

Zusammenfassende Dokumentation

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

Ublituximab (schubförmige Multiple Sklerose)

Vom 1. August 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	27
4.	Verfahrensablauf	27
5.	Beschluss	29
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	43
B.	Bewertungsverfahren.....	44
1.	Bewertungsgrundlagen	44
2.	Bewertungsentscheidung	44
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	44
2.2	Nutzenbewertung	44
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	45
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	46
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	50
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	51
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	51
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	53
5.1	Stellungnahme: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH.....	53
5.2	Stellungnahme: Merck Healthcare Germany GmbH.....	119
5.3	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	126

5.4	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH	132
5.5	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	141
5.6	Stellungnahme tellungnehmer: Prof. Ralf Gold, Direktor der Neurolog. Univ.klinik der Ruhr Univ.Bochum, St. Josef Hospital, Vorsitzender des Ärztlichen Beirats der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG)	160
5.7	Stellungnahme: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	167
5.8	Stellungnahme: Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)	173
5.9	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	179
5.10	Stellungnahme: Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)	182
5.11	Stellungnahme: Prof. Dr. med. Gereon Nelles, Facharzt für Neurologie	191
D.	Anlagen	196
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	196
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	212

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ublituximab am 1. Februar 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 26. Januar 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie der vom IQWiG erstellten Addenda zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ublituximab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ublituximab (Briumvi) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.08.2024):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ublituximab:

- Dimethylfumarat oder Diroximelfumarat oder Glatirameracetat oder Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Teriflunomid

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ublituximab:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren² unter Auswahl folgender Wirkstoffe:

Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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

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

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

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

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

² z.B. Lebensalter, Symptomatik zu Beginn, Rückbildung der Schübe, Läsionslast und Lokalisation der Läsionen, Vorliegen einer intrathekalen Immunglobulinsynthese

Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

zu 1. Zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS) bei Erwachsenen sind neben Ublituximab grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen: Alemtuzumab, Azathioprin, Cladribin, Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Fingolimod, Glatirameracetat, Glucocorticoide (Methylprednisolon sowie Prednisolon), (Peg-)Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Mitoxantron, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimid, Siponimod und Teriflunomid.

Die Zulassungen der einzelnen Wirkstoffe unterscheiden sich zum Teil hinsichtlich einer erforderlichen Vorbehandlung und der Krankheitsaktivität.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
- Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014
- Dimethylfumarat: Beschlüsse nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014 und vom 18. Januar 2024
- Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015 (Neubewertung nach Fristablauf), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet), 20. Juni 2019 (neues Anwendungsgebiet)
- Cladribin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018
- Ocrelizumab: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2018
- Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. November 2018 (Neubewertung nach Fristablauf)
- Siponimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. August 2020
- Ozanimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 7. Januar 2021
- Ponesimod: Beschlüsse nach § 35a SGB V vom 2. Dezember 2021 und 19. Mai 2022

Des Weiteren liegt ein Therapiehinweis zu Natalizumab im Anwendungsgebiet der Multiplen Sklerose vor (Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009).

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

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

Insgesamt ist die Evidenzbasis im vorliegenden Anwendungsgebiet als eingeschränkt zu betrachten. Für den deutschen Versorgungskontext ist insbesondere die S2k-Leitlinie³ relevant.

In Analogie zu dem in der Leitlinie empfohlenen Therapiealgorithmus wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsschwere vorgenommen. Vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne aktiven Krankheitsverlauf sind gemäß Zulassung nicht vom zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst, das sich auf das Vorliegen einer aktiven Erkrankung beschränkt.

Glucocorticoide stellen grundsätzlich die Therapie der ersten Wahl bei einem akuten Schub dar, werden jedoch nicht für die Schubprophylaxe empfohlen und kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie für keine der Patientenpopulationen in Frage.

Patientengruppe a: Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

Für therapienaive Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, werden grundsätzlich die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b und Teriflunomid empfohlen. In der Gesamtschau der Evidenzlage sind diese als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen für die Patientengruppe a) anzusehen und kommen jeweils für den überwiegenden Teil dieser Patientinnen und Patienten in Frage.

Azathioprin und Mitoxantron sind aufgrund ihrer Zulassung nur für eine eingeschränkte Teilpopulation der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation angezeigt und werden, auch vor dem Hintergrund der unzureichenden Evidenz und der diesbezüglich restriktiven Leitlinienempfehlungen, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusammenfassend werden für Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b oder Teriflunomid als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Patientengruppe b: Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

Für Therapienaive mit Hinweisen für einen schweren Krankheitsverlauf sowie Vorbehandelte, die einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, werden gemäß der Leitlinie die Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod empfohlen.

Hinsichtlich des Einsatzes von Alemtuzumab und Cladribin wurden in den letzten Jahren zunehmend Sicherheitsrisiken bekannt, verdeutlicht unter anderem durch die Herausgabe von Rote-Hand-Briefen (Cladribin 2022 mit Warnung vor Leberschäden, Alemtuzumab 2020 mit Warnung vor kardiovaskulären und Autoimmunerkrankungen).

³ [Hemmer B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen](#), S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Für beide Wirkstoffe ist die Anwendung gemäß der jeweiligen Zulassung zudem zeitlich begrenzt (auf maximal 4 Jahre bei Alemtuzumab und 2 Jahre bei Cladribin) und folgt einer gepulsten Therapiestrategie, für die insgesamt nur wenig belastbare Evidenz vorliegt. Vor diesem Hintergrund werden die genannten Wirkstoffe nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Gemäß der Leitlinienempfehlungen erfolgt die Auswahl für einen der in Betracht kommenden Wirkstoffe patientenindividuell in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität und etwaigen Prognosefaktoren (z.B. Lebensalter, Symptomatik zu Beginn, Rückbildung der Schübe, Läsionslast und Lokalisation der Läsionen, Vorliegen einer intrathekalen Immunglobulinsynthese).

In der Gesamtschau der Evidenz und der obigen Ausführungen wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren, unter Auswahl von Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose, 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, bestimmt.

Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht. Überdies sind die Therapiehinweise zu Natalizumab zu berücksichtigen.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ublituximab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen
Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Daten der doppelblinden randomisierten Phase-III-Studien ULTIMATE I und II vorgelegt, in denen Ublituximab gegenüber Teriflunomid verglichen wurde.

In die Studien wurden Erwachsene im Alter von ≥ 18 bis ≤ 55 Jahren mit schubförmiger Multipler Sklerose eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten eine aktive Erkrankung aufweisen, die durch das Vorliegen von mindestens 2 Schüben in den letzten 2 Jahren oder 1 Schub im letzten Jahr und/oder mindestens 1 Gadolinium(Gd)-anreichernden Läsion in der Magnetresonanztomografie (MRT) zum Zeitpunkt des Screenings definiert war.

Insgesamt wurden 549 (ULTIMATE I) bzw. 545 (ULTIMATE II) Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die jeweilige Zuteilung auf den Interventions- (Behandlung mit Ublituximab)

bzw. den Vergleichsarm (Behandlung mit Teriflunomid) erfolgte per 1:1-Randomisierung. In beiden Studien betrug die Behandlungsdauer 96 Wochen.

Im Dossier wurden die Daten zur Gesamtpopulation der Studien ULTIMATE I und II für die Nutzenbewertung vorgelegt. Dabei wurde dieses auf Basis einer Definition der Zielpopulation verfasst, die nicht der im Rahmen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommenen Differenzierung bzw. Definition der Patientengruppen entspricht. Im Stellungnahmeverfahren wurden Daten für eine entsprechend der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie relevanten Studienteilpopulation nachgereicht, die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegt werden.

Entsprechend der Patientengruppe a umfasst die relevante Studienteilpopulation Patientinnen und Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen. Letzteres wurde dabei wie folgt durch den pharmazeutischen Unternehmer operationalisiert: Bei den in die Auswertungen einbezogenen Patientinnen und Patienten dürfen keine hohe Schubfrequenz (höchstens 2 Schübe in den letzten 2 Jahren sowie höchstens 1 Schub im letzten Jahr zum Zeitpunkt des Screenings) und keine hohe MRT-Läsionslast (höchstens 1 Gd-anreichernde Läsionen oder höchstens 8 T2-Läsionen zu Studienbeginn) vorliegen.

Insgesamt erfüllten 172 (ULTIMATE I) bzw. 183 (ULTIMATE II) Patientinnen und Patienten diese Voraussetzungen; hiervon wurden 97 bzw. 75 mit Ublituximab und 75 bzw. 93 mit Teriflunomid behandelt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse der Metaanalyse individueller Patientendaten der Studien ULTIMATE I und II herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Auswertungen der Sicherheitserhebung. Insgesamt trat ein tödlich verlaufenes unerwünschtes Ereignis (UE) unter den mit Ublituximab behandelten Patientinnen und Patienten der Studie ULTIMATE I auf.

Morbidität

Bestätigte Krankheitsschübe

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe, operationalisiert über die jährliche Schubrate, zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ublituximab.

Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Während sich für Frauen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisen lässt, ergibt sich für Männer ein statistisch signifikanter Vorteil von Ublituximab.

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schweregrad der Behinderung (Multiple Sclerosis Functional Composite [MSFC])

Der MSFC stellt ein Messinstrument zur Erfassung des Schweregrades der Behinderung bei Multipler Sklerose dar. Dabei wird der z-Score als standardisierter Gesamtwert aus den Ergebnissen des Timed 25-foot Walk (T25-FW) zur Erfassung der Gehfähigkeit, des 9-Hole Peg Test (9-HPT) zur Erfassung der Koordination und des Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3) zur Beurteilung der Kognition ermittelt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt neben Daten aus stetigen Auswertungen zur Veränderung gegenüber Studienbeginn zu Woche 96 Auswertungen von Responderanalysen zum MSFC z-Score vor, die sich auf eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 15 % des individuellen Baseline-Wertes beziehen. Da bei diesem Vorgehen die Patientenrelevanz der jeweiligen Veränderung im MSFC-z-Score unklar ist, werden hier ausschließlich die stetigen Auswertungen zur Veränderung gegenüber Studienbeginn zur Woche 96 berücksichtigt.

In der Metaanalyse zeigt sich für den MSFC-z-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fatigue (Fatigue Impact Scale [FIS])

Der FIS ist ein Messinstrument zur Erfassung der Fatigue-bezogenen Symptomatik und deren Auswirkungen auf das tägliche Leben von Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose. Da bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung der Fatigue möglich und patientenrelevant sind, werden die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 96 berücksichtigt.

In der Metaanalyse zum Gesamtscore des FIS zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Multiple Sclerosis Quality of Life 54 [MSQoL-54]

Der MSQoL-54 ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose.

Aus den Werten von 12 Subskalen können die Summenscores Physical Health Composite Score (PHCS) bzw. Mental Health Composite Score (MHCS) gebildet werden, die die physische Gesundheit bzw. psychische Gesundheit zusammenfassen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite vor. Unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes im vorliegenden Anwendungsgebiet und der durchschnittlichen Baseline-Werte im mittleren Skalenbereich zu Studienbeginn ist davon auszugehen, dass für die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglich ist. Daher werden vorliegend Auswertungen zu beiden Operationalisierungen berücksichtigt.

In der Metaanalyse zum Summenscore PHCS zeigt sich für Verbesserung und Verschlechterung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ublituximab.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen sich hingegen in den Auswertungen zu Verbesserung und Verschlechterung des Summenscores MHCS.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

In den metaanalytischen Auswertungen zu SUEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Während sich für Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ublituximab ableiten lässt, zeigen sich für Männer keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UEs und Therapieabbrüche aufgrund von UEs

Für die Endpunkte schwere UEs und Therapieabbrüche aufgrund von UEs zeigen sich in der Metaanalyse jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Infusionsbedingte Reaktionen (UEs), erniedrigte Lymphozytenzahl (schwere UEs)

Für die Endpunkte infusionsbedingte Reaktionen (UEs) und erniedrigte Lymphozytenzahl (schwere UEs) zeigen sich in der Metaanalyse jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Ublituximab.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Alopezie (UEs)

Für den Endpunkt Alopezie (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ublituximab.

Gesamtbewertung

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der Studien ULTIMATE I und II zugrunde, in denen Ublituximab gegenüber Teriflunomid über einen Zeitraum von 96 Wochen verglichen wurde.

Dabei werden die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen zur relevanten Studienteilpopulation, die der Patientengruppe a (Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen) entspricht, für die Nutzenbewertung herangezogen.

In den Studien trat ein Todesfall unter den mit Ublituximab behandelten Patientinnen und Patienten auf.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ublituximab gegenüber Teriflunomid für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe, operationalisiert über die jährliche Schubrate. In Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Geschlecht bestätigt sich dieser Vorteil nur in der Gruppe der Männer, während sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gruppe der Frauen zeigt. Für die Endpunkte bestätigte Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung und Fatigue ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Hinsichtlich der Lebensqualität ergeben sich Vorteile von Ublituximab gegenüber Teriflunomid für den körperlichen Summenscore PHCS des MSQoL-54, wohingegen sich für den psychischen Summenscore MHCS keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen.

