

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inebilizumab (UPLIZNA®)

Horizon Therapeutics GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.07.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Rolle der B-Zellen in der Pathogenese von NMOSD.....	7
Abbildung 2-2: B-Zell-Reifung und Antigen-Expression.....	8
Abbildung 2-3: B-Zell depletierende monoklonale Antikörper in der Neurologie.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti Arzneimittel Antikörper (Anti-drug antibody)
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Toxizität (Antibody-dependent cellular cytotoxicity)
ADCP	Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-dependent cellular phagocytosis)
AQP4	Aquaporin4
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BHS	Blut-Hirn-Schranke
CHO	Chinesische Hamster Zelllinie (Chinese hamster ovary)
Fc	Fucose
HLA	Humanes Leukozyten Antigen (Human leukocyte antigen)
IgG(1κ)	Immunglobulin (1 kappa)
IPND	International Panel on NMO Diagnosis
mAb	Monoklonaler Antikörper
MMP	Matrix Metallopeptidasen
MS	Multiple Sklerose
NEMOS	Neuromyelitis optica Studiengruppe
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (Neuromyelitis optica spectrum disorders)
PZN	Pharmazentralnummer
TCR	T-Zell Rezeptor (T-cell receptor)
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Inebilizumab
Handelsname:	UPLIZNA®
ATC-Code:	L04AA47

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17847166	EU/1/21/1602/001	Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Inebilizumab in 10 ml	3 Durchstechflaschen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Inebilizumab wird zur Behandlung von Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD, *Neuromyelitis optica spectrum disorders*) eingesetzt, die älter als 18 Jahre sind und die positiv für anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) sind [1]. Inebilizumab ist ein humanisierter, monoklonaler anti-CD19 Antikörper, der als therapeutischen Ansatz eine B-Zell-Depletion induziert, um die Produktion von AQP4-IgG zu reduzieren. Das Zelloberflächenantigen CD19 ist eine B-Zell spezifische Zielstruktur, die sowohl in frühen als auch in späten Entwicklungsstadien von B-Zellen exprimiert wird [2]. Eine Bindung von Inebilizumab an CD19 leitet eine umfassende, effiziente und langfristige Depletion von B-Zellen ein [3, 4]. NMOSD-typische neuronale Schädigungen können den Sehnerv, das Rückenmark sowie Teile des Gehirns wie den Hirnstamm mit der Area postrema, das Zwischenhirn oder die Hirnhemisphären betreffen [5, 6]. Die Nervenschädigungen sind teilweise irreversibel und akkumulieren im Laufe der Erkrankung [5, 7, 8] durch unregelmäßige, wiederkehrende Schübe, die zur Erblindung und Querschnittslähmung führen können und zum Teil lebensbedrohlich sind [5, 9]. In Deutschland sind von der Erkrankung etwa 700 Personen betroffen, davon überwiegend Frauen mit einem ersten Auftreten der Erkrankung zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr (siehe Modul 3).

Funktion der B-Zellen in der NMOSD-Pathogenese

B-Zellen nehmen eine zentrale Funktion in der humoralen Immunabwehr ein. Ihre Hauptfunktion besteht in der Produktion von Antikörpern. Bei Autoimmunerkrankungen wie NMOSD kommt es zu einer unkontrollierten Produktion von pathogenen Antikörpern, die körpereigene Gewebe und Organe angreifen. Bei NMOSD-Patienten produzieren ausdifferenzierte B-Zellen (Plasmablasten und Plasmazellen) pathogene Autoantikörper gegen das Wasserkanal-Protein Aquaporin 4 (AQP4) [10, 11]. AQP4 ist ein im zentralen Nervensystem (ZNS) ubiquitär vorhandenes Protein, das den bidirektionalen Flüssigkeitsaustausch an der Blut-Hirn-Schranke (BHS) reguliert und das vor allem in den Astrozyten lokalisiert ist. Die Bindung der AQP4-IgG induziert eine Schädigung und gegebenenfalls das Absterben von Astrozyten (Astrozytopathie) [7]. Neben der Antikörperproduktion (Abbildung 2-1A) sind B-Zellen an der Aktivierung von proinflammatorischen T-Helfer-17-Zellen beteiligt (Abbildung 2-1B) und produzieren

