

# Ublituximab (multiple Sklerose)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-13

Version: 1.0

Stand: 25.04.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1772

DOI: 10.60584/A24-13

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Ublituximab (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

30.01.2024

## Interne Projektnummer

A24-13

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-13>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ublituximab (multiple Sklerose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-13>.

### **Schlagwörter**

Ublituximab, Multiple Sklerose, Nutzenbewertung, NCT03277261, NCT03277248

### **Keywords**

Ublituximab, Multiple Sclerosis, Benefit Assessment, NCT03277261, NCT03277248

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Markus Ebke, Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie, DIAKOVERE Krankenhaus gGmbH, Standort Henriettenstift, Hannover

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Herbert Temmes.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V. für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Barbara Spix
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Florina Kerekes
- Mandy Kromp
- Daniela Preukschat
- Sonja Schiller
- Katharina Wölke

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1    Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2    Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3    Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4    Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	
<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>3</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Ublituximab wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ublituximab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.01.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ebke, Markus	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja



Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 3 Fragestellung 1: Therapienaive Patientinnen und Patienten ohne Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf.....</b>	<b>I.16</b>
<b>I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....</b>	<b>I.16</b>
<b>I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>I.22</b>
<b>I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>I.22</b>
<b>I 4 Fragestellung 2: Therapienaive Patientinnen und Patienten mit Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf und vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit aktivem Krankheitsverlauf.....</b>	<b>I.23</b>
<b>I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....</b>	<b>I.23</b>
<b>I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>I.23</b>
<b>I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>I.23</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....</b>	<b>I.25</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.26</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.28</b>
<b>I Anhang B Studiencharakteristika der ULTIMATE I und II.....</b>	<b>I.29</b>
<b>I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.32</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ublituximab .....	I.6
Tabelle 3: Ublituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ublituximab.....	I.13
Tabelle 5: Ublituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.25
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid .....	I.29
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid .....	I.30
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid .....	I.31

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
EDSS	Expanded Disability Status Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomografie
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis (schubförmige multiple Sklerose)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
UESI	unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ublituximab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.01.2024 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ublituximab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ublituximab

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen	Dimethylfumarat oder Diroximelfumarat oder Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Teriflunomid
2	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen	patientenindividuelle Therapie <sup>c, d</sup> unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren <sup>e</sup> unter Auswahl folgender Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod</li> </ul>

a. In Analogie zu dem in Leitlinien empfohlenem Therapiealgorithmus wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsschwere vorgenommen.

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. In der vorliegenden Indikation beinhaltet die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie die Möglichkeit, dass im Rahmen der Nutzenbewertung auch eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden kann und ggf. für einen Teil des Anwendungsgebietes ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

d. Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht.

e. z. B. junges Lebensalter, ein polysymptomatischer Beginn, eine schlechte Rückbildung des Schubs, hohe Läsionslast, spinale oder infratentorielle Läsionen, eine quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG und IgM)

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; Ig: Immunglobulin; RMS: schubförmige multiple Sklerose

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten ohne Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf
- Fragestellung 2: therapienaive Patientinnen und Patienten mit Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf und vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit aktivem Krankheitsverlauf

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der verschiedenen Fragestellungen sowie zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Der pU bezieht sich dabei auf die jüngsten Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet



zum Wirkstoff Ponesimod und beschreibt, dass sich die zweckmäßige Vergleichstherapie in Analogie zur bisherigen Spruchpraxis im Anwendungsgebiet herleiten lasse. Das Vorgehen des pU zur Aufteilung der Patientenpopulation ist nicht sachgerecht, die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten Fragestellungen (Populationen und zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapien).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen.

### **Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten ohne Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf**

#### ***Ergebnisse***

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurden die Studien RMS 301 (nachfolgend ULTIMATE I) und RMS 302 (nachfolgend ULTIMATE II) zum direkten Vergleich von Ublituximab gegenüber Teriflunomid identifiziert, die jeweils eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten. Dennoch sind die vom pU vorgelegten Daten zu den Studien nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen für die relevante Population für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu treffen. Im Folgenden werden zunächst die Studien beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung begründet.

#### *Vom pU vorgelegte Evidenz – Studien ULTIMATE I und II*

Bei den 2 ULTIMATE-Studien handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studien zum Vergleich von Ublituximab mit Teriflunomid. Es wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 55 Jahren eingeschlossen, bei denen eine RMS mittels der revidierten McDonald-Kriterien von 2010 diagnostiziert worden war. Zudem sollten die Patientinnen und Patienten eine aktive Erkrankung aufweisen. Diese war gekennzeichnet durch das Vorliegen von mindestens 2 Schüben in den letzten 2 Jahren vor Screening oder 1 Schub im letzten Jahr vor Screening und / oder mindestens 1 Gadolinium(Gd)-anreichernden Läsion in der Magnetresonanztomografie (MRT) zum Screening. Des Weiteren durften die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings einen Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von maximal 5,5 aufweisen.

In der Studie ULTIMATE I wurden insgesamt 549 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf die 2 Behandlungsarme Ublituximab (N = 274) und Teriflunomid (N = 275) randomisiert. In der Studie ULTIMATE II wurden insgesamt 545 Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsarme randomisiert, Ublituximab (N = 272) und Teriflunomid (N = 273).

Die Behandlung mit Ublituximab entsprach weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung mit Teriflunomid erfolgte gemäß Fachinformation.

Primärer Endpunkt in den Studien war die jährliche Schubrate. Sekundäre Endpunkte umfassten gemäß den Angaben in Modul 4 A Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

*Vorgelegte Auswertungen zu Studien ULTIMATE I und II für die Nutzenbewertung nicht geeignet*

Die Studien ULTIMATE I und II enthalten jeweils eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Die vom pU vorgelegten Daten der ULTIMATE-Studien sind jedoch nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Dies ist darin begründet, dass weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten der ULTIMATE I und der ULTIMATE II Studie der relevanten Population für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung (therapienaiv und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf) zuzuordnen sind und für die relevante Teilpopulation keine Auswertungen vorliegen. Dies wird nachfolgend erläutert.

*Daten zur Gesamtpopulation der ULTIMATE I und II für die Nutzenbewertung nicht geeignet*

Abweichend von den vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 definiert der pU im Dossier folgende Populationen (vom pU als Teilpopulationen A1 und A2 bezeichnet):

- A1: Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist
- A2: Erwachsene mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie

Die ULTIMATE-Studien umfassen jeweils Patientinnen und Patienten beider vom pU definierten Teilpopulationen. Der pU gibt in Modul 4 A an, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Teilpopulation A2) in den gepoolten ULTIMATE-Studien bei 6,4 % läge (ULTIMATE I: 5,5 %; ULTIMATE II: 7,4 %). Dementsprechend ergebe sich für die Teilpopulation A1 ein Anteil von 93,6 % aller Patientinnen und Patienten der gepoolten ULTIMATE-Studien. Da gemäß Angaben des pU damit bei mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten in den Studien das Einschlusskriterium für die Teilpopulation A1 gemäß seiner Definition erfüllt sei, zieht der pU die Daten der Gesamtpopulation der jeweiligen Studien heran. Seine Berechnungen basieren jedoch nicht auf der Unterteilung der

Patientenpopulationen gemäß den Fragestellungen des G-BA, sein Vorgehen ist somit nicht sachgerecht. Für die vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 ergeben sich vielmehr von der Berechnung des pU abweichende Anteile an Patientinnen und Patienten der ULTIMATE-Studien, die den Fragestellungen 1 bzw. 2 zuzuordnen sind. Eine solche Abschätzung basierend auf den im Dossier vorliegenden Informationen zu Vorbehandlungen und Schwere des Krankheitsverlaufs wird im Folgenden beschrieben.