Bezüglich der Nebenwirkungen liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Endpunkte schwere UEs und Therapieabbrüche aufgrund von UEs vor. Beim Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergibt sich insgesamt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied, wenngleich sich für Frauen ein Nachteil von Ublituximab im Sinne einer Effektmodifikation zeigt, der sich für Männer nicht darstellt.

Unter den spezifischen UEs fallen Nachteile von Ublituximab gegenüber Teriflunomid bei infusionsbedingten Reaktionen und erniedrigter Lymphozytenzahl auf; keine statistisch signifikanten Unterschiede hingegen liegen bei Infektionen und parasitären Erkrankungen vor. Für den Endpunkt Alopezie zeigt sich ein Vorteil von Ublituximab gegenüber Teriflunomid.

In der Gesamtschau zeigen sich somit Vorteile für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe in der Kategorie Morbidität und für den körperlichen Summenscore des MSQoL-54 in der Kategorie Lebensqualität. Die beobachteten Vorteile spiegeln sich allerdings nicht in weiteren

patientenrelevanten Endpunkten wie der Behinderungsprogression oder Fatigue wider und werden daher insgesamt im Ausmaß als gering eingeschätzt.

Hervorzuheben ist in der vorliegenden Patientenpopulation die beobachtete Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht. So konnte der gezeigte statistisch signifikante Vorteil im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe im Rahmen einer Subgruppenanalyse nur für Männer bestätigt werden, nicht jedoch für Frauen. Diese Effektmodifikation stellt sich darüber hinaus auch in der Kategorie der Nebenwirkungen im Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dar: Hier ergibt sich für Männer kein statistisch signifikanter Unterschied, während sich für Frauen ein statistisch signifikanter Nachteil zeigt.

Trotz dieser beobachteten Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht in zwei Endpunktkategorien wird vorliegend unter Berücksichtigung der Versorgungssituation sowie der Einschätzung der klinischen Sachverständigen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von einer weiteren Unterteilung der zu bewertenden Patientenpopulation abgesehen. Auch seitens der europäischen Zulassungsbehörde wurden auf Basis der zulassungsbegründenden Evidenz keine unterschiedlichen Therapieempfehlungen für Männer und Frauen ausgesprochen. Daher wird insgesamt bei der Bewertung des Zusatznutzens keine Differenzierung zwischen Frauen und Männern vorgenommen.

Im Ergebnis stellt der G-BA somit einen geringen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber Teriflunomid bei Erwachsenen mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Metaanalyse individueller Patientendaten der doppelblinden randomisierten Studien ULTIMATE I und II. Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird jeweils als niedrig eingestuft.

Unsicherheiten resultieren jedoch aus der beschriebenen Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht, die sich in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen zeigt.

Weitere Limitationen ergeben sich in Anbetracht des Anteils von Vorbehandelten in der relevanten Studienteilpopulation: Etwa 17,5 % der Patientinnen und Patienten erhielt eine Vorbehandlung, überwiegend mit dem in Europa nicht zugelassenen Wirkstoff Laquinimod. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Zielpopulation (Patientinnen und Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben) ist daher von einer eingeschränkten Aussagesicherheit der für die Nutzenbewertung relevanten Daten auszugehen.

In der Gesamtschau wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

Der Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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, konnten keine

geeigneten Studien für einen Vergleich von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden. In den zulassungsbegründenden Studien ULTIMATE I und II erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Teriflunomid. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden diese Studien aufgrund des fehlenden Vergleiches mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um Nutzenbewertung des Arzneimittels Briumvi mit dem Wirkstoff Ublituximab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

In diesem Anwendungsgebiet wurden der Fragestellung für die Nutzenbewertung zwei Patientengruppen zugrunde gelegt:

a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

und

b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe werden die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b oder Teriflunomid bestimmt.

Für die Nutzenbewertung liegen die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zur relevanten Studienteilpopulation der doppelblinden randomisierten Studien ULTIMATE I und II vor, in denen Ublituximab gegenüber Teriflunomid verglichen wird.

Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil von Ublituximab für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe; keine bewertungsrelevanten Unterschiede ergeben sich für die Endpunkte bestätigte Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung und Fatigue.

Hinsichtlich der Lebensqualität ergeben sich Vorteile von Ublituximab für den körperlichen Summenscore des MSQoL-54.

Bezüglich der Nebenwirkungen liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Endpunkte schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen vor.

Die beobachteten Vorteile von Ublituximab in den Endpunkten bestätigte Krankheitsschübe und körperlicher Summenscore des MSQoL-54 bei der Lebensqualität spiegeln sich zusammenfassend nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie der

Behinderungsprogression oder Fatigue wider und werden daher im Ausmaß als gering eingeschätzt.

In den vorgelegten Auswertungen zeigt sich eine Effektmodifikation nach dem Merkmal Geschlecht: Der Vorteil von Ublituximab im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe bestätigt sich lediglich in der Subgruppe der Männer, wohingegen sich in der Subgruppe der Frauen ein Nachteil im Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergibt.

Vor dem Hintergrund der gezeigten Effektmodifikation sowie in Anbetracht des Anteils von Vorbehandelten in der relevanten Studienteilpopulation wird die Aussagesicherheit der Daten vorliegend als Hinweis eingestuft.

Zusammenfassend wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber Teriflunomid festgestellt.

zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren, unter Auswahl von Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod bestimmt.

In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers konnten keine Studien identifiziert werden, die einen Vergleich von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen.

Ein Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

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

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

Insgesamt sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben mit Unsicherheiten behaftet, die u.a. darauf beruhen, dass die Summe der geschätzten Anzahlen für die beiden Patientengruppen lediglich einen Anteil aller Patientinnen und Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose umfasst. Somit entsteht eine Diskrepanz zu den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten der bisherigen Beschlüsse im Anwendungsgebiet.

Bezüglich der Obergrenzen werden dem Beschluss daher die Angaben zur Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose aus den Beschlüssen über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Ponesimod (vom 2. Dezember 2021 und 19. Mai 2022) zugrunde gelegt und die Anteile der Patientengruppen a und b entsprechend dem Verteilungsverhältnis aus den durch den pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Patientenzahlen berechnet.

Da die Anteilswerte der Patientengruppen a und b in Summe nicht mehr als 100 % ergeben können, wird davon ausgegangen, dass die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet einen Wert von 223 000 nicht überschreiten kann.

Unsicherheiten der geschilderten Schätzung zu den Obergrenzen resultieren aus der fehlenden Einschränkung auf das Vorliegen einer aktiven Erkrankung bei den Angaben der Beschlüsse zu Ponesimod, woraus sich eine Überschätzung ergeben kann.

Hinsichtlich der Untergrenzen werden dem Beschluss die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben zugrunde gelegt.

Diese basieren u.a. auf der Ermittlung der Prävalenz anhand von Daten des Bundesamtes für Soziale Sicherung, Analysen ambulanter Abrechnungsdaten sowie Daten aus MS-Registern.

Limitationen resultieren dabei aus der fehlenden Beschränkung auf die GKV bei der Schätzung der Prävalenz und Unsicherheiten bei der Ermittlung von Anteilswerten der RMS.

Ferner stellen das Fehlen einer einheitlichen Definition für einen schweren Krankheitsverlauf bzw. eine hohe Krankheitsaktivität sowie Unsicherheiten bei der Ermittlung von Anteilswerten einer fehlenden Vorbehandlung Limitationen der o.g. genannten Herangehensweise dar.

Insgesamt sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Briumvi (Wirkstoff: Ublituximab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juli 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/briumvi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung sollte durch Fachärztinnen bzw. -ärzte für Neurologie oder für Nervenheilkunde mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose erfolgen.

Für Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht: Der Vorteil von Ublituximab im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe bestätigt sich lediglich in der Subgruppe der Männer, wohingegen sich in der Subgruppe der Frauen ein Nachteil im Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergibt.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2024).

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

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

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

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für Interferon beta-1a und Glatirameracetat liegen unterschiedliche Wirkstärken und Dosierungsangaben vor. Es werden nur die wirtschaftlichsten Optionen abgebildet.

Nach 2 Jahren sollte gemäß Fachinformation eine Fortsetzung der Therapie mit Natalizumab über diesen Zeitraum hinaus nur dann in Betracht gezogen werden, wenn zuvor eine erneute Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen wurde.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ublituximab	kontinuierlich, 1 x alle 24 Wochen	2,2	1	2,2
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dimethylfumarat	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Diroximelfumarat	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Glatirameracetat	kontinuierlich, 3 x wöchentlich	156,4	1	156,4
Interferon beta-1a	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52,1	1	52,1
Interferon beta-1b	kontinuierlich, alle 2 Tage	182,5	1	182,5
Teriflunomid	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ublituximab	kontinuierlich, 1 x alle 24 Wochen	2,2	1	2,2
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren unter Auswahl folgender Wirkstoffe:				
Fingolimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Natalizumab	kontinuierlich, alle 4 Wochen	13,0	1	13,0
Ocrelizumab	kontinuierlich, alle 6 Monate	2,0	1	2,0
Ofatumumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Ozanimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Ponesimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ublituximab	450 mg	1 x 450 mg	3 x 150 mg	2,2	6,6 x 450 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dimethylfumarat	240 mg	480 mg	2 x 240 mg	365,0	730,0 x 240 mg
Diroximelfumarat	462 mg	924 mg	4 x 231 mg	365,0	1 460,0 x 231 mg
Glatirameracetat	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	156,4	156,4 x 40 mg
Interferon beta-1a	30 µg	30 µg	1 x 30 µg	52,1	52,1 x 30 µg
Interferon beta-1b	250 µg	250 µg	1 x 250 µg	182,5	182,5 x 250 µg
Teriflunomid	14 mg	14 mg	1 x 14 mg	365,0	365,0 x 14 mg

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ublituximab	450 mg	1 x 450 mg	3 x 150 mg	2,2	6,6 x 450 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren unter Auswahl folgender Wirkstoffe:					
Fingolimod	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	365,0	365,0 x 0,5 mg
Natalizumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	13,0	13,0 x 300 mg
Ocrelizumab	920 mg	920 mg	1 x 920 mg	2,0	2 x 920 mg
Ofatumumab	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	12,0	12,0 x 20 mg
Ozanimod	0,92 mg	0,92 mg	1 x 0,92 mg	365,0	365,0 x 0,92 mg
Ponesimod	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365,0 x 20 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ublituximab 150 mg	3 IFK	12 277,87 €	2,00 €	697,90 €	11 577,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren unter Auswahl folgender Wirkstoffe:					
Dimethylfumarat 240 mg	196 HKM	3 194,10 €	2,00 €	409,42 €	2 782,68 €
Diroximelfumarat 231 mg	360 HKM	2 938,07 €	2,00 €	164,50 €	2 771,57 €
Glatirameracetat 40 mg	36 FER	2 732,31 €	2,00 €	130,93 €	2 599,38 €
Interferon beta-1a 30 µg	12 PEN	5 974,70 €	2,00 €	337,92 €	5 634,78 €
Interferon beta-1b 250 µg	42 PLI	4 472,02 €	2,00 €	216,09 €	4 253,93 €
Teriflunomid 14 mg	84 FTA	1 721,51 €	2,00 €	81,45 €	1 638,06 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; HKM = magensaftresistente Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2024

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ublituximab 150 mg	3 IFK	12 277,87 €	2,00 €	697,90 €	11 577,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren unter Auswahl folgender Wirkstoffe:					
Fingolimod 0,5 mg	98 HKP	446,60 €	2,00 €	20,66 €	423,94 €
Natalizumab 300 mg	1 IFK	1 998,88 €	2,00 €	110,86 €	1 886,02 €
Ocrelizumab 920 mg	1 ILO	12 621,08 €	2,00 €	0,00 €	12 619,08 €
Ofatumumab 20 mg	3 PEN	3 905,37 €	2,00 €	219,74 €	3 683,63 €
Ozanimod 0,92 mg	98 HKP	5 469,17 €	2,00 €	309,05 €	5 158,12 €
Ponesimod 20 mg	84 FTA	3 735,34 €	2,00 €	210,03 €	3 523,31 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen					

Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Diese nachfolgend dargestellten Maßnahmen sind nicht für alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

Zur Reduktion infusionsbedingter Reaktionen muss gemäß der Fachinformation von Ublituximab bzw. Ocrelizumab eine Prämedikation (30 – 60 Minuten vor jeder Infusion bzw. kurz vor jeder Injektion) mit einem Kortikosteroid und einem Antihistaminikum erfolgen. Für das Kortikosteroid wird jeweils die wirtschaftlichste der empfohlenen Optionen dargestellt. Zu dem Antihistaminikum wird jeweils keine weitere konkretisierende Angabe hinsichtlich der Dosierung gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Ublituximab							
Dexamethason 20 mg ^{4, 5}	10 TAB	32,42 €	2,00 €	0,00 €	30,42 €	2,2	10,14 € ⁶
Diphenhydramin	nicht bezifferbar						
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b)							
Ocrelizumab							
Dexamethason 20 mg ^{4, 7}	10 TAB	32,42 €	2,00 €	0,00 €	30,42 €	2	10,14 € ⁶
Antihistaminikum	nicht bezifferbar						
<u>Abkürzungen:</u> PLH = Pulver u Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Tab: 15. Juni 2024

Patientinnen und Patienten, die Ublituximab, Ocrelizumab oder Ofatumumab erhalten sollen, sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

4 Festbetrag

5 Gemäß Fachinformation sollen 100 mg Methylprednisolon oder 10 – 20 mg Dexamethason (oder ein Äquivalent) verabreicht werden, ohne Konkretisierung der Darreichungsform.

