjusta, ent kuna teenust osutatakse päevastatsionaari või statsionaarse ravi tingimustes, võib patsiendi jaoks töökohustuste täitmine ravi manustamise päeval olla raskendatud (sõltuvalt patsiendi elukohast, töö iseloomust jmt).

Samal viisil võib võimaliku alternatiivse raviviisi, rituksimabi, manustamine patsiendi töökohustuste täitmist raskendada.

Pikaajaliselt võib eeldada, et ravulizumab hoiab ägenemiste ennetamise kaudu ära NMOSD patsientide NMOSD-ga seotud töövõimetuse tekke või vähendab selle süvenemist.

### **13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Teenus on suunatud haiguse kergendamisele läbi ägenemiste ennetamise – selliselt on võimalik ära hoida seisundi halvenemine ja sellega seotud täiendavad kulud.

Kuivõrd kindlustatud isikutel võib esimesest ägenemisest või eelnevatest ägenemistest olla juba kujunenud funktsionaalse seisundi halvenemine, mis võib mõjutada ka nende töövõimet, et ole omaosaluse rakendamine ravi kättesaadavuse tagamise huvidest lähtuvalt mõistlik.

### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline, kui tervishoiuteenuse osutamise vajaduse otsuse teeb neuroloog/neuroloogilise haiguste diagnoosimises ja ravis pädev arst. Ravi on näidustatud AQP4 vastaste antikehadega NMOSD-ga patsientidele.

### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Ei ole teada, et patsiendi isikupära võiks ravi mõjutada.

### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Tervishoiuteenuse osutamise vajaduse otsuse teeb neuroloog/neuroloogilise haiguste diagnoosimises ja ravis pädev arst, patsiendil peab olema diagnoositud AQP4 vastaste antikehadega NMOSD.

### **17. Kokkuvõte**

Taotletakse teenuse, nägemisnärvide neuromüeliidi spektri häire ravi ravulizumabiga, 100 mg, hüvitamist näidustusel: nägemisnärvide neuromüeliidi spektri häirega akvaporiin-4 (AQP4) vastaste antikehade suhtes positiivsete täiskasvanud patsientide ravi.

Ravulizumab vähendas 3. faasi kliinilises uuringus platseeboga võrreldes NMOSD ägenemisi 98,6% (HR=0,014; p<0,0001).

Käesolevalt ei hüvitata Eestis teisi NMOSD pikaajaliseks raviks näidustatud ravimeid (inebilizumab, ekulizumab, satralizumab). Siiani on haiguse raviks kasutatud immunosupressante ja rituksimabi, mis ei ole NMOSD raviks näidustatud.

Hiljuti avaldatud NEMOS ravisoovituste põhjal soovitatakse NMOSD pikaajaliseks raviks esmavalikuna kasutada monoklonaalseid antikehi (ekulizumab/ravulizumab, inebilizumab, rituksimab või satralizumab). Puuduvad uuringud mis antud ravimeid omavahel otseselt võrdleksid. Seni läbi viidud uuringute põhjal ei ole ammendavaid tõendeid ühe nimetatud ravimi eelistamiseks teiste seast efektiivsuse ega ohutuse seisukohast. NEMOS soovib oma juhises ravimi valikul lähtuda ägenemise raskusest, taastumisest, ravimi efektiivsusest, toime alguse ajast, kaasuvatest haigustest, kõrvaltoimetest, patsiendi vanusest, pereplaneerimise vajadusest, ravisoostumusest, ravi kättesaadavusest. Kuna nimetatud monoklonaalsetel antikehadel on erinevast toimemehhanismist lähtuvalt erinev toime kestus ja toime algus, erinevad kõrvaltoimed ning ilmselt erinev toime individuaalse patsiendi haigusele, võib olla erinevatel patsientidel vajalik erinevate ravimite kasutamine.

Seega on oluline mitte ainult ühe monoklonaalse antikeha vaid erinevate monoklonaalsete antikehade kättesaadavuse tagamine. Ravulizumabiga ravi hüvitamine laiendaks patsientide ravivalikut ning võib parandada .

Teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks peaks ravi määrama ning seda jälgima neuroloog.

## 18. Kasutatud kirjandus

1. Wingerchuk et Lucchinetti. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* 2022;387:631-639. DOI: 10.1056/NEJMra1904655
2. Pittock et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann. Neurol.*, 2023;93:1053–1068, doi:10.1002/ana.26626.
3. Kümpfel 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. *Journal of Neurology*. 2024, 271:141–176.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-023-11910-z>
4. Wingerchuk 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) 11:123–135. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00295-8>
5. Aungsumart et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Front Neurol*. 2023 Apr 4;14:1166490. doi: 10.3389/fneur.2023.1166490. eCollection 2023.
6. Clardy et al. Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, *Neurol Ther*. 2024. <https://doi.org/10.1007/s40120-024-00597-7>