*Abschätzung des Anteils an Patientinnen und Patienten der ULTIMATE I und II, der der Population für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht*

Gemäß G-BA sind von Fragestellung 1 Patientinnen und Patienten mit RMS umfasst, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen. Aus Angaben des pU zu Patientenzahlen für das Subgruppenmerkmal „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (ja; nein)“ geht hervor, dass ein Anteil von ca. 68 % der Patientinnen und Patienten der ULTIMATE I bzw. ein Anteil von ca. 65 % der Patientinnen und Patienten der ULTIMATE II keine Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten hat (= therapienaiv). Therapienaive Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sind nach Unterteilung des G-BA Fragestellung 1 zuzuordnen. Therapienaive Patientinnen und Patienten, die Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sind hingegen Fragestellung 2 zuzuordnen. Unter der Annahme, dass alle therapienaiven Patientinnen und Patienten der ULTIMATE-Studien keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufwiesen, entspräche ein Anteil von ca. 68 % der Patientinnen und Patienten der ULTIMATE I bzw. ca. 65 % der Patientinnen und Patienten der ULTIMATE II der relevanten Population für Fragestellung 1. Durch die Annahme, dass *alle* therapienaiven Patientinnen und Patienten der ULTIMATE-Studien keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sind diese Anteile als Obergrenzen zu verstehen. Demnach entsprechen weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen ULTIMATE-Studien der relevanten Population für Fragestellung 1, sodass die Gesamtpopulationen der Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

*Ergebnisse der Subgruppe „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie – nein“ für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet*

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, legt der pU im Dossier Auswertungen zu dem Subgruppenmerkmal „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (ja; nein)“ vor. Daher wurde geprüft, ob die Ergebnisse der Subgruppe „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie – nein“ (therapienaiv) annäherungsweise für die relevante Population für Fragestellung 1 herangezogen werden können. Dies wäre dann der Fall, wenn der Anteil an therapienaiven Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf haben, in dieser Subgruppe in den ULTIMATE-Studien I und II jeweils bei mehr als 80 % läge.

Zur Abschätzung des Anteils an therapienaiven Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf, wurde der EDSS-Wert zu Studienbeginn als eine mögliche Annäherung für die Beurteilung der Schwere des Krankheitsverlaufs herangezogen. Gemäß aktueller Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Diagnose und Therapie der multiplen Sklerose ist bei therapienaiven Betroffenen von einem wahrscheinlich hochaktiven Verlauf auszugehen, wenn z. B. der EDSS im (ca.) 1. Krankheitsjahr bei  $\geq 3,0$  liegt. Die EDSS-Skala reicht von 0 bis 10 Punkten und steigt ab einem EDSS-Wert von 1,0 in 0,5-Punkteschritten an, wobei eine niedrige Punktzahl eine geringe Krankheitsschwere bedeutet. Der EDSS-Wert der Patientinnen und Patienten lag zu Studienbeginn im Median bei 3,0 in beiden Armen der ULTIMATE I, d. h. höchstens 50 % der Patientinnen und Patienten der Studie hatten zu Studienbeginn einen EDSS-Wert  $< 3,0$  und wiesen daher gemäß aktueller Leitlinie keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf auf. In der ULTIMATE II lag der EDSS-Wert der Patientinnen und Patienten im Median bei 2,5 vs. 3,0 im Interventions- vs. Vergleichsarm, d. h. höchstens 50 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm hatten zu Studienbeginn einen EDSS-Wert  $< 3,0$  und wiesen daher gemäß aktueller Leitlinie ebenfalls keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf auf. Innerhalb des Interventionsarms der ULTIMATE II ist die Höchstgrenze von 50 % für den Anteil an Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, aufgrund des Medians von 2,5 nicht gesichert. Allerdings ist bei einer Betrachtung über beide Behandlungsarme hinweg davon auszugehen, dass diese Höchstgrenze zumindest in guter Näherung auch für die ULTIMATE II-Studie zutrifft, zumal der mittlere EDSS-Wert im Interventionsarm bei 2,8 liegt. Dadurch lässt sich anhand des Kriteriums „EDSS-Wert zu Studienbeginn“ bestenfalls ein Anteil von maximal 74 % (ULTIMATE I: 50 % / 68 %) bzw. maximal etwa 77 % (ULTIMATE II: 50 % / 65 %) der nicht mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelten Patientinnen und Patienten abschätzen, der keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweist und somit annäherungsweise der Population für Fragestellung 1 entspräche. Auch bei dieser Abschätzung entsprechen weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten in der Subgruppe „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie – nein“ der jeweiligen ULTIMATE-Studien der relevanten Population für Fragestellung 1, sodass die Subgruppen-Ergebnisse der therapienaiven Patientinnen und Patienten ebenfalls nicht geeignet sind, um Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu adressieren.

***Auswertungen für die relevante Teilpopulation der ULTIMATE-Studien für Fragestellung 1 sind für die Nutzenbewertung vorzulegen***

Zusammenfassend gilt weiterhin, dass die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II jeweils eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten. Wie beschrieben, sind die vom pU vorgelegten Daten der ULTIMATE-Studien jedoch nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Im

Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind durch den pU Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorzulegen.

### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Da für die vorliegende Fragestellung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Fragestellung 2: therapienaive Patientinnen und Patienten mit Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf und vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit aktivem Krankheitsverlauf**

#### ***Ergebnisse***

Die Überprüfung der Informationsbeschaffung ergab keine RCT zum direkten Vergleich von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Da für die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ublituximab.

Tabelle 3: Ublituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen	Dimethylfumarat oder Diroximelfumarat oder Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Teriflunomid	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen	patientenindividuelle Therapie <sup>c, d</sup> unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren <sup>e</sup> unter Auswahl folgender Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

a. In Analogie zu dem in Leitlinien empfohlenem Therapiealgorithmus wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsschwere vorgenommen.

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. In der vorliegenden Indikation beinhaltet die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie die Möglichkeit, dass im Rahmen der Nutzenbewertung auch eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden kann und ggf. für einen Teil des Anwendungsgebietes ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

d. Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht.

e. z. B. junges Lebensalter, ein polysymptomatischer Beginn, eine schlechte Rückbildung des Schubs, hohe Läsionslast, spinale oder infratentorielle Läsionen, eine quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG und IgM)

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; Ig: Immunglobulin; RMS: schubförmige multiple Sklerose

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ublituximab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ublituximab

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen	Dimethylfumarat oder Diroximelfumarat oder Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Teriflunomid
2	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen	patientenindividuelle Therapie <sup>c, d</sup> unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren <sup>e</sup> unter Auswahl folgender Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod</li> </ul>

a. In Analogie zu dem in Leitlinien empfohlenem Therapiealgorithmus wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsschwere vorgenommen.