6 Es wird eine Haltbarkeit von 3 Jahren berücksichtigt.

7 Gemäß Fachinformation soll 20 mg orales Dexamethason (oder ein Äquivalent) verabreicht werden.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen⁸ notwendig werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ublituximab	HBV-Screening			
	Hepatitis B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	Hepatitis B HBV-Antikörper-Status (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b)				
Ocrelizumab bzw. Ofatumumab	HBV-Screening			
	Hepatitis B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	Hepatitis B HBV-Antikörper-Status (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

8 S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011; https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

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

Referenzen:

Fachinformation zu Ublituximab (Briumvi); Briumvi® 150 mg Neuraxpharm; Stand: 02/2024

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Oktober 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 26. Januar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ublituximab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. Januar 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ublituximab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. April 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juni 2024 statt.

Mit Schreiben vom 11. Juni 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurden dem G-BA am 8. Juli 2024 bzw. am 12. Juli 2024 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Juli 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. August 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Juni 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Juni 2024 3. Juli 2024 17. Juli 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. August 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 1. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Ublituximab (schubförmige Multiple Sklerose)

Vom 1. August 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. August 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. August 2024 (BAnz AT 25.09.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ublituximab wie folgt ergänzt:

Ublituximab

Beschluss vom: 1. August 2024

In Kraft getreten am: 1. August 2024

BAnz AT 09.10.2024 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Mai 2023):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. August 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ublituximab:

- Dimethylfumarat oder Diroximelfumarat oder Glatirameracetat oder Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Teriflunomid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ublituximab gegenüber Teriflunomid:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ublituximab:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren⁹ unter Auswahl folgender Wirkstoffe:

Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

⁹ z.B. Lebensalter, Symptomatik zu Beginn, Rückbildung der Schübe, Läsionslast und Lokalisation der Läsionen, Vorliegen einer intrathekalen Immunglobulinsynthese

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁰

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑↑	Vorteil im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑↑	Vorteil im körperlichen Summenscore des MSQoL-54.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Vor- und Nachteile bei einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studien ULTIMATE I und II:

- Ublituximab vs. Teriflunomid
- doppelblinde RCTs, Behandlungsdauer jeweils 96 Wochen

¹⁰ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-13) und dem Addendum (A24-68), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab vs. Teriflunomid
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität^a					
ULTIMATE I	99	1 (1,0)	91	0 (0,0)	— ^b
ULTIMATE II	75	0 (0,0)	94	0 (0,0)	— ^b
Gesamt					— ^b

Morbidität

Endpunkt	Ublituximab			Teriflunomid			Ublituximab vs. Teriflunomid
	N	N _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	N _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert
Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert) - jährliche Schubrate							
ULTIMATE I	97	13	k. A. ^c	90	19	k. A. ^c	0,62 [0,13; 1,11]; 0,231
ULTIMATE II	75	5	0,04 [0,01; 0,15]	93	24	0,14 [0,05; 0,41]	0,27 [-0,01; 0,55]; 0,014
Gesamt ^d							0,42 [0,15; 0,68]; 0,007
<i>Subgruppenanalysen nach Geschlecht</i>							
<u>ULTIMATE I</u>							
Männer	42	4	0,05 [k. A.]	35	11	0,18 [k. A.]	0,29 [0,07; 0,98]; 0,024
Frauen	55	9	0,10 [k. A.]	55	8	0,08 [k. A.]	1,17 [0,4; 3,5]; 0,741
<u>ULTIMATE II</u>							
Männer	32	0	0,00 [k. A.]	36	12	0,19 [k. A.]	k. A.; < 0,001
Frauen	43	5	0,06 [k. A.]	57	12	0,12 [k. A.]	0,54 [0,15; 1,64]; 0,238
<u>Gesamt</u>							Interaktion: 0,033
Männer	74	4	0,03 [k. A.]	71	23	0,19 [k. A.]	0,16 [0,04; 0,47]; < 0,001
Frauen	98	14	0,07 [0,02; 0,20]	112	20	0,09 [0,03; 0,25]	0,74 [0,19; 1,29]; 0,425
Endpunkt	Ublituximab			Teriflunomid			Ublituximab vs. Teriflunomid

	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		HR [95 %-KI]; p-Wert
bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)^e							
ULTIMATE I	97	a) n. e. b) 1 (1,0)		90	c) n. e. 2 (2,2)		0,46 [0,04; 5,10]; 0,518
ULTIMATE II	75	d) n. e. 3 (4,0)		93	e) n. e. 6 (6,5)		0,59 [0,15; 2,38]; 0,457
Gesamt ^d							0,52 [0,16; 1,72]; 0,276
Endpunkt	Ublituximab			Teriflunomid			Ublituximab vs. Teriflunomid
	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW [95 %-KI]	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert
Schweregrad der Behinderung (MSFC)							
<i>z-Score^g</i>							
ULTIMATE I	97	f) 0,03 (1,94)	0,64 [0,39; 0,89]	90	0,09 (1,74)	0,39 [0,14; 0,64]	0,25 [-0,01; 0,52]; 0,062
ULTIMATE II	75	-0,18 (2,58)	0,66 [0,36; 0,97]	93	0,01 (1,85)	0,54 [0,27; 0,82]	0,12 [-0,19; 0,43]; 0,455
Gesamt ^d							0,19 [-0,02; 0,40]; 0,080
<i>Gehfähigkeit (T25-FW [Sekunden]^h)</i>							
ULTIMATE I	97	6,86 (5,81)	0,13 [-0,19; 0,45]	90	6,33 (3,47)	0,16 [-0,16; 0,48]	-0,03 [-0,40; 0,34]
ULTIMATE II	75	7,12 (5,56)	-0,18 [-0,76; 0,40]	93	6,69 (4,05)	-0,22 [-0,75; 0,32]	0,04 [-0,67; 0,74]
Gesamt ^d							0,01 [-0,38; 0,40]
<i>Koordination (9-HPT [Sekunden]^h)</i>							
ULTIMATE I	97	0,04 (0,01)	0,002 [0,001; 0,004]	90	0,04 (0,01)	0,001 [-0,001; 0,002]	0,001 [-0,000; 0,003]
ULTIMATE II	75	0,05 (0,01)	0,003 [0,001; 0,005]	93	0,05 (0,01)	0,000 [-0,001; 0,002]	0,003 [0,001; 0,004]
Gesamt ^d							0,002 [0,001; 0,003]
<i>Kognition (PASAT-3 [korrekte Antworten]^g)</i>							

ULTIMATE I	97	46,80 (9,65)	4,84 [2,84; 6,85]	90	45,93 (11,27)	3,67 [1,68; 5,66]	1,18 [-0,83; 3,19]
ULTIMATE II	75	46,68 (12,40)	4,68 [2,66; 6,71]	93	46,52 (12,01)	5,17 [3,30; 7,04]	-0,48 [-2,39; 1,43]
Gesamt ^d							0,35 [-1,11; 1,81]
Endpunkt	Ublituximab			Teriflunomid			Ublituximab vs. Teriflunomid
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
Fatigue (FIS – Verbesserung / Verschlechterung zu Woche 96)ⁱ							
<i>Gesamtscore</i>							
<u>Verbesserung</u>							
ULTIMATE I	97	17 (17,5)		90	9 (10,0)		1,75 [0,82; 3,73]; 0,144
ULTIMATE II	75	15 (20,0)		93	12 (12,9)		1,55 [0,77; 3,11]; 0,229
Gesamt ^d							1,64 [0,99; 2,74]; 0,057
<u>Verschlechterung</u>							
ULTIMATE I	97	12 (12,4)		90	10 (11,1)		1,11 [0,51; 2,45]; 0,808
ULTIMATE II	75	6 (8,0)		93	9 (9,7)		0,83 [0,31; 2,22]; 0,734
Gesamt ^d							0,99 [0,53; 1,83]; 0,970
<i>kognitive Dimension</i>							
<u>Verbesserung</u>							
ULTIMATE I	97	21 (21,6)		90	14 (15,6)		1,39 [0,75; 2,57]
ULTIMATE II	75	17 (22,7)		93	19 (20,4)		1,11 [0,62; 1,98]
Gesamt ^d							1,24 [0,81; 1,89]
<u>Verschlechterung</u>							
ULTIMATE I	97	16 (16,5)		90	16 (17,8)		0,93 [0,49; 1,74]
ULTIMATE II	75	7 (9,3)		93	10 (10,8)		0,87 [0,35; 2,17]
Gesamt ^d							0,91 [0,54; 1,53]
<i>physische Dimension</i>							
<u>Verbesserung</u>							
ULTIMATE I	97	23 (23,7)		90	14 (15,6)		1,52 [0,84; 2,78]
ULTIMATE II	75	18 (24,0)		93	17 (18,3)		1,31 [0,73; 2,37]
Gesamt ^d							1,42 [0,93; 2,16]
<u>Verschlechterung</u>							

ULTIMATE I	97	19 (19,6)	90	16 (17,8)	1,10 [0,60; 2,01]
ULTIMATE II	75	7 (9,3)	93	14 (15,1)	0,62 [0,26; 1,46]
Gesamt ^d					0,89 [0,55; 1,46]
<i>soziale Dimension</i>					
<u>Verbesserung</u>					
ULTIMATE I	97	15 (15,5)	90	10 (11,1)	1,39 [0,66; 2,94]
ULTIMATE II	75	12 (16,0)	93	13 (14,0)	1,14 [0,56; 2,36]
Gesamt ^d					1,26 [0,75; 2,12]
<u>Verschlechterung</u>					
ULTIMATE I	97	15 (15,5)	90	10 (11,1)	1,39 [0,66; 2,94]
ULTIMATE II	75	6 (8,0)	93	12 (12,9)	0,62 [0,24; 1,57]
Gesamt ^d					1,00 [0,56; 1,77]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab vs. Teriflunomid
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
MSQoL-54 – Verbesserung / Verschlechterung zu Woche 96ⁱ					
<i>Summenscore Physical Health Composite Score (PHCS)</i>					
<u>Verbesserung</u>					
ULTIMATE I	97	24 (24,7)	90	12 (13,3)	1,86 [0,99; 3,49]; 0,049
ULTIMATE II	75	11 (14,7)	93	10 (10,8)	1,36 [0,61; 3,04]; 0,592
Gesamt ^d					1,65 [1,01; 2,70]; 0,047
<u>Verschlechterung</u>					
ULTIMATE I	97	5 (5,2)	90	7 (7,8)	0,66 [0,22; 2,01]; 0,532
ULTIMATE II	75	1 (1,3)	93	10 (10,8)	0,12 [0,02; 0,95]; 0,014
Gesamt ^d					0,37 [0,14; 0,93]; 0,035
<i>Summenscore Mental Health Composite Score (MHCS)</i>					
<u>Verbesserung</u>					
ULTIMATE I	97	20 (20,6)	90	15 (16,7)	1,24 [0,68; 2,27]; 0,532
ULTIMATE II	75	19 (25,3)	93	17 (18,3)	1,39 [0,78; 2,47]; 0,354

Gesamt ^d					1,31 [0,86; 1,99]; 0,205
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	7 (7,2)	90	7 (7,8)	0,93 [0,34; 2,54]; 0,911
ULTIMATE II	75	5 (6,7)	93	16 (17,2)	0,39 [0,15; 1,01]; 0,046
Gesamt ^d					0,57 [0,29; 1,12]; 0,104