proinflammatorische Zytokine (Abbildung 2-1C). Diese stimulieren zusätzlich die Autoantikörper-Produktion, bewirken das Einwandern von Abwehrzellen ins ZNS, treiben Entzündungsprozesse voran und tragen dadurch zur Autoimmunreaktion bei [7, 12-15]. Der B-Zell-Aktivität sind zudem Prozesse wie die Komplementaktivierung nachgeschaltet, die im Verlauf der Erkrankung zur Einwanderung von weiteren Immunzellen ins ZNS und zu einer sekundären Demyelinisierung von Nervenzellen führen [7, 16, 17].

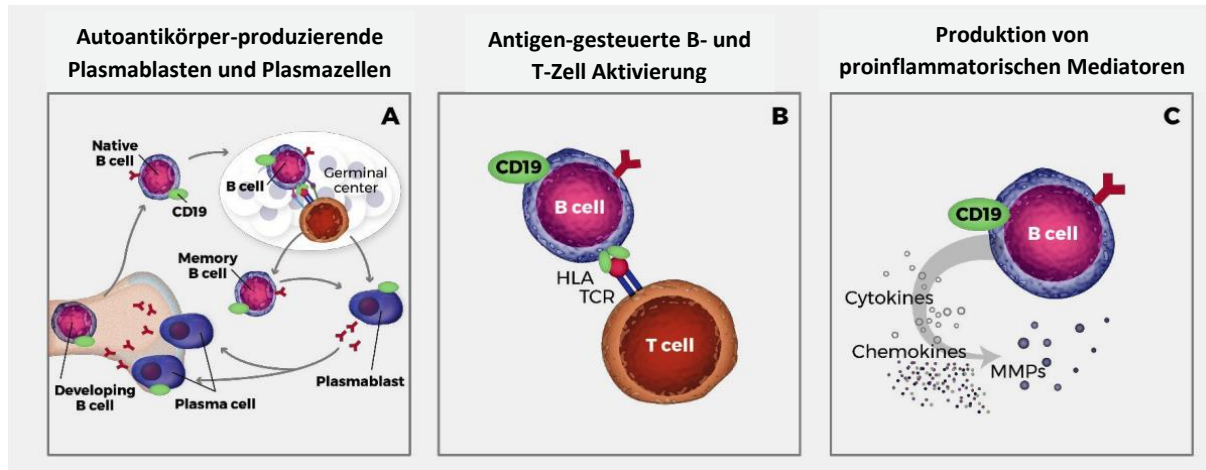


Abbildung 2-1: Rolle der B-Zellen in der Pathogenese von NMOSD.

HLA=Humanes Leukozyten Antigen, TCR=T-Zell Rezeptor, MMPs=Matrix Metalloproteinasen.

Entnommen aus und modifiziert nach Holmøy et al., 2021 [12].

Durch die zentrale und ursprüngliche Stellung von B-Zellen in der Krankheitsentstehung stellt eine B-Zell-Depletion einen vielversprechenden und wirkungsoptimierten therapeutischen Ansatz in der Behandlung von NMOSD Patienten dar.

CD19 in der B-Zell-Reifung

Das B-Zell-Oberflächenantigen CD19 ist eine ideale Zielstruktur für einen therapeutischen Ansatz, um eine breite, effiziente und langfristige Depletion von B-Zellen zu erzielen. CD19 ist auf der Zelloberfläche von Pro-B-Zellen, reifen B-Zellen sowie auf ausdifferenzierten Plasmablasten und auf einigen Plasmazellen zu finden (Abbildung 2-2) [2, 18]. CD19 befindet sich demnach auf einem breiten Spektrum von B-Zellen verschiedenster Entwicklungsstadien und seine Expression verstärkt sich während der B-Zell-Reifung [18, 19]. Zudem wurde eine spezifische Untergruppe von B-Zellen charakterisiert, die das Antigen CD19 trägt (CD19+), jedoch nicht das Antigen CD20 (CD20-). Diese CD19+/CD20- Untergruppe von B-Zellen ähnelt in ihrer Morphologie Plasmablasten und ist bei NMOSD-Patienten für die Produktion der pathogenen Autoantikörper gegen das astrozytäre Wasserkanal-Protein AQP4 verantwortlich [20].