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. In der vorliegenden Indikation beinhaltet die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie die Möglichkeit, dass im Rahmen der Nutzenbewertung auch eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden kann und ggf. für einen Teil des Anwendungsgebietes ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

d. Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht.

e. z. B. junges Lebensalter, ein polysymptomatischer Beginn, eine schlechte Rückbildung des Schubs, hohe Läsionslast, spinale oder infratentorielle Läsionen, eine quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG und IgM)

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; Ig: Immunglobulin; RMS: schubförmige multiple Sklerose

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten ohne Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf
- Fragestellung 2: therapienaive Patientinnen und Patienten mit Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf und vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit aktivem Krankheitsverlauf

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der verschiedenen Fragestellungen sowie zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Der pU bezieht sich dabei auf die jüngsten Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet zum Wirkstoff Ponesimod [2,3] und beschreibt, dass sich die zweckmäßige Vergleichstherapie in Analogie zur bisherigen Spruchpraxis im Anwendungsgebiet herleiten lasse. Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat nicht stattgefunden.

Gemäß pU umfasst die Patientenpopulation für die von ihm als A1 bezeichnete Fragestellung Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Nach Einteilung des G-BA hingegen sind Erwachsene, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, von Fragestellung 1 nicht umfasst. Fragestellung 1 des G-BA umfasst vielmehr nur Erwachsene, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen.

Des Weiteren umfasst die Patientenpopulation für die vom pU als A2 bezeichnete Fragestellung gemäß pU Erwachsene mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Nach Einteilung des G-BA hingegen beinhaltet Fragestellung 2 zwei verschiedene Patientengruppen, zum einen Erwachsene, die trotz Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, und zum anderen Erwachsene, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen. Das Vorgehen des pU zur Aufteilung der Patientenpopulation ist nicht sachgerecht, die Bewertung erfolgt entsprechend der Unterteilung des G-BA.

Zudem weicht der pU für beide Fragestellungen von der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Diese Abweichungen bleiben jedoch für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Für seine Fragestellung A1 legt der pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Ublituximab Evidenz gegenüber der vom G-BA benannten Option Teriflunomid vor. Für seine Fragestellung A2 legt der pU keine Daten vor.

Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten Fragestellungen (Populationen und zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapien).



Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **I 3 Fragestellung 1: Therapienaive Patientinnen und Patienten ohne Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf**

#### **I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ublituximab (Stand zum 18.12.2023)
- bibliografische Recherche zu Ublituximab (letzte Suche am 04.11.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ublituximab (letzte Suche am 05.11.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ublituximab (letzte Suche am 01.12.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Ublituximab (letzte Suche am 15.02.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurden die Studien RMS 301 (nachfolgend ULTIMATE I) [4-7] und RMS 302 (nachfolgend ULTIMATE II) [4,8-10] zum direkten Vergleich von Ublituximab gegenüber Teriflunomid identifiziert, die jeweils eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten. Der pU identifiziert ebenfalls die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II, allerdings berücksichtigt er dabei eine von der Fragestellung 1 des G-BA abweichende Patientenpopulation sowie eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Kapitel I 2). Auch wenn die Studien eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 enthalten, sind die vom pU vorgelegten Daten zu den Studien nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen für die relevante Population für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu treffen. Im Folgenden werden zunächst die Studien beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung begründet.

#### **Vom pU vorgelegte Evidenz**

Der pU legt für die von ihm definierte Fragestellung A1 eine Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten (IPD) der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II vor. Beide Studien sind hinsichtlich des Designs und der Methodik identisch, da sie auf identischen Protokollen basieren. Die Studienbeschreibung erfolgt daher gemeinsam. Die Charakterisierung der Studien ist ergänzend in I Anhang B dargestellt.

### **Studiendesign und Studienmedikation**

Bei den 2 ULTIMATE-Studien handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studien zum Vergleich von Ublituximab mit Teriflunomid (siehe auch Tabelle 6). Es wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 55 Jahren eingeschlossen, bei denen eine RMS mittels der revidierten McDonald-Kriterien von 2010 [11] diagnostiziert worden war. Zudem sollten die Patientinnen und Patienten eine aktive Erkrankung aufweisen. Diese war gekennzeichnet durch das Vorliegen von mindestens 2 Schüben in den letzten 2 Jahren vor Screening oder 1 Schub im letzten Jahr vor Screening und / oder mindestens 1 Gadolinium(Gd)-anreichernden Läsion in der Magnetresonanztomografie (MRT) zum Screening. Des Weiteren durften die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings einen Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von maximal 5,5 aufweisen.

In der Studie ULTIMATE I wurden insgesamt 549 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf die 2 Behandlungsarme Ublituximab (N = 274) und Teriflunomid (N = 275) randomisiert. In der Studie ULTIMATE II wurden insgesamt 545 Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsarme randomisiert, Ublituximab (N = 272) und Teriflunomid (N = 273). Die Randomisierung erfolgte nicht stratifiziert.

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema über einen Zeitraum von 96 Wochen behandelt. Die Behandlung mit Ublituximab entsprach weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation [12]. Gemäß Angaben im Studienprotokoll sollte das Behandlungsintervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Ublituximab-Infusionen im Falle einer Aufschiebung der Infusion mindestens 16 Wochen betragen. Die Fachinformation zu Ublituximab hingegen gibt diesbezüglich einen Mindestabstand von 5 Monaten zwischen zwei aufeinanderfolgenden Infusionen vor. Im Dossier liegen weder Informationen zum mittleren Abstand zwischen den Ublituximab-Infusionen vor, noch bei wie vielen Patientinnen und Patienten es zu Abweichungen von dem in der Fachinformation angegebenen Mindestabstand von 5 Monaten kam. Die Behandlung mit Teriflunomid erfolgte gemäß Fachinformation [13].

Primärer Endpunkt in den Studien war die jährliche Schubrate. Sekundäre Endpunkte umfassten gemäß den Angaben in Modul 4 A Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

### **Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz**

Die Studien ULTIMATE I und II enthalten jeweils eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Die vom pU vorgelegten Daten der ULTIMATE-Studien sind jedoch nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Dies ist darin begründet, dass weniger als 80 % der Patientinnen

und Patienten der ULTIMATE I und der ULTIMATE II Studie der relevanten Population für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung (therapienaiv und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf) zuzuordnen sind. Dies wird nachfolgend erläutert.

***Daten zur Gesamtpopulation der ULTIMATE I und II für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet***

Abweichend von den vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 definiert der pU im Dossier folgende Populationen (vom pU als Teilpopulationen A1 und A2 bezeichnet, siehe auch Kapitel I 2):

- A1: Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist
- A2: Erwachsene mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie

Die ULTIMATE-Studien umfassen jeweils Patientinnen und Patienten beider vom pU definierten Teilpopulationen. Der pU gibt in Modul 4 A an, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Teilpopulation A2) in den gepoolten ULTIMATE-Studien bei 6,4 % läge (ULTIMATE I: 5,5 %; ULTIMATE II: 7,4 %). Dementsprechend ergebe sich für die Teilpopulation A1 ein Anteil von 93,6 % aller Patientinnen und Patienten der gepoolten ULTIMATE-Studien. Da gemäß Angaben des pU damit bei mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten in den Studien das Einschlusskriterium für die Teilpopulation A1 gemäß seiner Definition erfüllt sei, zieht der pU die Daten der Gesamtpopulation der jeweiligen Studien heran. Seine Berechnungen basieren jedoch nicht auf der Unterteilung der Patientenpopulationen gemäß den Fragestellungen des G-BA, sein Vorgehen ist somit nicht sachgerecht. Für die vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 ergeben sich vielmehr von der Berechnung des pU abweichende Anteile an Patientinnen und Patienten der ULTIMATE-Studien, die den Fragestellungen 1 bzw. 2 zuzuordnen sind. Eine solche Abschätzung basierend auf den im Dossier vorliegenden Informationen zu Vorbehandlungen und Schwere des Krankheitsverlaufs (siehe Tabelle 8) wird im Folgenden beschrieben.