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab vs. Teriflunomid
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)					
ULTIMATE I	99	81 (81,8)	91	76 (83,5)	–
ULTIMATE II	75	63 (84,0)	94	85 (90,4)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
ULTIMATE I	99	5 (5,1)	91	7 (7,7)	0,66 [0,22; 2,00]; 0,531
ULTIMATE II	75	10 (13,3)	94	5 (5,3)	2,51 [0,90; 7,02]; 0,071
Gesamt ^d					1,36 [0,66; 2,77]; 0,404
Subgruppenanalysen nach Geschlecht					
<u>ULTIMATE I</u>					
Männer	43	1 (2,3)	35	5 (14,3)	0,16 [0,02; 1,33]; 0,048
Frauen	56	4 (7,1)	56	2 (3,6)	2,00 [0,38; 10,48]; 0,531
<u>ULTIMATE II</u>					
Männer	32	1 (3,1)	37	1 (2,7)	1,16 [0,08; 17,75]; 0,993
Frauen	43	9 (20,9)	57	4 (7,0)	2,98 [0,98; 9,04]; 0,043
<u>Gesamt</u>					Interaktion: 0,018
Männer	75	2 (2,7)	72	6 (8,3)	0,31 [0,07; 1,40]; 0,126 ^d
Frauen	99	13 (13,1)	113	6 (5,3)	2,62 [1,05; 6,56]; 0,040 ^d
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					

ULTIMATE I	99	17 (17,2)	91	13 (14,3)	1,20 [0,62; 2,33]; 0,623
ULTIMATE II	75	12 (16,0)	94	4 (4,3)	3,76 [1,26; 11,18]; 0,010
Gesamt ^d					1,73 [0,9996; 3,01]; 0,0502
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
ULTIMATE I	99	6 (6,1)	91	0 (0)	11,96 [0,68; 209,36]; 0,018
ULTIMATE II	75	1 (1,3)	94	0 (0)	3,75 [0,15; 90,75]; 0,343
Gesamt ^d					8,18 [0,99; 67,83]; 0,051
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
<i>infusionsbedingte Reaktionen (UEs)^k</i>					
ULTIMATE I	99	44 (44,4)	91	10 (11,0)	4,04 [2,17; 7,55]; < 0,001
ULTIMATE II	75	30 (40,0)	94	11 (11,7)	3,42 [1,84; 6,36]; < 0,001
Gesamt ^d					3,74 [2,41; 5,82]; < 0,001
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)</i>					
ULTIMATE I	99	4 (4,0)	91	2 (2,2)	1,84 [0,34; 9,80]; 0,533
ULTIMATE II	75	2 (2,7)	94	3 (3,2)	0,84 [0,14; 4,87]; 0,910
Gesamt ^d					1,28 [0,39; 4,20]; 0,688
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)</i>					
ULTIMATE I	99	6 (6,1)	91	0 (0)	11,96 [0,68; 209,36]; 0,018
ULTIMATE II	75	5 (6,7)	94	0 (0)	13,75 [0,77; 244,78]; 0,011
Gesamt ^d					12,78 [1,68; 97,37]; 0,014
<i>Alopezie (PT, UEs)</i>					
ULTIMATE I	99	1 (1,0)	91	10 (11,0)	0,09 [0,01; 0,70]; 0,003
ULTIMATE II	75	4 (5,3)	94	17 (18,1)	0,29 [0,10; 0,84]; 0,013
Gesamt ^d					0,21 [0,09; 0,53]; < 0,001
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>b. Auf die Durchführung einer Effektschätzung (einschließlich Konfidenzintervall und p-Wert) wurde aufgrund der geringen Ereigniszahl verzichtet.</p> <p>c. Angaben des pharmazeutischen Unternehmers: Da die Regressionsmodelle nicht konvergierten, konnten Effektschätzer nicht berichtet werden.</p>					

- d. berechnet aus Metaanalyse
- e. definiert als Erhöhung des EDSS-Werts um ≥ 1 Punkt vom Ausgangswert bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Wert von 0 bis einschließlich 5,5 zu Studienbeginn oder um $\geq 0,5$ Punkte vom Ausgangswert bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Wert von $> 5,5$ Punkten zu Studienbeginn; bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen
- f. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- g. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ublituximab.
- h. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ublituximab.
- i. Eine Zunahme / Abnahme um $\geq 15\%$ des Wertebereichs im Vergleich zu Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung / Verbesserung angesehen (Wertebereich für die kognitive Dimension sowie für die physische Dimension 0 bis 40, für die soziale Dimension 0 bis 80 und für den Gesamtscore 0 bis 160).
- j. Eine Zunahme / Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung angesehen (Wertebereich 0 bis 100).
- k. darin enthalten: grippeähnliche Erkrankung (PT, UEs), Fieber (PT, UEs)

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; EDSS: Expanded; Disability Status Scale; FIS: Fatigue Impact Scale; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MHCS: Mental Health Composite Score; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; n_E: Anzahl Ereignisse (mehrere Ereignisse pro Patientin oder Patient möglich); PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PHCS: Physical Health Composite Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Es liegen keine Daten vor.

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

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

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

ca. 39 500 - 177 300¹¹ Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

ca. 30 800 - 97 600¹¹ Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Briumvi (Wirkstoff: Ublituximab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juli 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/briumvi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung sollte durch Fachärztinnen bzw. -ärzte für Neurologie oder für Nervenheilkunde mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose erfolgen.

Für Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht: Der Vorteil von Ublituximab im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe bestätigt sich lediglich in der Subgruppe der Männer, wohingegen sich in der Subgruppe der Frauen ein Nachteil im Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergibt.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ublituximab	25 471,53 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	21,54 €
Gesamt:	25 493,07 €

¹¹ Für die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet wird eine obere Grenze von maximal 223 000 angenommen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dimethylfumarat	10 364,06 €
Diroximelfumarat	11 240,26 €
Glatirameracetat	11 292,86 €
Interferon beta-1a	24 464,34 €
Interferon beta-1b	18 484,34 €
Teriflunomid	7 117,76 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ublituximab	25 471,53 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	21,54 €
Gesamt:	25 493,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Fingolimod	1 578,96 €
Natalizumab	24 518,26 €
Ocrelizumab	25 238,16 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	21,54 €
Gesamt:	25 259,70 €
Ofatumumab	14 734,52 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	11,40 €
Gesamt:	14 745,92 €
Ozanimod	19 211,37 €
Ponesimod	15 309,62 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ublituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,2	220 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b)					
Natalizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13	1 300 €

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

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

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. August 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 09.10.2024 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. Januar 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Ublituximab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Die vom IQWiG erstellten Addenda zur Nutzenbewertung wurden dem G-BA am 8. Juli 2024 bzw. am 12. Juli 2024 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ublituximab (schubförmige Multiple Sklerose) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ublituximab (schubförmige Multiple Sklerose)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ublituximab
- **Handelsname:** Briumvi
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiple Sklerose (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-02-01-D-1036)

Modul 1

(PDF 394,65 kB)

Modul 2

(PDF 261,65 kB)

Modul 3

(PDF 910,25 kB)

Modul 4

(PDF 29,76 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 18,57 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,56 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ublituximab (Briumvi)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1054/>

02.05.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ublituximab (schubförmige Multiple Sklerose) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Briumvi wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ublituximab:

- Dimethylfumarat oder Diroximelfumarat oder Glatirameracetat oder Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Teriflunomid

b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ublituximab:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren unter Auswahl folgender Wirkstoffe: Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod

Stand der Information: Oktober 2023

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 603,40 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 248,76 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2024
 - Mündliche Anhörung: 10.06.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.06.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

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

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

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ublituximab - 2024-02-01-D-1036*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 10.06.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.06.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Juni 2024 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	23.05.2024
Merck Healthcare Germany GmbH	22.05.2024
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	23.05.2024
Novartis Pharma GmbH	23.05.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	23.05.2024
Prof. Gold, Lehrstuhlinhaber für Neurologie an der Ruhr-Univ.Bochum, St. Josef Hospital	13.05.2024
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	22.05.2024
Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)	22.05.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2024
Prof. Bernhard Hemmer und Prof. Achim Berthele (beide Neurologie TU München) für die Leitliniengruppe der S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica- Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)	23.05.2024
Prof. Nelles, Facharzt für Neurologie	04.06.2024

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Neuraxpharm Arzneimittel GmbH						
Hr. Dr. Krampe	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Schmitt	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Reindl	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Berkemeier	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Merck Healthcare Germany GmbH						
Fr. Osowski	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Giesl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Henke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Pfeiffer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Hr. Peterlik	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Ohler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer						
Hr. Prof. Dr. Lempert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Gold, Lehrstuhlinhaber für Neurologie an der Ruhr-Univ.Bochum, St. Josef Hospital						
Hr. Prof. Dr. Gold	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)						
Hr. Boden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Liebenhoff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)						
Hr. Prof. Dr. Mäurer	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Nelles, Facharzt für Neurologie						
Hr. Prof. Nelles	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Datum	23. Mai 2024
Stellungnahme zu	Ublituximab/Briumvi®
Stellungnahme von	<i>Neuraxpharm Arzneimittel GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorwort</p> <p>Eine effektive Behandlung im frühen Stadium der Multiplen Sklerose (MS) trägt dazu bei, die neurologischen Funktionen langfristig zu erhalten [1]. Da die MS in ihren klinischen Erscheinungsformen jedoch sehr heterogen ist, gibt es unter den behandelten Patienten erhebliche Unterschiede hinsichtlich Ansprechen und Wirksamkeit [2]. Trotz Verfügbarkeit von krankheitsmodifizierenden Therapien mit verschiedenen Wirkmechanismen, unterschiedlicher Wirksamkeit sowie mit Unterschieden im Sicherheitsprofil und den Anforderungen an das Monitoring besteht nach wie vor Bedarf für krankheitsmodifizierende Therapien mit hoher Wirksamkeit und günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen.</p> <p>Am 31. Mai 2023 wurde Ublituximab zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger MS (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung [3]. Ublituximab ist ein selektiver chimärer monoklonaler Anti-CD20-Antikörper. Bei CD20 handelt es sich um ein Zelloberflächenantigen, das auf Prä-B-Zellen, naiven B-Zellen und B-Gedächtniszellen, jedoch nicht auf lymphoiden Stammzellen und Plasmazellen exprimiert wird [4, 5]. Aufgrund ihrer Rolle in der Pathogenese der MS sind B-Zellen ein relevantes therapeutisches Ziel. Anti-CD20-Antikörper können zirkulierende CD20+-B-Zellen schnell depletieren, die Auswirkungen auf sekundäre lymphatische Organe sind hingegen begrenzt und B-Zell-Repletion sowie humorale Immunität bleiben weitgehend erhalten [4].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ublituximab unterscheidet sich durch die Bindungsstelle und das Glykosylierungsmuster von anderen zur Behandlung der RMS zugelassenen Anti-CD20-Antikörpern [6]. Die hohe Affinität zur Zielstruktur ermöglicht eine effiziente Depletion von B-Zellen bei niedrigen Dosen durch überwiegend antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität [6–8].</p> <p>Die Behandlung mit Ublituximab führt zu einer raschen (innerhalb von 24 Stunden nach Erstinfusion) und anhaltenden (während der gesamten Behandlungsdauer) Depletion von B-Zellen [6, 9]. Eine B-Zell-Repletion zwischen den Applikationen wurde nur bei 5,5 % der Patienten beobachtet [3]. Im Median betrug die Zeit bis zur B-Zell-Repletion 70 Wochen [3].</p> <p>Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studien ULTIMATE I und II</p> <p>Klinisch zeigten sich in der gepoolten Auswertung der Studien ULTIMATE I und II im Vergleich zu Teriflunomid auf Basis der Gesamtpopulation (Tabelle 1) (siehe auch [10]):</p> <ul style="list-style-type: none">• eine effiziente Senkung der jährlichen Schubrate um 54,3 % (Rate Ratio 0,457; 95%-KI [0,322; 0,592]; $p < 0,0001$);• eine um das 1,88-Fache erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des Behinderungsgrads (24W-CDI: HR 1,88; 95%-KI [1,19; 2,97]; $p = 0,006$);	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • ein um 25 % reduziertes Risiko für eine Verschlechterung des Behinderungsgrads im MSFC-z-Score¹² (RR 0,75; 95%-KI [0,60; 0,93]; p = 0,009); • ein höherer Anteil an Patienten mit Verbesserungen der Fatigue gemessen anhand der physischen Dimension der Fatigue Impact Scale FIS (RR 1,26; 95%-KI [1,04; 1,54]; p = 0,023) sowie im Gesamtscore der FIS (RR 1,37; 95%-KI [1,07; 1,74]; p = 0,012); • signifikant mehr Patienten mit Verbesserungen bzw. signifikant weniger Patienten mit Verschlechterungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des MSQoL-54 und des SF-36. <p>Hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit ergab die gepoolte Auswertung auf Basis der Gesamtpopulation eine höhere Rate von schweren UE, SUE und Studienabbrüchen, wobei die Auswertung der UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse nur für schwere UE einen statistisch signifikanten Unterschied ergab. In der Gesamtschau wird daher hinsichtlich der SUE nicht von einem geringeren Nutzen ausgegangen.</p> <p>Die Auswertung ergab außerdem erhöhte Raten von Zytopenien und infusionsbedingten Reaktionen unter Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid. Die Zytopenien bzw. Lymphopenien waren überwiegend nicht schwer und gingen nicht mit gehäuften Infektionen einher. Das Auftreten von Zytopenien bzw. Lymphopenien ist als Nachweis des</p>	