CD19+/CD20- B-Zellen wurden in erhöhten Mengen im peripheren Blut von NMOSD-Patienten festgestellt und sind vor allem während eines Schubes in erhöhter Konzentration nachzuweisen [7, 20].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Eine CD19-gerichtete B-Zell-Depletion ist ein zielgerichteter therapeutischer Ansatz für die Behandlung von AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten. Inebilizumab eliminiert zum einen ausdifferenzierte CD19+/CD20- B-Zellen, die für die Produktion der AQP4-IgG verantwortlich sind und induziert zum anderen eine umfassende B-Zell-Depletion, da auch die B-Vorläuferzellen eliminiert werden, die weitere Entzündungsprozesse der NMOSD-Pathogenese initiieren (Abbildung 2-1, Abbildung 2-2).



Abbildung 2-2: B-Zell-Reifung und Antigen-Expression.

Entnommen aus und modifiziert nach Siebert et al., 2021 [2].

Der einzigartige Wirkmechanismus und die besonderen Eigenschaften von Inebilizumab

Inebilizumab ist der erste und bisher einzige Antikörper, der eine B-Zell-Depletion durch die Bindung an CD19 induziert und der eine Zulassung für die Behandlung von NMOSD hat (Abbildung 2-3) [21].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

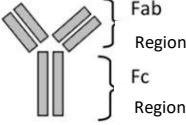
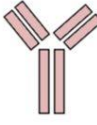
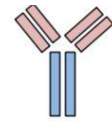
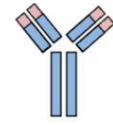
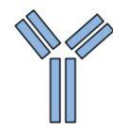
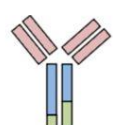
Generation	1. Generation		2. Generation		3. Generation
mAb Struktur 	Murin (100% rodent)  Suffix: - omab	Chimärisch (65% humanisiert)  Suffix: - ximab	Humanisiert (>90%)  Suffix: - zumab	Voll humanisiert  Suffix: - umab	Modifizierte Fc Region (chimärisch oder humanisiert) 
Immunogenität	Höher → Niedriger				
Anti-CD20 mAbs	<i>Nicht in der klinischen Anwendung, aufgrund der kurzen Halbwertszeit, der geringen Wirksamkeit und des hohen Risikos unerwünschter Wirkungen</i>	Rituximab Biosimilars: Truxima Rixathon <i>Off-label Anwendung in der Neurologie</i>	Ocrelizumab <i>Zugelassen für schubförmige und primär progrediente MS</i>	Ofatumumab <i>Zugelassen für schubförmige MS mit aktiver Erkrankung</i>	Ublituximab (TG-1101) (chimeric) <i>Prüfung der Zulassung für MS durch FDA</i>
Anti-CD19 mAbs	<i>Nicht in der klinischen Anwendung, aufgrund der kurzen Halbwertszeit, der geringen Wirksamkeit und des hohen Risikos unerwünschter Wirkungen</i>				Inebilizumab (MEDI-551) (humanisiert) <i>Zugelassen für NMOSD</i>

Abbildung 2-3: B-Zell depletierende monoklonale Antikörper in der Neurologie.

mAB=monoklonaler Antikörper, MS=Multiple Sklerose,

NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen. Entnommen aus und modifiziert nach Whittam et al., 2018 [21].

Inebilizumab (MEDI-551) ist ein humanisierter, affinitätsoptimierter, afucosylierter IgG1 kappa (IgG1 κ) monoklonaler Antikörper (mAb), der aus zwei leichten und zwei schweren Ketten besteht und ein Gesamtmolekulargewicht von etwa 149 Kilodalton hat (Abbildung 2-3). Die Bindung von Inebilizumab an CD19-exprimierende Zellen führt zu antikörper-vermittelten, zellulären, zytotoxischen und phagozytischen Mechanismen (ADCC=Antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCP=Antibody-dependent cellular phagocytosis), die eine umfassende Depletion von B-Zellen mehrerer Entwicklungsstadien bewirkt [22, 23].