***Abschätzung des Anteils an Patientinnen und Patienten der ULTIMATE I und II, der der Population für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht***

Gemäß G-BA sind von Fragestellung 1 Patientinnen und Patienten mit RMS umfasst, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen. Aus Angaben des pU zu Patientenzahlen für das Subgruppenmerkmal „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (ja; nein)“ geht

hervor, dass ein Anteil von ca. 68 % der Patientinnen und Patienten der ULTIMATE I bzw. ein Anteil von ca. 65 % der Patientinnen und Patienten der ULTIMATE II keine Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten hat (= therapienaiv) (siehe Tabelle 8). Therapienaive Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sind nach Unterteilung des G-BA Fragestellung 1 zuzuordnen. Therapienaive Patientinnen und Patienten, die Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sind hingegen Fragestellung 2 zuzuordnen. Unter der Annahme, dass alle therapienaiven Patientinnen und Patienten der ULTIMATE-Studien keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufwiesen, entspräche ein Anteil von ca. 68 % der Patientinnen und Patienten der ULTIMATE I bzw. ca. 65 % der Patientinnen und Patienten der ULTIMATE II der relevanten Population für Fragestellung 1. Durch die Annahme, dass *alle* therapienaiven Patientinnen und Patienten der ULTIMATE-Studien keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufwiesen, sind diese Anteile als Obergrenzen zu verstehen. Demnach entsprechen weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen ULTIMATE-Studien der relevanten Population für Fragestellung 1, sodass die Gesamtpopulation der Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

***Ergebnisse der Subgruppe „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie – nein“ für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet***

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, legt der pU im Dossier Auswertungen zu dem Subgruppenmerkmal „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (ja; nein)“ vor. Daher wurde geprüft, ob die Ergebnisse der Subgruppe „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie – nein“ (therapienaiv) annäherungsweise für die relevante Population für Fragestellung 1 herangezogen werden können. Dies wäre dann der Fall, wenn der Anteil an therapienaiven Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf haben, in dieser Subgruppe in den ULTIMATE-Studien I und II jeweils bei mehr als 80 % läge.

Zur Abschätzung des Anteils an therapienaiven Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf wurde der EDSS-Wert zu Studienbeginn als eine mögliche Annäherung für die Beurteilung der Schwere des Krankheitsverlaufs herangezogen. Gemäß aktueller Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Diagnose und Therapie der multiplen Sklerose [14] ist bei therapienaiven Betroffenen von einem wahrscheinlich hochaktiven Verlauf auszugehen, wenn z. B. der EDSS im (ca.) 1. Krankheitsjahr bei  $\geq 3,0$  liegt. Die EDSS-Skala reicht von 0 bis 10 Punkten und steigt ab einem EDSS-Wert von 1,0 in 0,5-Punkteschritten an, wobei eine niedrige Punktzahl eine geringe Krankheitschwere bedeutet. Der EDSS-Wert der Patientinnen und Patienten lag zu Studienbeginn im Median bei 3,0 in beiden Armen der ULTIMATE I (siehe Tabelle 8), d. h. höchstens 50 % der Patientinnen und Patienten der Studie hatten zu Studienbeginn einen EDSS-Wert  $< 3,0$  und wiesen daher gemäß aktueller Leitlinie

keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf auf. In der ULTIMATE II lag der EDSS-Wert der Patientinnen und Patienten im Median bei 2,5 vs. 3,0 im Interventions- vs. Vergleichsarm (siehe Tabelle 8), d. h. höchstens 50 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm hatten zu Studienbeginn einen EDSS-Wert  $< 3,0$  und wiesen daher gemäß aktueller Leitlinie ebenfalls keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf auf. Innerhalb des Interventionsarms der ULTIMATE II ist die Höchstgrenze von 50 % für den Anteil an Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, aufgrund des Medians von 2,5 nicht gesichert. Allerdings ist bei einer Betrachtung über beide Behandlungsarme hinweg davon auszugehen, dass diese Höchstgrenze zumindest in guter Näherung auch für die ULTIMATE II-Studie zutrifft, zumal der mittlere EDSS-Wert im Interventionsarm bei 2,8 liegt. Dadurch lässt sich anhand des Kriteriums „EDSS-Wert zu Studienbeginn“ bestenfalls ein Anteil von maximal 74 % (ULTIMATE I: 50 % / 68 %) bzw. maximal etwa 77 % (ULTIMATE II: 50 % / 65 %) der nicht mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelten Patientinnen und Patienten abschätzen, der keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweist und somit annäherungsweise der Population für Fragestellung 1 entspräche. Auch bei dieser Abschätzung entsprechen weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten in der Subgruppe „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie – nein“ der jeweiligen ULTIMATE-Studien der relevanten Population für Fragestellung 1, sodass die Subgruppen-Ergebnisse der therapienaiven Patientinnen und Patienten ebenfalls nicht geeignet sind, um Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu adressieren.

Bei der zuvor beschriebenen Abschätzung ist zudem zu beachten, dass das herangezogene Kriterium „EDSS-Wert zu Studienbeginn“ nicht exakt das Kriterium der AWMF-Leitlinie abbildet, die den EDSS-Wert bezogen auf das ca. 1. Krankheitsjahr als ein mögliches Kriterium für die Schwere bzw. Aktivität des Krankheitsverlaufes bei therapienaiven Betroffenen benennt. Außerdem gibt es gemäß AWMF-Leitlinie [14] noch weitere bzw. zusätzliche Kriterien zur Einstufung eines Krankheitsverlaufes als schwer bzw. wahrscheinlich hochaktiv bei therapienaiven Betroffenen: Wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat und / oder bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben und / oder bei hoher Schubfrequenz ( $\geq 3$  in den ersten 2 [ca.] Jahren oder  $\geq 2$  im 1. [ca.] Jahr nach Krankheitsbeginn und / oder bei Pyramidenbahnbeteiligung im 1. Krankheitsjahr und / oder wenn zum Zeitpunkt der Diagnose  $\geq 2$  Kontrastmittel aufnehmende Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen MRT-Befund vorliegen). Da im Dossier keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten der ULTIMATE-Studien vorliegen, auf die einzelne oder mehrere der genannten Kriterien zutreffen bzw. nicht zutreffen, konnte hier nur eine annäherungsweise Abschätzung einer relevanten Teilpopulation für Fragestellung 1 vorgenommen werden. Diese erfolgte wie oben beschrieben anhand der Angaben zu

Patientenzahlen zur Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie und dem Kriterium „EDSS-Wert zu Studienbeginn“.

***Auswertungen für die relevante Teilpopulation der ULTIMATE-Studien für Fragestellung 1 sind für die Nutzenbewertung vorzulegen***

Zusammenfassend gilt weiterhin, dass die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II jeweils eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten. Wie beschrieben, sind die vom pU vorgelegten Daten der ULTIMATE-Studien jedoch nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind durch den pU Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorzulegen.