¹² Der 9-HPT, eine Subskala des MSFC, ergab ein erhöhtes Risiko einer Verschlechterung des Behinderungsgrads. Dieser Effekt fließt bereits in den MSFC-z ein, so dass gesamthaft ein statistisch signifikanter Vorteil von Ublituximab gegenüber der zVT vorliegt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>biologischen Wirkmechanismus von Ublituximab zu interpretieren, der mehrheitlich mit der ersten Infusion eintritt und relevant zur Senkung der Schubrate beiträgt. Es handelt sich demnach um erwünschte und in der Regel gut tolerierbare Ereignisse.</p> <p>Die infusionsbedingten Reaktionen waren bei den betroffenen Patienten im Wesentlichen singuläre Ereignisse, die überwiegend bei der ersten Infusion auftraten und sich nach durchschnittlich 1,3 Tagen wieder zurückbildeten. Die Häufigkeit und Schwere der Reaktionen lässt sich durch Prämedikation bzw. Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit reduzieren. Insgesamt zeigt Ublituximab demnach ein der Substanzklasse entsprechendes Sicherheitsprofil.</p> <p>Berücksichtigung der bisherigen Spruchpraxis des G-BA</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens kann aus Sicht des Stellungnehmers für die Teilpopulation A1 anhand der Gesamtpopulation erfolgen. Grundlage dieser Annahme sind die Aufteilung der Zielpopulation gemäß Spruchpraxis im Anwendungsgebiet [11, 12] bei unveränderter Evidenzlage [13, 14] sowie die Tatsache, dass 93,6 % der Gesamtpopulation der so definierten Teilpopulation A1 entsprechen.</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG wurde für das hier gegenständliche Verfahren zu Ublituximab eine von der bisherigen Spruchpraxis abweichende Aufteilung der Zielpopulation definiert. Hierfür sieht der Stellungnehmer jedoch keine Grundlage, wie im ersten Punkt näher erläutert wird. Ungeachtet dieser Einschätzung wird jedoch der geänderten Aufteilung des Anwendungsgebiets folgend eine Auswertung der Teilpopulation A1 nach neuer Definition („Teilpopulation A-neu“) mit dieser Stellungnahme nachgereicht. Diese</p>	<p>In Analogie zu dem in der S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose empfohlenen Therapiealgorithmus wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsschwere vorgenommen.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen</u></p> <p>Entsprechend der Patientengruppe a umfasst die relevante Studienteilpopulation Patientinnen und Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen.</p>

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>liefert konsistente Ergebnisse hinsichtlich der jährlichen Schubrate, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Sicherheit und Verträglichkeit.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, und zwar sowohl basierend auf den aus Sicht des Stellungnehmers primär relevanten Daten der Gesamtpopulation der ULTIMATE-Studien als auch basierend auf der neu ausgewerteten Teilpopulation.</p>	<p>Im Dossier wurden die Daten zur Gesamtpopulation der Studien ULTIMATE I und II für die Nutzenbewertung vorgelegt. Dabei wurde dieses auf Basis einer Definition der Zielpopulation verfasst, die nicht der im Rahmen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommenen Differenzierung bzw. Definition der Patientengruppen entspricht. Im Stellungnahmeverfahren wurden Daten für eine entsprechend der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie relevanten Studienteilpopulation nachgereicht, die der Nutzenbewertung zugrunde gelegt werden.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.13/ I.14	<p>Anmerkung: Aufteilung der Zielpopulation und zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG kritisiert in seiner Nutzenbewertung [15], dass die Aufteilung der Zielpopulation und die zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers abweicht von der vom G-BA für die aktuelle Bewertung vorgegebenen Definition. Das IQWiG bezeichnet in diesem Zusammenhang die im Dossier beschriebene Herleitung in Analogie zu Ponesimod als „nicht sachgerecht“.</p> <p>Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers ist die Festlegung analog Ponesimod jedoch sachgerecht, weil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • das Anwendungsgebiet identisch ist; • seit dem Nutzenbewertungsverfahren zu Ponesimod außer Ublituximab keine weitere neue Therapie zur Behandlung der RMS zugelassen worden ist; • es keine Änderungen der Leitlinienempfehlungen gab, die eine geänderte Aufteilung der Zielpopulation begründen würden; 	<p>In Analogie zu dem in der S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose empfohlenen Therapiealgorithmus wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsschwere vorgenommen. Vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne aktiven Krankheitsverlauf sind gemäß Zulassung nicht vom zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst, das sich auf das Vorliegen einer aktiven Erkrankung beschränkt.</p> <p>Für therapienaive Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, werden grundsätzlich die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b und Teriflunomid empfohlen. In der Gesamtschau der Evidenzlage sind diese als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen für die Patientengruppe a) anzusehen und kommen jeweils für den überwiegenden Teil dieser Patientinnen und Patienten in Frage.</p> <p>Zusammenfassend werden für Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • es aktuell keine evidenzbasierte Definition einer hochaktiven Erkrankung bzw. eines schweren Krankheitsverlaufs gibt, die eine geänderte Aufteilung der Zielpopulation rechtfertigen würde; • sie eine einheitliche Bewertungspraxis im Sinne der G-BA-Verfahrensordnung und bisheriger Nutzenbewertungsverfahren ermöglicht. <p>Identisches Anwendungsgebiet von Ponesimod und Ublituximab</p> <p>Ponesimod und Ublituximab sind beide zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung [3, 16]. Eine Gleichbehandlung im Sinne einer identischen Unterteilung des Anwendungsgebiets ist daher sachgerecht und im Sinne eines konsistenten Nutzenbewertungsverfahrens wünschenswert.</p>	<p>Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b oder Teriflunomid als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für Therapienaive mit Hinweisen für einen schweren Krankheitsverlauf sowie Vorbehandelte, die einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, werden gemäß der Leitlinie die Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod empfohlen.</p> <p>Gemäß der Leitlinienempfehlungen erfolgt die Auswahl für einen der in Betracht kommenden Wirkstoffe patientenindividuell in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität und etwaigen Prognosefaktoren (z.B. Lebensalter, Symptomatik zu Beginn, Rückbildung der Schübe, Läsionslast und Lokalisation der Läsionen, Vorliegen einer intrathekalen Immunglobulinsynthese).</p> <p>In der Gesamtschau wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren, unter Auswahl von Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf</p>

<p>Seit dem Nutzenbewertungsverfahren zu Ponesimod gab es außer Ublituximab keine neuen Zulassungen zur Behandlung der RMS</p> <p>Die Zulassung von Ponesimod erfolgte im Mai 2021, die Beschlussfassung zum Nutzenbewertungsverfahren im Mai 2022 [12]. Bis zur Zulassung von Ublituximab im Mai 2023 bzw. dessen Markteinführung im Februar 2024 und damit dem Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens sind keine weiteren krankheitsmodifizierenden Therapien zur Behandlung der RMS zugelassen worden. Eine Abänderung der Bewertungspraxis aufgrund von (relevanten) Neuzulassungen im Anwendungsgebiet kann daher nicht zutreffen.</p> <p>Es liegt keine Änderung der Leitlinienempfehlungen vor, die eine neue Aufteilung der Zielpopulation begründen würde</p> <p>Im Jahr 2021 wurde die Erstfassung der AWMF-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie veröffentlicht. Im November 2022 erschien eine erste und im November 2023 eine zweite Aktualisierung. Zum Zeitpunkt des Nutzenbewertungsverfahrens zu Ponesimod hatte die Erstfassung aus dem Jahr 2021 Gültigkeit [14], zum Zeitpunkt der hier gegenständlichen Nutzenbewertung von Ublituximab die zweite Aktualisierung aus dem Jahr 2023 (redaktionell überarbeitete Version von Januar 2024) [13].</p> <p>Mit der Erstfassung der o.g. AWMF-Leitlinie wurde das bisherige therapeutische Stufenschema durch die Einteilung der verfügbaren Therapie in drei Wirksamkeitsklassen ersetzt. Seither teilen sich die Therapien wie folgt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeitskategorie 1: Beta-Interferone, Dimethylfumarat, Glatirameroide und Teriflunomid (in der 	<p>aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen, bestimmt.</p>
---	---