Inebilizumab zeichnet sich durch eine besonders hohe Bindungsaffinität zu dem humanen Fc-Gamma-Rezeptor IIIA aus, die durch seine Herstellung zu erklären ist. Durch die Expression des humanisierten CD19-spezifischen monoklonalen Antikörpers in einer Chinese hamster ovary (CHO) Zelllinie fehlt dem monoklonalen Antikörper Fucose (mAb-Fc). Die Entfernung der Fucose führt zu einer etwa 9-fach erhöhten Bindungsaffinität für den aktivierenden, humanen Fc-Gamma-Rezeptor IIIA und verbessert dadurch signifikant die Depletion von B-Zellen durch natürliche Killerzellen und Makrophagen über ADCC- und ADCP-Mechanismen [22, 24]. Die antigenbindenden Eigenschaften von Inebilizumab (hohe

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Affinität, langsame Internalisierung und langsame Off-Rate) sind für die therapeutischen Effekte des Arzneimittels bei NMOSD günstig und haben zudem eine hohe Effizienz bei niedrigen Wirkstoffdosen [22].

Eines der größten Probleme bei der Therapie mit monoklonalen Antikörpern ist die Bildung von Antikörpern gegen das verabreichte Arzneimittel (ADA=*Anti-drug antibody*), da diese die Pharmakokinetik, die Wirksamkeit und die Sicherheit des Medikaments beeinträchtigen können [25]. Der humanisierte Hintergrund von Inebilizumab senkt das Risiko der Immunogenität gegenüber dem Arzneimittel im Vergleich zu anderen bestehenden nicht-humanisierten, chimären CD20-Antikörpern (Abbildung 2-3) [22, 24, 26].

In vitro Studien und Studien im Mausmodell zeigten, dass Inebilizumab bereits bei niedrigen Wirkdosen eine umfassende und dauerhafte B-Zell Depletion induziert [22]. Zudem belegen präklinische und klinische Studien, dass eine Verabreichung von Inebilizumab alle sechs Monate zu einer schnellen B-Zell Depletion innerhalb von vier Wochen führt [3] und Langzeitdaten von bis zu vier Jahren zeigen eine langanhaltende Depletion der B-Zellen [4].

Zusammenfassung des Wirkmechanismus von Inebilizumab

Der bindungsoptimierte und CD19-spezifische Wirkmechanismus von Inebilizumab führt zu einer zielgerichteten, aber weitreichenden und langanhaltenden B-Zell-Depletion. Durch die Behandlung mit Inebilizumab können mehrere pathogene Entzündungsprozesse inhibiert werden, die bei NMOSD durch B-Zellen gesteuert werden. Zu diesen Prozessen gehören die Produktion von anti-AQP4-IgG-Autoantikörpern, die Aktivierung von T-Helferzellen und die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen [27, 28]. In der Signalkaskade setzt die CD19 induzierte B-Zell-Depletion durch Inebilizumab am Ursprung der Krankheitsentstehung an und inhibiert dadurch ursächliche sowie nachgeschaltete Mechanismen. Die breite und dauerhafte Inebilizumab-induzierte B-Zell-Depletion korreliert nachweislich mit der statistisch signifikanten, langfristigen Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers bei klinisch relevanten Endpunkten, einschließlich der Reduktion des Schubrisikos und dem Fortschreiten von Behinderungen und zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit aus [3, 4].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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	Nein	25. April 2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 dargestellten Informationen wurden der Fachinformation von Inebilizumab (UPLIZNA[®]) entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Erstellung von Modul 2 wurden die Fachinformation zu UPLIZNA® sowie Sekundärliteratur (siehe Literaturverweise) herangezogen. Sekundärliteratur wurde durch eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - UPLIZNA. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2021
2. Siebert, N., Duchow, A., Paul, F., Infante-Duarte, C., Bellmann-Strobl, J. Inebilizumab in AQP4-Ab-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Drugs Today (Barc)* 2021; 57(5): 321-336.
3. Cree, B. A. C., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. 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): 1352-1363.
4. Rensel, M., Zabeti, A., Mealy, M. A., Cimbora, D., She, D. et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOmentum trial. *Mult Scler* 2021: 13524585211047223.
5. Wingerchuk, D. M., Hogancamp, W. F., O'Brien, P. C., Weinshenker, B. G. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53(5): 1107.
6. Wingerchuk, D. M., Banwell, B., Bennett, J. L., Cabre, P., Carroll, W. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2): 177-89.