**Weitere Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Daten**

Unabhängig davon, dass die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Studien ULTIMATE I und II aus den zuvor beschriebenen Gründen für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind, liegen folgende Unsicherheiten bezüglich der unerwünschten Ereignisse von spezifischem Interesse (UESI) vor.

***Präspezifizierung der UESIs unklar***

In Modul 4 A legt der pU Auswertungen zu folgenden UESIs vor: Zytopenie, hepatische Dysfunktion, Hypogammaglobulinämie, infusionsbedingte Reaktionen (IRR), maligne Erkrankungen und schwerwiegende Infektionen. Weiterhin gibt der pU in Modul 4 A an, dass die UESIs präspezifiziert waren. In den Versionen 1 bis 4 des Studienprotokolls werden jedoch von Modul 4 A abweichende UESIs definiert. In der jüngsten Version 5 des Studienprotokolls [7,10] vom 04.09.2020 wird kein einziges UESIs explizit benannt, sondern dort wird nur auf die „Ublituximab Investigator Brochure“ verwiesen, die im Dossier des pU nicht vorliegt. Auf Basis der vorliegenden Studienunterlagen bleibt somit unklar, ob die in Modul 4 A ausgewerteten UESIs und die den Auswertungen zugrunde liegenden Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Begriffe (PTs) präspezifiziert waren.

***Erfassung der PT-Ereignisse des Endpunkts IRR im Rahmen der allgemeinen UE Auswertung der Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) unklar***

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zum Endpunkt IRR basierend auf den Ereignissen einer PT-Liste vor, für die jedoch wie oben beschrieben unklar ist, ob diese präspezifiziert war. Gemäß Angaben im Studienprotokoll wurden aufgetretene Ereignisse als IRR dokumentiert, die während der Infusion oder bis zu 24 Stunden nach dem Ende der Infusion aufgetreten waren. Aus den im Dossier vorliegenden Informationen geht nicht hervor, ob die dem Endpunkt IRR zugrunde liegenden PT-Ereignisse auch in die allgemeine UE Auswertung der TEAE eingegangen sind. Für den Fall, dass die PT-Ereignisse nicht in der

allgemeinen UE Auswertung der TEAE erfasst wurden, wäre gegebenenfalls die Interpretierbarkeit der häufigen PTs / SOCs eingeschränkt (siehe A21-60 [15]). Die Ereignisse in den betroffenen Symptomen (wie z. B. PT Schüttelfrost) würden in diesem Fall in den vom pU in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen zu PT / SOC jeweils nicht vollständig erfasst.

### **I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ublituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ublituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ublituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Ublituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die von ihm definierte Patientenpopulation der Erwachsenen mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (von Fragestellung 1 des G-BA abweichende Patientenpopulation), auf Basis der IPD-Metaanalyse der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Teriflunomid als zweckmäßiger Vergleichstherapie ableitet.



## **I 4 Fragestellung 2: Therapienaive Patientinnen und Patienten mit Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf und vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit aktivem Krankheitsverlauf**

### **I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ublituximab (Stand zum 18.12.2023)
- bibliografische Recherche zu Ublituximab (letzte Suche am 04.11.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ublituximab (letzte Suche am 05.11.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ublituximab (letzte Suche am 01.12.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Ublituximab (letzte Suche am 15.02.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung ergab keine RCT zum direkten Vergleich von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, allerdings berücksichtigt der pU bei seiner Suche eine von der Fragestellung 2 des G-BA abweichende Patientenpopulation sowie eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Kapitel I 2).

### **I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ublituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ublituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ublituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren

Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsenen, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen, liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Ublituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU, der für die von ihm definierte abweichende Patientenpopulation ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ublituximab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ublituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen	Dimethylfumarat oder Diroximelfumarat oder Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Teriflunomid	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen	patientenindividuelle Therapie <sup>c, d</sup> unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren <sup>e</sup> unter Auswahl folgender Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. In Analogie zu dem in Leitlinien empfohlenem Therapiealgorithmus wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsschwere vorgenommen.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. In der vorliegenden Indikation beinhaltet die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie die Möglichkeit, dass im Rahmen der Nutzenbewertung auch eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden kann und ggf. für einen Teil des Anwendungsgebietes ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.</p> <p>d. Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht.</p> <p>e. z. B. junges Lebensalter, ein polysymptomatischer Beginn, eine schlechte Rückbildung des Schubs, hohe Läsionslast, spinale oder infratentorielle Läsionen, eine quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG und IgM)</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; Ig: Immunglobulin; RMS: schubförmige multiple Sklerose</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) [online]. 2021 [Zugriff: 12.03.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/706/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) [online]. 2022 [Zugriff: 12.03.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/768/>.
4. Steinman L, Fox E, Hartung HP et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2022; 387(8): 704-714. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201904>.
5. TG Therapeutics. Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) ( ULTIMATE 1 ) (ULTIMATE 1) [online]. 2021 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03277261>.
6. TG Therapeutics. Phase III; Ublituximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE I STUDY) [online]. [Zugriff: 21.02.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000638-75](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000638-75).
7. TG Therapeutics. TG1101-RMS301 Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
8. TG Therapeutics. Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) (ULTIMATE II) [online]. 2021 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03277248>.
9. TG Therapeutics. Phase III; Ublituximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE II STUDY) [online]. [Zugriff: 21.02.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000639-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000639-15).
10. TG Therapeutics. TG1101-RMS302 Clinical Study Report. 2021.
11. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011; 69(2): 292-302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>.
12. Neuraxpharm. Briumvi 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Sanofi. AUBAGIO 7 mg Filmtabletten; AUBAGIO 14 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 01.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

14. Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen; S2k-Leitlinie [online]. 2023 [Zugriff: 01.02.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050I\\_S2k\\_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen\\_2024-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050I_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2024-01.pdf).

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isatuximab (multiples Myelom, nach  $\geq 1$  Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (frühe Nutzenbewertung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-60\\_isatuximab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-60_isatuximab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
ublituximab OR TG-1101

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
ublituximab* OR TG-1101 OR TG1101 OR (TG 1101)

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
ublituximab OR TG-1101 OR TG1101 OR TG 1101