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ersten Aktualisierung im November 2022 ergänzt um Diroximelfumarat).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeitskategorie 2: Cladribin, Fingolimod sowie Ozanimod (in der ersten Aktualisierung im November 2022 ergänzt um Ponesimod). • Wirksamkeitskategorie 3: Alemtuzumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Off-Label Rituximab) und Natalizumab (in der ersten Aktualisierung im November 2022 ergänzt um Ofatumumab und in der zweiten Aktualisierung im November 2023 ergänzt um Ublituximab). <p>Unverändert geblieben ist seit der Erstfassung die Empfehlung, dass sich die Immuntherapie nach Aktivität der Erkrankung richten soll (Empfehlung A23) und Patienten mit wahrscheinlich hochaktivem Verlauf ein Wirkstoff aus der Kategorie 2 oder 3 angeboten werden soll (Empfehlung A28, vormals A29).</p> <p>Die grundsätzlichen Empfehlungen hatten also bereits ihre Gültigkeit zum Zeitpunkt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ponesimod. Lediglich die Liste der Therapien innerhalb der Wirksamkeitsklassen wurde um neu zugelassene gleichwertige Optionen erweitert. Eine von Ponesimod</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abweichende Aufteilung der Zielpopulation müsste jedoch in geänderter Evidenzlage bzw. in einer geänderten Leitlinienempfehlung begründet sein. Eine solche grundsätzliche Änderung der Empfehlung ist aber wie eben ausgeführt den Aktualisierungen der Leitlinie nicht zu entnehmen. Die Änderung der Aufteilung der Zielpopulation für die Nutzenbewertung von Ublituximab im Vergleich zur Nutzenbewertung von Ponesimod hat somit keine Entsprechung in einer Änderung der Leitlinienempfehlung. Sie ist damit im Sinne einer konsistenten Spruchpraxis nicht sachgerecht.</p> <p>Es existiert aktuell keine evidenzbasierte Definition einer hochaktiven Erkrankung bzw. eines schweren Krankheitsverlaufs, die eine Änderung der Einteilung der Zielpopulation rechtfertigen würde</p> <p>Die in der Nutzenbewertung [15] gegenüber der bisherigen Spruchpraxis verändert vorgenommene Unterteilung des Anwendungsgebiets in „Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen“ (vorliegend genannt Teilpopulation A1) 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“ (vorliegend genannt Teilpopulation A2) wird begründet mit dem in den Leitlinien empfohlenen Therapiealgorithmus, demzufolge sich grundsätzlich eine Unterscheidung der Teilpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsschwere ergibt (Tabelle 2 der Nutzenbewertung Fußnote a.)</p> <p>Die Auflistung der in der Leitlinie genannten Kriterien für einen wahrscheinlich hochaktiven Verlauf bei therapienaiven Patienten (Statement A27 [13]) erfolgte in Anlehnung an die Ergebnisse der 2018ECTRIMS Focused Workshop Group [17]. Deren Autoren geben jedoch zu bedenken, dass die genannten Kriterien Limitationen unterliegen und einige hiervon nicht im Kontext einer aggressiven Erkrankung oder im Vergleich zu anderen vermuteten Risikofaktoren untersucht worden sind. Die diesbezüglichen</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Empfehlungen gelten als „Arbeitsdefinition“ („Working Definition“), die durch weitere Untersuchungen validiert werden muss.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Limitationen, dienen die verfügbaren Kriterien demgemäß dazu, einen wahrscheinlich hochaktiven Verlauf festzustellen, der in der Frühphase der MS auf einen aggressiven Krankheitsverlauf hindeuten könnte [13]. Weiterhin führt die Leitlinie in diesem Zusammenhang aus, dass eine allgemeine evidenzbasierte Definition einer hohen inflammatorischen Krankheitsaktivität derzeit nicht verfügbar ist [13].</p> <p>Gemäß der vorliegenden Nutzenbewertung [15] wurde die in der aktuellen Leitlinie enthaltene Definition einer wahrscheinlich hochaktiven Erkrankung zum Anlass genommen, eine gegenüber der bisherigen Spruchpraxis geänderte Definition der betrachteten Teilpopulationen vorzunehmen. Tatsächlich liegt jedoch derzeit nach wie vor keine gesicherte und evidenzbasierte Definition einer hochaktiven Erkrankung bzw. eines schweren Krankheitsverlaufs vor. Eine mit dem Vorliegen entsprechender Kriterien begründete geänderte Definition der Teilpopulationen erscheint daher weder</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachvollziehbar noch sachgerecht. Für die Nutzenbewertung von Ublituximab ist somit bezüglich der betrachteten Teilpopulationen auf die bisherige Spruchpraxis abzustellen.</p> <p>Gewährleistung einer einheitlichen Bewertungspraxis</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Ublituximab [3] entspricht demjenigen der bereits nutzenbewerteten Wirkstoffe Ocrelizumab [18] und Ponesimod [16]. Demgemäß erfolgte eine zwischen Ocrelizumab und Ponesimod identische Unterteilung des Anwendungsgebiets in Teilpopulationen [11, 12, 19].</p> <p>Ocrelizumab ist wie Ublituximab ein Anti-CD20-Antikörper. Gemäß Verfahrensordnung des G-BA, 5. Kapitel § 6 Absatz 5 [20], ist für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse unter Berücksichtigung von Absatz 3 die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.</p> <p>Eine Veränderung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse, die im Sinne des § 6 Absatz 3 eine gegenüber der bisherigen Spruchpraxis abweichende Definition der</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Teilpopulationen rechtfertigen würde, liegt nicht vor (siehe Ausführungen oben). Die für den vorliegenden Sachverhalt relevante Änderung in den Leitlinien betraf lediglich die Hinzunahme weiterer Wirkstoffe (u. a. Teriflunomid) in die Therapieempfehlungen. Diese Aktualisierung wurde in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Ponesimod im Vergleich zu Ocrelizumab auch entsprechend berücksichtigt bei gleichzeitig unveränderter Aufteilung der Teilpopulationen [11, 12, 19].</p> <p>Ein vergleichbarer Sachverhalt ergab sich ebenso beim kürzlich (am 18. Januar 2024) veröffentlichten Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Dimethylfumarat im Anwendungsgebiet „Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS)“ [21]. Maßgeblich in diesem Zusammenhang ist, dass sich die Angaben in der Leitlinie zur pädiatrischen MS [22] und der S2k-Leitlinie [13] hinsichtlich einer Unterteilung der genannten Wirkstoffe in Wirksamkeitskategorien und hinsichtlich der Kriterien für eine (hoch-)aktive Verlaufsform bei Diagnosestellung decken. Pädiatrische und erwachsene</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten sind in diesem Therapiekontext daher als gleich anzusehen.</p> <p>Im o. g. Verfahren zu Dimethylfumarat ergab sich aufgrund eines veränderten Stands der medizinischen Erkenntnisse eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Wegfall von Interferon-beta 1a). Um die Einreichung eines angepassten Dossiers zu ermöglichen, ist der Beschluss vom 18. Januar 2024 bis zum 1. Juli 2024 befristet worden. Die bewertungsrelevante Population zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat wurde vom G-BA definiert als „Kinder und Jugendliche von ≥ 13 bis < 18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist“. Sie ist damit in Analogie zu den Teilpopulationen in den Verfahren zu Ocrelizumab [19] und Ponesimod [12] formuliert.</p> <p>Mit neuem Beschluss vom 16. Mai 2024 [21] hob der G-BA die Befristung des o. g. Beschlusses vom 18. Januar 2024 auf, da der</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pharmazeutische Unternehmer erklärte hatte, einer erneuten Einreichung des Dossiers nicht nachzukommen. Eine in diesem Zusammenhang geänderte Formulierung des Anwendungsgebiets, wie sie in der Nutzenbewertung von Ublituximab erfolgte, ist dem Beschluss nicht zu entnehmen.</p> <p>Somit kann aus dem Verfahrensverlauf zu Dimethylfumarat geschlussfolgert werden, dass eine Unterteilung des Anwendungsgebiets der (R)RMS, im Sinne derjenigen von Ocrelizumab [19] und Ponesimod [12], noch mindestens bis zum 1. Juli 2024 Gültigkeit besitzt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der in § 6 Absatz 5 der VerfO angestrebten Gewährleistung einer einheitlichen Bewertungspraxis und dem kürzlich veröffentlichten Beschluss zu Dimethylfumarat [21], ist daher eine zu den Nutzenbewertungsverfahren von Ponesimod [12] und Ocrelizumab [19] konsistente Definition der Teilpopulationen auch für die Nutzenbewertung von Ublituximab vorzunehmen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Aufteilung der Zielpopulation sollte in Analogie zu den Nutzenbewertungsverfahren von Ponesimod und Ocrelizumab wie folgt festgelegt werden:</p> <p>A1) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.</p> <p>A2) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.</p>	
Seite I.13/ I.14	<p>Anmerkung: Nachreichung Auswertung der Teilpopulation A1 nach neuer Definition</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG [15] wird die Aufteilung der Zielpopulation durch den G-BA wie folgt wiedergegeben:</p> <p>Teilpopulation A1 nach neuer Definition (im Weiteren Teilpopulation A1-neu):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen. 	<p>a) <u>Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen</u></p> <p>Im Dossier wurden die Daten zur Gesamtpopulation der Studien ULTIMATE I und II für die Nutzenbewertung vorgelegt. Dabei wurde dieses auf Basis einer Definition der Zielpopulation verfasst, die nicht der im Rahmen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Teilpopulation A1-neu wurde festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dimethylfumarat oder Diroximelfumarat oder Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Teriflunomid. <p>Die Teilpopulation A2 wurde wie folgt neu definiert (im Weiteren Teilpopulation A2-neu):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Teilpopulation A2-neu festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren unter Auswahl folgender Wirkstoffe: Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod. 	<p>vorgenommenen Differenzierung bzw. Definition der Patientengruppen entspricht.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurden Daten für eine entsprechend der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie relevanten Studienteilpopulation nachgereicht, die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegt werden.</p> <p>Entsprechend der Patientengruppe a umfasst die relevante Studienteilpopulation Patientinnen und Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen. Letzteres wurde dabei wie folgt operationalisiert: Bei den in die Auswertungen einbezogenen Patientinnen und Patienten dürfen keine hohe Schubfrequenz (höchstens 2 Schübe in den letzten 2 Jahren sowie höchstens 1 Schub im letzten Jahr zum Zeitpunkt des Screenings) und keine hohe MRT-Läsionslast (höchstens 1 Gd-anreichernde Läsionen oder höchstens 8 T2-Läsionen zu Studienbeginn) vorliegen.</p> <p>Insgesamt erfüllten 172 (ULTIMATE I) bzw. 183 (ULTIMATE II) Patientinnen und Patienten diese Voraussetzungen; hiervon wurden 97 bzw. 75 mit Ublituximab und 75 bzw. 93 mit Teriflunomid behandelt.</p>

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Teilpopulation A1-neu liegen relevante Daten aus den randomisierten kontrollierten Studien ULTIMATE I und II mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Teriflunomid vor.</p> <p>Für die Teilpopulation A2-neu liegen keine relevanten Daten aus einer randomisierten kontrollierten Studie gegenüber der vom G-BA definierten zVT vor.</p> <p>Ungeachtet dessen, dass für den Stellungnehmer die ursprünglich im Dossier vorgenommene Einteilung der Teilpopulationen gemäß der bisherigen Spruchpraxis des G-BA maßgeblich und für die vorliegende Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist (siehe weiter oben), wird vorliegend eine Auswertung für die Teilpopulation A1-neu nachgereicht. Die vollständigen Ergebnisse der gepoolten Auswertung der Studien ULTIMATE I und II für diese Teilpopulation finden sich in Anlage 1 (Patientencharakteristika und Endpunkte auf Ebene der gesamten Teilpopulation A1) [23] sowie Anlage 2 (Subgruppenauswertungen) [24]. Die entsprechenden Auswertungen der Einzelstudien finden sich in den Anlagen 3 und 4 [25, 26].</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgreifkriterien für Teilpopulation A1-neu aus ULTIMATE I und II</p> <p>Für die vorliegende Stellungnahme wurden die Studien ULTIMATE I und II neu ausgewertet. Die vorliegende sog. Teilpopulation A1-neu wurde dabei wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none">• keine Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie<ul style="list-style-type: none">A. UND• kein Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf (a. UND b. gleichzeitig erfüllt)<ul style="list-style-type: none">a. < 3 Schübe in den zwei Jahren vor Screening UND < 2 Schübe im Jahr vor Screening;b. < 2 Gd-anreichernde Läsionen zu Studienbeginn ODER < 9 T2-Läsionen zu Studienbeginn. <p>Die o. g. Kriterien für die Teilpopulation A1-neu entsprechen der Gegenmenge derjenigen klinischen Kriterien, die in der AWMF-Leitlinie (A27) [13] zur Identifikation wahrscheinlich hochaktiv einzustufender Patienten genannt sind und in den Studiendaten zu Studienbeginn bzw. Screening dokumentiert waren.</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Kriterien zur Definition eines „wahrscheinlich hochaktiven Verlaufs“ aus der AWMF-Leitlinie, die wie z. B. im Falle der Schubaktivität auf Merkmale zu Krankheitsbeginn Bezug nehmen, lassen sich in klinischen Studien zu Multipler Sklerose in der Regel nicht systematisch erfassen. Dem Stellungnehmer sind demgemäß keine entsprechend verfügbaren Angaben aus vergangenen frühen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet bekannt, die eine solche auf den Krankheitsbeginn bezogene Auswertung von Daten ermöglicht hätte.</p> <p>Grundsätzlich spielt in diesem Zusammenhang eine Rolle, dass der Erkrankungsbeginn mitunter einige Zeit zurückliegt oder die Behandlung zu Krankheitsbeginn außerhalb eines Studienzentrums erfolgte und daher diese Informationen nicht (vollständig) zu Beginn der Studie vorliegen. Auch in den Studien ULTIMATE I und II lagen Angaben zu Krankheitsbeginn nicht vor.</p> <p>Ein gegenüber Studienbeginn zurückliegender Krankheitsbeginn begründet zudem, dass der EDSS-Wert (zu Studienbeginn) als Kriterium zur Bildung der Teilpopulation A1-neu unberücksichtigt blieb. Der EDSS-Wert zu Studienbeginn liefert keine Informationen</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>über dessen Entwicklung bzw. Verlauf vom Diagnosezeitpunkt bis zum betrachteten Zeitpunkt des Studienbeginns, die z. B. auf eine schnelle Verschlechterung hinweisen könnten.</p> <p>Der EDSS-Wert hat in der vorliegenden Situation (als Wert zu Studienbeginn) eine deutlich limitierte Aussagekraft. Die Diagnose liegt teils einige Jahre zurück und es fehlen Informationen zum zeitlichen Verlauf der Behinderung. In Anbetracht einer möglichen Behinderungsprogression vor Studienbeginn ist nicht davon auszugehen, dass ein EDSS-Wert von ≥ 3 zu Studienbeginn noch als ein Kriterium für einen wahrscheinlich schweren Krankheitsverlauf dienen kann. Er kann nicht als Surrogat für den EDSS-Wert im ersten Krankheitsjahr eingesetzt werden.</p> <p>Die Autoren der deutschen S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS, NMOSD und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen beziehen sich bei den aufgeführten Kriterien/Hinweisen für/auf einen wahrscheinlich schweren Krankheitsverlauf auf die Ergebnisse der 2018ECTRIMS Focused Workshop Group zur aggressiv verlaufenden MS [17]. Interessanterweise finden sich in der o. g. Publikation unterschiedliche Angaben bzgl. EDSS-Werten, die aus</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verschiedenen Untersuchungen kommen. Ein EDSS-Wert von ≥ 6, der innerhalb von fünf bzw. zehn Jahren nach Beginn der Erkrankung erreicht wird, wird dabei als Zeichen einer aggressiven bzw. hochaktiven MS viel häufiger genannt als vergleichsweise ein EDSS ≥ 3 im ersten Krankheitsjahr, der nur in Kombination mit anderen Kriterien (wie MRT-Befund oder das gleichzeitige Vorhandensein von pyramidalen Symptomen im ersten Krankheitsjahr) erwähnt wird.</p> <p>Aufgrund der oben aufgeführten Einschränkungen wurde der EDSS-Wert zu Studienbeginn zur Definition der Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung bzw. mit wahrscheinlich schwerem Verlauf in den Studien ULTIMATE I und II für die vorliegende Stellungnahme nicht herangezogen.</p> <p>Dieses Vorgehen (Berücksichtigung der Schübe und/oder MRT-Befunde, keine Berücksichtigung des EDSS-Wertes zu Studienbeginn zur Definition der Population der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung bzw. mit Hinweisen auf den schweren Verlauf) ist außerdem konsistent zu dem Vorgehen des IQWiG in der Nutzenbewertung zu Alemtuzumab, Cladribin,</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose [27]. Im Rahmen dieser Bewertung wurden „verschiedene Definitionen einer hochaktiven RRMS berücksichtigt, die auf dem Auftreten von Schüben und/oder der MRT-Aktivität basieren“ [27].</p> <p>Insgesamt erfüllen in den Studien ULTIMATE I und II 172 randomisierte Patienten im Ublituximab-Arm und 183 randomisierte Patienten im Teriflunomid-Arm die o.g. Kriterien für Teilpopulation A1-neu. Die Patientencharakteristika für die Teilpopulation A1-neu sind in Anlage 1 [23] dargestellt.</p> <p>Tabelle 2 im Anhang fasst die Ergebnisse der gepoolten Auswertung der Studien ULTIMATE I und II zusammen. Tabelle 3 listet die p-Werte der Interaktionstests aus den Subgruppenanalysen zur gepoolten Auswertung. Im Weiteren werden die Ergebnisse außerdem zusammenfassend beschrieben und darauf basierend das Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet.</p> <p>Mortalität</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Ublituximab und Teriflunomid im Endpunkt Todesfälle.</p> <p>Morbidität</p> <p><i>Krankheitsschübe</i></p> <p>Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab im Endpunkt Krankheitsschübe einen signifikanten Vorteil von Ublituximab mit einer Schubratenreduktion um 58,5 % gegenüber Teriflunomid (Rate Ratio 0,415; 95%-KI [0,152; 0,678]; p = 0,0065). Der Schubratenreduktion liegt eine jährliche Schubrate unter Ublituximab in Höhe von 0,035 zugrunde. Das heißt, dass bei den mit Ublituximab behandelten Patienten lediglich circa alle 30 Jahre mit einem Schub zu rechnen ist, unter Teriflunomid hingegen mit einem Schub circa alle 12 Jahre (Schubrate 0,084). Dabei lag die Schubrate im Kontrollarm der ULTIMATE-Studien deutlich niedriger, als aus den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER zu Teriflunomid zu erwarten war [28, 29].</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Sinne der AMNutzenV stellt dies eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar. Dies gilt, da Schübe die Gefahr einer bleibenden Störung des Nervensystems mit sich bringen und sich in Symptomen bzw. Funktionseinschränkungen wie Sehbeeinträchtigungen, Parästhesien, extremer Schwäche, Fehlfunktionen von Darm und Blase sowie des Kleinhirns äußern können. Zudem sind Schübe mit erhöhtem emotionalem Stress sowie Depressionen und einer verringerten Lebensqualität assoziiert.</p> <p>Insgesamt ergibt sich im Endpunkt Krankheitsschübe ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT.</p> <p><i>MSFC (Responderanalysen)</i></p> <p>Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab im Endpunkt MSFC einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Ublituximab hinsichtlich der Verbesserung im 9-HPT. Hierbei war die Häufigkeit einer Verbesserung im 9-HPT unter Ublituximab</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>um 67 % niedriger als unter Teriflunomid (RR 0,33; 95%-KI [0,11; 0,98]; p = 0,046). Der MSFC erfasst den Behinderungsgrad auf Basis physischer und kognitiver Fähigkeiten. Die Akkumulation der Behinderung im Laufe der Erkrankung stellt ein schwerwiegendes Symptom der MS dar, das die Patienten schwer beeinträchtigt und zu Abhängigkeit von ambulanten, bilateralen oder darüberhinausgehenden Hilfsleistungen führt. Da der in der Subskala 9-HPT beobachtete geringere Nutzen von Ublituximab auch in den MSFC-z einfließt und sich in diesem gesamthaft für den Vergleich von Ublituximab gegenüber der zVT kein statistisch signifikanter Unterschied ergibt, wird insgesamt davon ausgegangen, dass im Endpunkt MSFC weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen belegt ist.</p> <p><i>Weitere Endpunkte</i></p> <p>In weiteren Endpunkten aus der Kategorie Morbidität (24W-CDP, 24W-CDI, SDMT, FIS) konnten für das Teilanwendungsgebiet A1-neu keine statistisch signifikanten Effekte festgestellt werden.</p>	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Endpunkten MSQoL-54 und SF-36 aus der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten für das Teilanwendungsgebiet A1-neu in mehreren Summenskalen und Subskalen statistisch signifikante Effekte beobachtet werden.