7. Jasiak-Zatonska, M., Kalinowska-Lyszczarz, A., Michalak, S., Kozubski, W. The Immunology of Neuromyelitis Optica-Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 2016; 17(3): 273.
8. Kitley, J., Leite, M. I., Nakashima, I., Waters, P., McNeillis, B. et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 2012; 135(Pt 6): 1834-49.
9. Jarius, S., Ruprecht, K., Wildemann, B., Kuempfel, T., Ringelstein, M. et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *Journal of Neuroinflammation* 2012; 9(1): 14.
10. Lennon, V. A., Wingerchuk, D. M., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F. et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364(9451): 2106-12.
11. Lennon, V. A., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Verkman, A. S., Hinson, S. R. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202(4): 473-7.
12. Holmøy, T., Høglund, R. A., Illes, Z., Myhr, K. M., Torkildsen, Ø. Recent progress in maintenance treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol* 2020.
13. Agasing, A. M., Wu, Q., Khatri, B., Borisow, N., Ruprecht, K. et al. Transcriptomics and proteomics reveal a cooperation between interferon and T-helper 17 cells in neuromyelitis optica. *Nat Commun* 2020; 11(1): 2856.
14. Nurieva, R. I., Chung, Y. Understanding the development and function of T follicular helper cells. *Cell Mol Immunol* 2010; 7(3): 190-7.
15. Papadopoulos, M. C., Verkman, A. S. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2012; 11(6): 535-44.
16. Papadopoulos, M. C., Verkman, A. S. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14(4): 265-77.
17. Duan, T., Smith, A. J., Verkman, A. S. Complement-independent bystander injury in AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica produced by antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Acta Neuropathologica Communications* 2019; 7(1): 112.

18. Forsthuber, T. G., Cimbora, D. M., Ratchford, J. N., Katz, E., Stüve, O. B cell-based therapies in CNS autoimmunity: differentiating CD19 and CD20 as therapeutic targets. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418761697.
19. Pittock, S. J., Zekeridou, A., Weinshenker, B. G. Hope for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders — from mechanisms to trials. *Nature Reviews Neurology* 2021; 17(12): 759-773.
20. Chihara, N., Aranami, T., Sato, W., Miyazaki, Y., Miyake, S. et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011; 108(9): 3701.
21. Whittam, D. H., Tallantyre, E. C., Jolles, S., Huda, S., Moots, R. J. et al. Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice. *Practical Neurology* 2019; 19(1): 5.
22. Herbst, R., Wang, Y., Gallagher, S., Mittereder, N., Kuta, E. et al. B-cell depletion in vitro and in vivo with an afucosylated anti-CD19 antibody. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 335(1): 213-22.
23. Matlawska-Wasowska, K., Ward, E., Stevens, S., Wang, Y., Herbst, R. et al. Macrophage and NK-mediated killing of precursor-B acute lymphoblastic leukemia cells targeted with a-fucosylated anti-CD19 humanized antibodies. *Leukemia* 2013; 27(6): 1263-74.
24. Chen, D., Gallagher, S., Monson, N. L., Herbst, R., Wang, Y. Inebilizumab, a B Cell-Depleting Anti-CD19 Antibody for the Treatment of Autoimmune Neurological Diseases: Insights from Preclinical Studies. *J Clin Med* 2016; 5(12): 107.
25. FDA, Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. URL: <https://www.fda.gov/media/119788/download>, [Aufgerufen am: 04.10.2021]. 2019
26. Zhang, H., Song, L., Ye, H., Hu, L., Liang, W. et al. Characterization of a Novel Humanized Anti-CD20 Antibody with Potent Anti-Tumor Activity against Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2013; 32(3): 645-654.
27. Valencia-Sanchez, C., Wingerchuk, D. M. Emerging Targeted Therapies for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *BioDrugs* 2021; 35(1): 7-17.

28. Traub, J., Husseini, L., Weber, M. S. B Cells and Antibodies as Targets of Therapeutic Intervention in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14(1): 37.