**I Anhang B Studiencharakteristika der ULTIMATE I und II**

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ULTIMATE I	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene im Alter von 18-55 Jahren mit RMS mit aktiver Erkrankung und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 2 Schüben in den letzten 2 Jahren oder</li> <li>▪ 1 Schub im letzten Jahr und / oder</li> <li>▪ ≥ 1 Gd-anreichernde Läsion zum Screening</li> <li>▪ EDSS Score ≤ 5,5 zum Screening<sup>b</sup></li> </ul>	Ublituximab (N = 274) Teriflunomid (N = 275)	Screening: 4 Wochen  Behandlung: 96 Wochen <sup>c</sup>  Beobachtung: 20 Wochen	60 Studienzentren in: Belarus, Georgien, Polen, Russland, Serbien, Spanien, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich  09/2017–11/2020	primär: jährliche Schubrate sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
ULTIMATE II	RCT, doppelblind, parallel	wie ULTIMATE I	Ublituximab (N = 272) Teriflunomid (N = 273)	wie ULTIMATE I	50 Studienzentren in: Belarus, Kroatien, Polen, Russland, Spanien, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich  08/2017–11/2020	wie ULTIMATE I
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≥ 10 Jahre seit Krankheitsbeginn und einem EDSS-Wert ≤ 2,0 waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>c. Nach Ende der randomisierten Behandlung hatten die Patientinnen und Patienten aus USA, Kroatien, Ukraine, Russland, Belarus, Serbien, Polen und Georgien die Möglichkeit, an einer 1-armigen Extensionsstudie teilzunehmen.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RMS: schubförmige multiple Sklerose; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ULTIMATE I	Ublituximab i. v. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 150 mg über 4 Stunden an Tag 1</li> <li>▪ 450 mg über 1 Stunde an Tag 15 sowie in den Wochen 24, 48 und 72</li> </ul> + Placebo oral einmal täglich ab Tag 1 bis zum letzten Tag der Woche 95	Teriflunomid oral <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 14 mg einmal täglich ab Tag 1 bis zum letzten Tag der Woche 95</li> </ul> + Placebo i. v. an den Tagen 1 und 15 sowie in den Wochen 24, 48 und 72
Anpassungen des Therapieschemas / Therapieende: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei Verdacht auf einen Schub zum Zeitpunkt einer geplanten Infusionsvisite: Verschiebung der Infusion; orale Medikation kann weitergegeben werden</li> <li>▪ bei abnormalen Laborwerten<sup>a</sup> mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>: Unterbrechung der i. v. bzw. oralen Medikation</li> <li>▪ Nach Ende der Behandlung: alle Patientinnen und Patienten<sup>b</sup> sollten ein beschleunigtes Teriflunomid-Ausscheidungsverfahren mit oralem Colestyramin oder Aktivkohle durchlaufen.</li> </ul>		
<b>Erforderliche Prämedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 30 bis 60 Minuten vor Infusion: Antihistaminikum (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent, oral) und Kortikosteroid (Dexamethason 10 bis 20 mg oder Äquivalent, oral)</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anti-CD20-Therapie oder andere gegen B-Zellen gerichtete Behandlung</li> <li>▪ Alemtuzumab, Natalizumab, Teriflunomid, Leflunomid, Stammzelltransplantation zu jeder Zeit vor Randomisierung</li> <li>▪ <math>\leq 4</math> Wochen vor der Randomisierung: Phenytoin, Warfarin, Tolbutamid, Johanniskraut oder Colestyramin</li> <li>▪ krankheitsmodifizierende Therapien vor dem Screening:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <math>\leq 24</math> Monate: Cladribin</li> <li>▫ <math>\leq 6</math> Monate: Daclizumab, Azathioprin, Methotrexat oder Cyclophosphamid</li> <li>▫ <math>\leq 90</math> Tage: Fingolimod oder experimentelle S1P-Modulatoren, i. v. Immunglobulin und Plasmapherese</li> <li>▫ <math>\leq 30</math> Tage: Glatirameracetat, Interferone, Dimethylfumarat, Laquinimod oder Glukokortikoide</li> </ul> </li> </ul>		
<b>Erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antiemetika (präventiv oder zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen)</li> <li>▪ zur Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen: Paracetamol 650 mg, Kortikosteroide, Antihistaminika, Sauerstoff, Bronchodilatoren</li> <li>▪ Kortikosteroide nur in niedriger Dosierung (<math>\leq 10</math> mg täglich Prednison oder Äquivalent) und bei Start <math>\geq 7</math> Tage vor dem Screening, wenn nicht als Prämedikation oder zur Behandlung der infusionsbedingten Reaktionen eingesetzt</li> <li>▪ Methylprednisolon 1,0 g/Tag, i. v., für 3–5 Tage zur Behandlung von akuten Schüben<sup>c</sup></li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ experimentelle Therapie</li> <li>▪ andere krankheitsmodifizierende Therapien für MS</li> <li>▪ Strahlentherapie, Hormon- oder Immuntherapie gegen Krebs, oder andere biologische Therapie</li> <li>▪ Antihypertensiva sollten 24 Stunden vor und während der Infusion abgesetzt werden</li> </ul>		



Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ULTIMATE II wie ULTIMATE I		
a. Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, und erhöhter Leberenzyme b. davon ausgenommen waren Patientinnen und Patienten, die ihre Einwilligung zurückgezogen hatten und nicht an der 20-wöchigen Nachbeobachtungsphase teilnahmen c. Neue oder wiederkehrende neurologische Symptome, die sich allmählich über Monate entwickelten, wurden nicht als akuter Schub bewertet und durften nicht mit Kortikosteroiden behandelt werden.		
CD20: Cluster of Differentiation 20; i. v.: intravenös; MS: multiple Sklerose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid

Studie	ULTIMATE I		ULTIMATE II	
	Ublituximab	Teriflunomid	Ublituximab	Teriflunomid
	N <sup>a</sup> = 271	N <sup>a</sup> = 274	N <sup>a</sup> = 272	N <sup>a</sup> = 272
Charakteristikum				
Kategorie				
EDSS, Median [Min; Max]	3,0 [0,0; 5,5]	3,0 [0,0; 6,0]	2,5 [0,0; 5,5]	3,0 [0,0; 5,5]
EDSS, n (%)				
≤ 3,5	200 (74)	208 (76)	218 (80)	206 (76)
> 3,5	71 (26)	66 (24)	54 (20)	66 (24)
Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie, n (%)				
nein	179 (66 <sup>b</sup> )	192 (70 <sup>b</sup> )	166 (61 <sup>b</sup> )	185 (68 <sup>b</sup> )
ja	92 (34 <sup>b</sup> )	82 (30 <sup>b</sup> )	106 (39 <sup>b</sup> )	87 (32 <sup>b</sup> )
MS-Therapien vor Studienbeginn, n (%) <sup>c</sup>				
nein	164 (61)	165 (60)	141 (52)	157 (58)
ja (≥ 1 Monat)	107 (39)	109 (40)	131 (48)	115 (42)
Interferon beta-1a/1b	52 (19)	49 (18)	71 (26)	58 (21)
Glatirameracetat	45 (17)	36 (13)	40 (15)	34 (13)
Laquinimod	19 (7)	22 (8)	29 (11)	30 (11)
Dimethylfumarat	8 (3)	7 (3)	4 (1)	1 (< 1)
Fingolimod	5 (2)	2 (1)	2 (1)	3 (1)
andere	7 (3)	17 (6)	17 (6)	18 (7)
a. Gemäß pU: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens 1 Wirksamkeitsbewertung zu Studienbeginn und nach Studienbeginn vorlag. b. eigene Berechnung c. Patientinnen und Patienten können in mehr als einer Wirkstoffgruppe gezählt werden.				
EDSS: Expanded Disability Status Scale; Max: Maximum; Min: Minimum; MS: multiple Sklerose; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

## I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

### **„Dosierung und Art der Anwendung**

*Die Behandlung sollte von spezialisierten Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Diagnose und Behandlung neurologischer Erkrankungen erfahren sind und die Zugang zu angemessener medizinischer Versorgung haben, um schwere Reaktionen wie schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen (IRR) zu behandeln.*

*Die erste Dosis wird als intravenöse Infusion zu 150 mg verabreicht, gefolgt von einer zweiten intravenösen Infusion zu 450 mg zwei Wochen später. Folgedosen werden als intravenöse Einzelinfusionen zu 450 mg alle 24 Wochen verabreicht. Die erste Folgedosis zu 450 mg sollte 24 Wochen nach der ersten Infusion gegeben werden. Zwischen jeder Ublituximab-Dosis ist ein Mindestabstand von 5 Monaten einzuhalten.*