Demzufolge zeigten unter Ublituximab:

- signifikant mehr Patienten eine Verbesserung im Summenscore zur physischen Gesundheit sowie in den Subskalen Energie, physische Gesundheit und physische Rolleneinschränkung des MSQoL-54;
- signifikant weniger Patienten eine Verschlechterung im Summenscore zur physischen Gesundheit sowie in der Subskala Gesundheitswahrnehmung des MSQoL-54;
- signifikant weniger Patienten eine Verschlechterung im MCS des SF-36.

Dies entspricht einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form der Lebensqualität. Insgesamt ergibt sich somit in den Endpunkten MSQoL-54 und SF-36 jeweils ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT.

Sicherheit und Verträglichkeit

In der gepoolten Auswertung der Studien ULTIMATE I und II haben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid gezeigt für die Gesamtrate der schweren UE (RR 1,81; 95%-KI [1,03; 3,18]; $p = 0,040$) und die Gesamtrate der Studienabbrüche aufgrund von UE

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(RR 15,94; 95%-KI [0,92; 277,07]; p = 0,003). Die Auswertung der UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse zeigt ebenso einen gleichgerichteten Effekt für die Gesamtrate der schweren UE.</p> <p>Hinsichtlich der Gesamtrate der schweren UE zeigt sich eine wesentliche Überschneidung mit den im unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse „Zytopenien“ enthaltenen Ereignissen (siehe Anhang 4-C in Anlage 1 [23]). Dies ist bei der Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse entsprechend zu berücksichtigen.</p> <p>Außerdem haben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid ergeben für folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytopenien gesamt (RR 2,24; 95%-KI [1,35; 3,71]; p = 0,002), schwer (RR 5,32; 95%-KI [1,85; 15,24]; p < 0,001) und nicht schwer (RR 1,86; 95%-KI [1,04; 3,32]; p = 0,036). 	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • hepatische Dysfunktion¹³ gesamt (RR 2,53; 95%-KI [1,13; 5,62]; p = 0,026) und nicht schwer (RR 2,39; 95%-KI [1,07; 5,36]; p = 0,040). • infusionsbedingte Reaktionen gesamt (RR 3,75; 95%-KI [2,42; 5,81]; p < 0,001) und nicht schwer (RR 3,75; 95%-KI [2,42; 5,81]; p < 0,001). <p>In der Gesamtschau waren die unter Ublituximab aufgetretenen Zytopenien bzw. Lymphopenien nicht schwer und gingen nicht häufiger mit Infektionen einher. Vor dem Hintergrund des Wirkmechanismus von Ublituximab ist zu berücksichtigen, dass es sich beim Auftreten von Zytopenien bzw. Lymphopenien um den Nachweis des biologischen Wirkmechanismus von Ublituximab handelt, der mehrheitlich mit der ersten Ublituximab-Infusion eintritt und relevant zur Senkung der Schubrate beiträgt. Es handelt sich demnach um erwünschte und in der Regel gut tolerierbare Ereignisse. Nur in Einzelfällen war ein Abbruch der</p>	

¹³ In der gepoolten Auswertung der Gesamtpopulationen der Studien ULTIMATE I und II zeigten sich bzgl. des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse „hepatische Dysfunktion“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ublituximab und Teriflunomid.

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienmedikation aufgrund einer Zytopenie erfolgt. Es zeigte sich kein zeitlicher Zusammenhang zwischen Zytopenien und den beobachteten Infektionen. Zudem zeigten sich keine Einschränkungen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, vielmehr jedoch gab es diesbezüglich statistisch signifikante Vorteile von Ublituximab gegenüber Teriflunomid.</p> <p>Unter den Ereignissen, die zu den hepatischen Dysfunktionen¹³ zählen, waren überwiegend Laborwertabweichungen zu verzeichnen. Nur in wenigen Fällen wurden Lebererkrankungen berichtet und überwiegend sind die Ereignisse im Studienverlauf folgenlos abgeklungen. In keinem Fall wurden die Ereignisse als schwerwiegend eingestuft oder erforderten einen Studienabbruch [23].</p> <p>Ebenso traten die unter Ublituximab beobachteten infusionsbedingten Reaktionen in deutlicher Mehrheit bei der ersten Infusion auf und nahmen bereits bei der zweiten Behandlung in der Häufigkeit deutlich ab. Konsistent hierzu handelte es sich bei den infusionsbedingten Reaktionen bei den</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>betroffenen Patienten im Wesentlichen um singuläre Ereignisse, die sich bereits nach durchschnittlich 1,3 Tagen wieder zurückbildeten und deren Häufigkeit und Schwere durch Prämedikation bzw. Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden kann. Zudem zeigten sich keine Einschränkungen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, vielmehr jedoch gab es diesbezüglich statistisch signifikante Vorteile von Ublituximab gegenüber Teriflunomid.</p> <p>Im Zuge des Zulassungsprozesses hat auch die EMA das Sicherheitsprofil von Ublituximab als handhabbar bewertet.</p> <p>Unter Abwägung der klinischen Relevanz und des kurzfristigen Auftretens der unerwünschten Ereignisse überwiegen die positiven Effekte hinsichtlich einer langfristigen Freiheit von Krankheitsschüben und hinsichtlich der positiven Auswirkungen auf die Symptomatik und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich.</p> <p>Subgruppenanalysen</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den Subgruppenanalysen (siehe Tabelle 3 bzw. Anlage 2 [24]) zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.</p> <p>Fazit</p> <p>Krankheitsmodifizierende Therapien beeinflussen den Verlauf der MS durch Immunsuppression oder -modulation. Insbesondere wirken sie antiinflammatorisch in der schubförmigen Phase. Das Therapieziel besteht unter anderem darin, die Anzahl der Schübe zu verringern und der Akkumulation der Behinderung entgegenzuwirken. Da die MS in ihren klinischen Erscheinungsformen jedoch sehr heterogen ist, gibt es unter den behandelten Patienten erhebliche Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens und der Wirksamkeit. Trotz Verfügbarkeit von Therapien mit verschiedenen Wirkmechanismen, unterschiedlicher Wirksamkeit sowie Unterschieden im Sicherheitsprofil und den Anforderungen an das Monitoring besteht nach wie vor Bedarf für</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>krankheitsmodifizierende Therapien mit hoher Wirksamkeit und angemessenen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen.</p> <p>Auf Basis der zuvor beschriebenen Ergebnisse der ULTIMATE-Studien zum Endpunkt Krankheitsschübe ergibt sich auch in der Teilpopulation A1-neu für Ublituximab in der Kategorie Morbidität ein erheblicher Zusatznutzen. Auf Basis der beobachteten Behandlungseffekte im MSQoL-54 und im SF-36 ergibt sich in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein erheblicher Zusatznutzen. In der Kategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Die statistischen Ergebnisse zeigen einen geringeren Nutzen in der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit. Unter Abwägung der klinischen Relevanz und des kurzfristigen Auftretens der unerwünschten Ereignisse überwiegen die positiven Effekte hinsichtlich einer langfristigen Freiheit von Krankheitsschüben und hinsichtlich der positiven Auswirkungen auf die Symptomatik und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich. Unter Abwägung der klinischen Relevanz und des kurzfristigen Auftretens der unerwünschten Ereignisse rechtfertigen die Ergebnisse in der</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit keine bedeutsame Herabstufung des Zusatznutzens.</p> <p>Ausgehend von den Vorteilen, insbesondere in den morbiditätsassoziierten Endpunkten sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, stellt sich Ublituximab daher als Therapie mit einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer langfristigen Freiheit bzw. einer deutlichen Abschwächung von schwerwiegenden Symptomen und einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität dar. Diese Vorteile bestehen bei einem der Substanzklasse entsprechenden, akzeptablen Verträglichkeitsprofil. Unter Berücksichtigung der Schwere und des progredienten Charakters der Erkrankung wird das Ausmaß des Zusatznutzens somit insgesamt als beträchtlich eingestuft. Aufgrund der hohen Aussagekraft der vorliegenden Evidenz in Form einer gepoolten Analyse zweier RCT liegt ein Beleg für einen Zusatznutzen vor. Die</p>	<p>c) <u>Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen</u></p> <p>Die beobachteten Vorteile von Ublituximab in den Endpunkten bestätigte Krankheitsschübe und körperlicher Summenscore des MSQoL-54 bei der Lebensqualität spiegeln sich zusammenfassend</p>