*Ungefähr 30 – 60 Minuten vor jeder Infusion muss eine Prämedikation mit 100 mg Methylprednisolon oder 10 – 20 mg Dexamethason (oder ein Äquivalent) sowie Diphenhydramin erfolgen, um die Häufigkeit und Schwere von IRR zu reduzieren:*

### **Gegenanzeigen**

*Ublituximab sollte nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels, bei schweren aktiven Infektionen, bei stark immungeschwächtem Zustand und bei bekannten aktiven malignen Erkrankungen.*

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

*Patienten sollten während der Infusionen beobachtet werden, bei den ersten beiden Infusionen sollte eine Nachbeobachtung von mindestens einer Stunde erfolgen. Bei den Folgeinfusionen ist eine Nachbeobachtung nur dann erforderlich, wenn IRR und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen bereits aufgetreten sind.*

*Ublituximab kann potenziell schwerwiegende, mitunter lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen verursachen. Die Behandlung muss bei aktiven Infektionen bis zu deren Abklingen verschoben werden. Alle empfohlenen Impfungen sollten mindestens vier Wochen (Lebendimpfstoffe oder attenuierte Lebendimpfstoffe) bzw. möglichst mindestens zwei Wochen (inaktivierte Impfstoffe) vor Beginn der Behandlung abgeschlossen sein.*

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln**

*Eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen wird während der Behandlung mit Ublituximab und bis zur B-Zell-Repletion nicht empfohlen. Mit Ausnahme von Kortikosteroiden zur Schubbehandlung wird die gleichzeitige Gabe von Immunsuppressiva nicht empfohlen.*

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

*Präklinische Daten lassen keine besonderen Gefahren für die Reproduktionsorgane erkennen.*

*Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis mindestens vier Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Ublituximab soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.*

*Während der ersten Tage nach der Geburt kann ein Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Ublituximab während der Stillzeit angewendet werden.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.6
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.7
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ....</b>	<b>II.8</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.15</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.12

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IFN	Interferon
MS	multiple Sklerose
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RMS	schubförmige multiple Sklerose

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die multiple Sklerose (MS) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ublituximab als erwachsene Patientinnen und Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung [1].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in

- Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen (Fragestellung 1) und
- Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen (Fragestellung 2).

Der pU definiert jedoch abweichende Teilpopulationen auf Basis früherer Verfahren (siehe Abschnitt II 1.3.1).

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Die MS ist in ihren klinischen Erscheinungsformen sehr heterogen und es gibt laut pU trotz vieler verschiedener verfügbarer Therapien nach wie vor einen Bedarf an krankheitsmodifizierenden Therapien mit hoher Wirksamkeit und günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU liefert für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ausschließlich Patientenzahlen für die folgenden Teilpopulationen, die sich auf Beschlüsse des G-BA in vergleichbaren Anwendungsgebieten stützen:



- Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (ca. 186 000 bis 200 000 Patientinnen und Patienten) [2]
- Erwachsene mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (ca. 21 000 bis 23 000 Patientinnen und Patienten) [3]

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Der pU bezieht sich ausschließlich auf die Beschlüsse zu den Verfahren zu Ponesimod aus den Jahren 2021 [3] und 2022 [2]. Die vom pU angegebenen Patientenzahlen werden nicht bewertet, da sie sich nicht auf die in Abschnitt II 1.1 genannten Populationen der Fragestellungen 1 und 2 beziehen. Für die Fragestellungen 1 und 2 fehlen somit Angaben zu den Patientenzahlen.

Ohne weitere Daten können aus früheren Verfahren keine Patientenzahlen für die Fragestellungen 1 und 2 abgeleitet werden. Der Grund hierfür ist, dass in den bisherigen Verfahren Anteilswerte für die vom pU genannten Teilpopulationen insgesamt vorlagen, nicht jedoch Anteilswerte je Patientencharakteristik (Vorbehandlungsstatus und Krankheitsverlauf) [4-6]. Die Anteilswerte der früheren Verfahren können nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen werden, da beispielsweise 1 der beiden Teilpopulationen ausschließlich aus vorbehandelten Patientinnen und Patienten bestand (siehe Abschnitt II 1.3.1, 2. Aufzählungspunkt), wohingegen nun die Teilpopulationen beider Fragestellungen Patientinnen und Patienten umfassen, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt II 1.1).

Für die Gesamtpopulation (Summe der beiden Fragestellungen) ergibt sich aus den Angaben zu den oben genannten Beschlüssen eine Gesamtzahl von ca. 207 000 bis 223 000 Patientinnen und Patienten. Dabei ist jedoch zu beachten, dass diese Gesamtzahl auch Patientinnen und Patienten ohne aktive Erkrankung umfasst (siehe Ausführungen zu den Herleitungsschritten 3 und 4 in [5]), die nicht Teil der Zielpopulation sind. Die Patientenzahl der Zielpopulation liegt somit näher an der unteren Grenze der Spanne.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht in Anlehnung an bisherige Verfahren im Anwendungsgebiet von einer gleichbleibenden MS-Prävalenz aus.

Der pU zieht den jeweiligen Bevölkerungsstand vom Statistischen Bundesamt für Deutschland für die Jahre 2023 bis 2028 heran. Er basiert auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021), Variante G2-L2-W2 (moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung) [7]. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MS wird vom pU mithilfe der Bevölkerungsvorausberechnung angegeben und auf Basis der Prävalenzrate von Ponesimod fortgeschrieben [8].

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Ublituximab	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen (Fragestellung 1)	keine Angabe	Der pU liefert ausschließlich Patientenzahlen für abweichende Patientengruppen. Diese werden daher nicht bewertet.
	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen (Fragestellung 2)	keine Angabe	

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RMS: schubförmige multiple Sklerose

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen (Fragestellung 1):
  - Dimethylfumarat oder
  - Diroximelfumarat oder
  - Glatirameracetat oder
  - Interferon(IFN)-β 1a oder
  - IFN-β 1b oder
  - Teriflunomid
- Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen (Fragestellung 2):

patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren<sup>1</sup> unter Auswahl folgender Wirkstoffe:

- Fingolimod,
- Natalizumab,
- Ocrelizumab,
- Ofatumumab,
- Ozanimod und
- Ponesimod

Zu den Wirkstoffen Diroximelfumarat, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod macht der pU keine Angaben. Die Angaben des pU zum Wirkstoff Alemtuzumab werden nicht dargestellt

---

<sup>1</sup> z. B. junges Lebensalter, ein polysymptomatischer Beginn, eine schlechte Rückbildung des Schubs, hohe Läsionslast, spinale oder infratentorielle Läsionen, eine quantitative intrathekale Immunglobulin-G- und Immunglobulin-M-Synthese

und nicht bewertet, da Alemtuzumab nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Wie im Abschnitt II 1.3 weicht der pU auch bei den von ihm dargestellten Kostenangaben von den Teilpopulationen der beiden relevanten Fragestellungen ab und berechnet Kosten für abweichende Teilpopulationen. Die Behandlungsmodi von Ublituximab und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapien unterscheiden sich jedoch nicht hinsichtlich der Teilpopulationen, sodass die Kostenangaben des pU für die Teilpopulationen der relevanten Fragestellungen dargestellt und bewertet werden.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Wirkstoffe entsprechen den Fachinformationen [1,9-16].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

Für Ublituximab, Glatirameracetat und IFN- $\beta$  1a berechnet der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf Grundlage von 52 Wochen und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine entsprechend höhere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,9-16].

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ublituximab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2024, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2024 wieder.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt für Ublituximab und Ocrelizumab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Für die übrigen Wirkstoffe fallen laut pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Insgesamt berücksichtigt der pU jedoch nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies wird im Folgenden näher ausgeführt.

Der pU setzt für Ublituximab und Ocrelizumab Kosten für eine Prämedikation mit Methylprednisolon sowie Kosten zur Untersuchung auf Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus

an, welche ausschließlich vor der Behandlung anfallen. Laut Fachinformationen [1,14] ist vor jeder Infusion mit Ublituximab im Rahmen der Prämedikation Dexamethason alternativ zu Methylprednisolon sowie zusätzlich Diphenhydramin zu geben. Vor jeder Infusion mit Ocrelizumab im Rahmen der Prämedikation ist Methylprednisolon oder ein Äquivalent sowie zusätzlich ein Antihistaminikum zu geben. Für einen Teil der genannten Prämedikationen (Antihistaminikum bzw. Diphenhydramin) ist den Fachinformationen, wie zum Teil vom pU auch angemerkt, keine konkretisierende Angabe zur Dosierung zu entnehmen, sodass er hierfür keine Kosten beziffert.

Außerdem veranschlagt der pU für Natalizumab beispielsweise keine Kosten für Magnetresonanztomografie-Untersuchungen [11]. Für Dimethylfumarat veranschlagt der pU beispielsweise keine Kosten für die Bestimmung des großen Blutbilds [13] und für Glatirameracetat, IFN- $\beta$  1a, IFN- $\beta$  1b, Fingolimod und Teriflunomid veranschlagt er beispielsweise keine Kosten für die Überprüfung der Leberfunktion [9,10,12,13,16].

Der pU berücksichtigt für Ublituximab, Natalizumab und Ocrelizumab Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe. Dafür setzt der pU Kosten in Höhe von 71 € je Zubereitung für die vom ihm herangezogenen Präparate an. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [17,18].

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Ublituximab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 25 608,67 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die angegebenen Arzneimittelkosten sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel. Es fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Prämedikation an. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung von den Angaben des pU abweichen.

Für Dimethylfumarat, Glatirameracetat, IFN- $\beta$  1a, IFN- $\beta$  1b, Teriflunomid und Fingolimod beinhalten die angegebenen Jahrestherapiekosten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Jahrestherapiekosten sind (bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer, siehe Abschnitt II 2.1) in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt.

Für Natalizumab beinhalten die angegebenen Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten

gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung von den Angaben des pU abweichen.

Für Ocrelizumab beinhalten die angegebenen Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Prämedikation an. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung von den Angaben des pU abweichen.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Ublituximab	Erwachsene mit RMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung	25 326,80	128,05	153,83	25 608,67	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer plausibel. Es fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Prämedikation an. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können von den Angaben des pU abweichen.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Glatirameracetat	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen (Fragestellung 1)	11 263,11	0	0	11 263,11	Die Jahrestherapiekosten sind (bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer) in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt.
IFN-β 1a		22 283,43	0	0	22 283,43	
Dimethylfumarat		6401,20	0	0	6401,20	
IFN-β 1b		18 483,33	0	0	18 483,33	
Teriflunomid		6945,06	0	0	6945,06	
Diroximelfumarat		keine Angabe				

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> unter Auswahl folgender Wirkstoffe:						
Fingolimod	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen (Fragestellung 2)	1642,54	0	0	1642,54	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt.
Natalizumab		32 751,29	0	923,00	33 674,29	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können von den Angaben des pU abweichen.
Ocrelizumab		25 238,16	126,38	142,00	25 506,54	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Prämedikation an. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können von den Angaben des pU abweichen.
Ofatumumab		keine Angabe				–
Ozanimod		keine Angabe				–
Ponesimod	keine Angabe				–	
a. Angaben des pU. Sie beziehen sich auf abweichende Patientengruppen. Jedoch unterscheiden sich die Kosten nicht hinsichtlich der Patientengruppen, sodass die Angaben des pU für die Teilpopulationen der relevanten Fragestellungen dargestellt und bewertet werden. b. unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren, z. B. junges Lebensalter, ein polysymptomatischer Beginn, eine schlechte Rückbildung des Schubs, hohe Läsionslast, spinale oder infratentorielle Läsionen oder eine quantitative intrathekale Immunglobulin-G- und Immunglobulin-M-Synthese GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RMS: schubförmige multiple Sklerose						



## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, den erwarteten Versorgungsanteil von Ublituximab derzeit nicht abschließend quantifizieren zu können. Er geht aber davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Ublituximab im Versorgungsalltag erhalten werden, aufgrund verschiedener Einflussfaktoren geringer sein wird als die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Der pU beschreibt Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, schwere aktive Infektionen, einen stark immungeschwächten Zustand und bekannte aktive maligne Erkrankungen als Kontraindikationen für eine Therapie mit Ublituximab gemäß der Fachinformation [1]. Er gibt an, dass sich hierdurch kein relevanter Einfluss auf den Versorgungsanteil ergibt.

Die Therapie mit Ublituximab erfolgt laut pU überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Neuraxpharm. Briumvi 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. 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; Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) vom 19. Mai 2022. 2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5428/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Ponesimod\\_D-766\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5428/2022-05-19_AM-RL-XII_Ponesimod_D-766_BAnz.pdf).
3. 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; Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) [online]. 2021 [Zugriff: 12.03.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5160/2021-12-02\\_AM-RL-XII\\_Ponesimod-Pat-b\\_D-702\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5160/2021-12-02_AM-RL-XII_Ponesimod-Pat-b_D-702_BAnz.pdf).
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocrelizumab (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 15.04.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a18-06\\_ocrelizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a18-06_ocrelizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ponesimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-83\\_ponesimod\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-83_ponesimod_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ponesimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-159\\_ponesimod\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-159_ponesimod_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
7. Janssen-Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Ponesimod (Ponvory); Modul 3A. 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5263/2021\\_06\\_14\\_Modul\\_3A\\_Ponesimod.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5263/2021_06_14_Modul_3A_Ponesimod.pdf).
8. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand; Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0001&bypass=true&levelindex=0&levelid=1694538293077>.
9. Bayer. Fachinformation Betaferon 250 Mikrogramm/ml.; Stand: Dezember 2022. 2022.

10. Biogen. Fachinformation Avonex 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung; Stand: Dezember 2022. 2022.
11. Biogen. Fachinformation Tysabri 300 mg; Stand: Mai 2022. 2022.
12. Devatis. Fachinformation Fingolimod Devatis 0,5 mg Hartkapseln; Stand: September 2022. 2022.
13. Mylan. Fachinformation Teriflunomid Mylan 14 mg Filmtabletten; Stand: Januar 2023. 2023.
14. Roche. Fachinformation Ocrevus; Stand: April 2023. 2023.
15. Stadapharm. Fachinformation Dimethylfumarat STADA 240 mg magensaftresistente Hartkapseln; Stand: Januar 2023. 2023.
16. Viatrix. Fachinformation Clift 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: März 2023. 2023.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 13.03.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).
18. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 13.03.2024]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).