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet.</p> <p>Diese oben dargestellten Ergebnisse für Teilanwendungsgebiet A1-neu sind konsistent zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation (gepoolte Analyse der Studien ULTIMATE I und II), die laut bisheriger Aufteilung dem Teilanwendungsgebiet A1 entspricht und im Dossier [10] bzw. Tabelle 1 dargestellt sind.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich für Ublituximab ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT für alle Patienten im Teilanwendungsgebiet A1 auch nach neuer Definition der Teilpopulation A1-neu.</p> <p>Für das Teilanwendungsgebiet A2 ist ein Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT nicht belegt.</p>	<p>nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie der Behinderungsprogression oder Fatigue wider und werden daher im Ausmaß als gering eingeschätzt.</p> <p>In den vorgelegten Auswertungen zeigt sich eine Effektmodifikation nach dem Merkmal Geschlecht: Der Vorteil von Ublituximab im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe bestätigt sich lediglich in der Subgruppe der Männer, wohingegen sich in der Subgruppe der Frauen ein Nachteil im Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergibt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der gezeigten Effektmodifikation sowie in Anbetracht des Anteils von Vorbehandelten in der relevanten Studienteilpopulation wird die Aussagesicherheit der Daten vorliegend als Hinweis eingestuft.</p> <p>Zusammenfassend wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber Teriflunomid festgestellt.</p> <p>d) <u>Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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</u></p>

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers konnten keine Studien identifiziert werden, die einen Vergleich von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>
Seite I.21	<p>Anmerkung: Unklare Erfassung der PT-Ereignisse des Endpunkts IRR im Rahmen der allgemeinen UE-Auswertung der Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE)</p> <p>Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung [15] an, dass aus den im Dossier vorliegenden Informationen nicht hervorgehe, ob die dem Endpunkt IRR zugrundeliegenden 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.</p> <p>Neuraxpharm Arzneimittel GmbH nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Die allgemeine UE-Auswertung der TEAE umfasst alle unerwünschten Ereignisse, die während der Studie (treatment-</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>emergent) aufgetreten sind. Eine Einschränkung wie vom IQWiG beschrieben liegt bei den gelieferten Analysen nicht vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Sämtliche Auswertungen für UE-bezogene Endpunkte können uneingeschränkt interpretiert werden.</p>	
Seite II.6	<p>Anmerkung: Keine Angabe zu Patientenzahlen aufgrund abweichender Teilpopulationen</p> <p>Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung [15] an, dass die vom pU angegebenen Patientenzahlen nicht bewertet worden seien, da sie sich nicht auf die vom G-BA neu definierten Patientengruppen beziehen. Für die neuen Fragestellungen würden somit Angaben zu den Patientenzahlen fehlen.</p> <p>Neuraxpharm Arzneimittel GmbH nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Ungeachtet dessen, dass für den Stellungnehmer die ursprünglich im Dossier vorgenommene Einteilung der Teilpopulationen gemäß der bisherigen Spruchpraxis des G-BA maßgeblich und für die vorliegende Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist (siehe weiter oben), werden nachfolgend Patientenzahlen für die vom G-BA neu definierten Teilpopulationen geschätzt:</p>	<p><i>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</i></p> <p>c) <u>Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen</u> ca. 39 500 - 177 300* Patientinnen und Patienten</p> <p>d) <u>Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf</u></p>

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen</u></p> <p>MS-Patienten in Deutschland im Jahr 2024 Im zuletzt veröffentlichten Verfahren im Anwendungsgebiet (zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers zu Ublituximab) wurde auf Basis des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) für das Jahr 2019 eine MS-Prävalenz in Deutschland von 334 je 100.000 Einwohner bzw. insgesamt 278.030 MS-Erkrankte ermittelt [30]. Für das Jahr 2024 ergibt sich auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamts (84.620.800; Variante G2-L2-W2) bei einer Prävalenz von 334 je 100.000 Einwohner eine Anzahl von MS-Erkrankten von 282.633 [30, 31].</p> <p>Erwachsene MS-Patienten in Deutschland im Jahr 2024 Das Anwendungsgebiet von Ublituximab umfasst nur erwachsene Patienten mit RMS. Die Prävalenz von MS bei Kindern und Jugendlichen wird in einer Auswertung von NeuroTransData mit 5,4</p>	<p><u>aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen</u></p> <p>ca. 30 800 - bis 97 600* Patientinnen und Patienten</p> <p>* Für die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet wird eine obere Grenze von maximal 223 000 angenommen.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Insgesamt sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben mit Unsicherheiten behaftet, die u.a. darauf beruhen, dass die Summe der geschätzten Anzahlen für die beiden Patientengruppen lediglich einen Anteil aller Patientinnen und Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose umfasst. Somit entsteht eine Diskrepanz zu den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten der bisherigen Beschlüsse im Anwendungsgebiet.</p> <p>Bezüglich der Obergrenzen werden dem Beschluss daher die Angaben zur Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose aus den Beschlüssen über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Ponesimod (vom 2. Dezember 2021 und 19. Mai 2022) zugrunde gelegt und die Anteile der Patientengruppen a und b entsprechend dem</p>

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>je 100.000 Einwohnern angegeben [32], das entspricht einem Anteil von 1,6 % an der gesamten MS-Population. Abzüglich der pädiatrischen Patienten ergibt sich somit eine Anzahl an erwachsenen MS-Patienten von 278.111.</p> <p><i>Erwachsene RMS-Patienten in Deutschland im Jahr 2024</i> Der RMS-Anteil ergibt sich aus einer Auswertung des MS-Registers der DMSG [33] bzw. einer Auswertung der NeuroTransData [34]. Er liegt demnach bei 89,3 % bis 91,3 % (siehe dazu auch zuletzt veröffentlichtes Verfahren im Anwendungsgebiet [30]). Demzufolge liegt die Anzahl der erwachsenen RMS-Patienten im Jahr 2024 in Deutschland bei 248.353 bis 253.915.</p> <p><i>Erwachsene RMS-Patienten in Deutschland im Jahr 2024 ohne Vorbehandlung</i> Auf Basis von Krankenkassendaten ergibt sich in einer Auswertung von Holstiege et al. ein Anteil der MS-Patienten, die eine Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Therapien erhalten, von 48,3 %. Angaben zum Behandlungsanteil innerhalb der RMS-Population finden sich in dieser Arbeit jedoch nicht [35]. Aufgrund</p>	<p>Verteilungsverhältnis aus den durch den pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Patientenzahlen berechnet.</p> <p>Da die Anteilswerte der Patientengruppen a und b in Summe nicht mehr als 100 % ergeben können, wird davon ausgegangen, dass die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet einen Wert von 223 000 nicht überschreiten kann.</p> <p>Unsicherheiten der geschilderten Schätzung zu den Obergrenzen resultieren aus der fehlenden Einschränkung auf das Vorliegen einer aktiven Erkrankung bei den Angaben der Beschlüsse zu Ponesimod, woraus sich eine Überschätzung ergeben kann.</p> <p>Hinsichtlich der Untergrenzen werden dem Beschluss die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben zugrunde gelegt.</p> <p>Diese basieren u.a. auf der Ermittlung der Prävalenz anhand von Daten des Bundesamtes für Soziale Sicherung, Analysen ambulanter Abrechnungsdaten sowie Daten aus MS-Registern.</p> <p>Limitationen resultieren dabei aus der fehlenden Beschränkung auf die GKV bei der Schätzung der Prävalenz und Unsicherheiten bei der Ermittlung von Anteilswerten der RMS.</p>

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Größe der RMS-Population (etwa 90 % der MS-Population) werden die Angaben aus Holstiege et al. für die Berechnung dennoch herangezogen. Aus einer weiteren Auswertung von Krankenkassendaten veröffentlicht von Engelhard et al. lässt sich der Behandlungsanteil bei RMS-Patienten ermitteln aus den Angaben für die RRMS- und SPMS-Population [36]. Daraus ergibt sich, dass 63,5 % der RMS-Patienten eine Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Therapien erhalten. Im MS-Register der DMSG liegt der Behandlungsanteil höher, nämlich bei 81,5 %, ebenfalls ermittelt aus den Angaben für die RRMS- und SPMS-Population [37]. Im Umkehrschluss ergibt sich aus diesen Angaben der Anteil von nicht vorbehandelten Patienten zu 18,5 % bis 51,7 %. Angewendet auf die Anzahl der RMS-Patienten ergibt sich eine Anzahl nicht vorbehandelter RMS-Patienten von 45.945 bis 131.274 in Deutschland im Jahr 2024.</p> <p><i>Erwachsene RMS-Patienten in Deutschland im Jahr 2024 ohne Vorbehandlung und ohne Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf</i></p>	<p>Ferner stellen das Fehlen einer einheitlichen Definition für einen schweren Krankheitsverlauf bzw. eine hohe Krankheitsaktivität sowie Unsicherheiten bei der Ermittlung von Anteilswerten einer fehlenden Vorbehandlung Limitationen der o.g. genannten Herangehensweise dar.</p> <p>Insgesamt sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheiten behaftet.</p>

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bis dato gibt es keine gesicherte und evidenzbasierte Definition einer hochaktiven Erkrankung bzw. eines schweren Krankheitsverlaufs (siehe hierzu weiter oben). Anhand verschiedener Operationalisierungen, die unter anderem die Schubrate und die Geschwindigkeit der Behinderungsprogression einbeziehen, wurde ermittelt, dass etwa 4 % bis 14 % der MS-Patienten einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen [17]. Nimmt man im Umkehrschluss einen Anteil von 86 % bis 96 % ohne schweren Krankheitsverlauf für die weitere Berechnung an, ergibt sich für die Teilpopulation der Erwachsenen mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, eine Größe von 39.513 bis 126.023 Patienten.</p>	

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

*Erwachsene RMS-Patienten in Deutschland im Jahr 2024 ohne Vorbehandlung und **mit Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf***

Die Anzahl erwachsener RMS-Patienten ohne Vorbehandlung mit Hinweisen auf einen schweren Krankheitsverlauf ergibt sich aus der Gesamtzahl der erwachsenen RMS-Patienten ohne DMT-Vorbehandlung abzüglich der Patienten ohne Hinweise auf einen schweren Erkrankungsverlauf. Die so ermittelte Anzahl an Patienten beträgt 5.251 bis 6.432.

*Erwachsene RMS-Patienten **mit aktivem Krankheitsverlauf trotz Behandlung** mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie*

Im zuletzt veröffentlichten Verfahren im Anwendungsgebiet wird der Anteil der RMS-Patienten, die eine hohe Krankheitsaktivität trotz krankheitsmodifizierender Vorbehandlung aufweisen, mit 10,27 % angegeben [30]. Angewendet auf die Anzahl der erwachsenen RMS-Patienten in Deutschland im Jahr 2024 resultiert für die Gruppe der erwachsenen Patienten mit aktivem Krankheitsverlauf trotz Vorbehandlung eine Anzahl von 25.506 bis 26.077.

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Summe ergibt sich somit für die Teilpopulation der 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, eine Größe von 30.757 bis 32.509 Patienten.</p> <p>Die einzelnen Berechnungsschritte sind in einer Excel-Datei zusammengestellt [38].</p>	
Seite II.8	<p>Anmerkung: Fehlende Angaben zu Kosten der Therapie für die GKV zu den Wirkstoffen Diroximelfumarat, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod</p> <p>Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung [15] an, dass zu den Wirkstoffen Diroximelfumarat, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod keine Angaben zu Kosten der Therapie für die GKV erfolgt seien.</p> <p>Neuraxpharm Arzneimittel GmbH nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Fehlen der Angaben zu Kosten der Therapie für die GKV zu den o. g. Wirkstoffen ist auf die vom Stellungnehmer im Dossier abweichende Definition der Teilpopulationen und entsprechend abweichenden Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zurückzuführen.</p> <p>Ungeachtet dessen, dass für den Stellungnehmer die ursprünglich im Dossier vorgenommene Einteilung der Teilpopulationen gemäß der bisherigen Spruchpraxis des G-BA maßgeblich und für die vorliegende Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist (siehe weiter oben), werden nachfolgend die Jahrestherapiekosten für die o. g. Wirkstoffe dargestellt:</p> <p>(Hinweise zur Berechnung: bei unbegrenzter Therapiedauer bleiben etwaige initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt; ein Jahr sind 12 Monate bzw. 52 Wochen bzw. 365 Tage; Stand Lauer-Taxe: 01.05.2024).</p> <p><u>Diroximelfumarat</u></p> <p>Gemäß Fachinformation von Diroximelfumarat beträgt die Anfangsdosis 231 mg zweimal täglich. Nach 7 Tagen sollte die Dosis auf die empfohlene Erhaltungsdosis von 462 mg zweimal täglich erhöht werden [39]. Bei 365 Tagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch in Höhe von 337.260 mg.</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen (in Analogie zu Dimethylfumarat [12]) nicht an.</p> <p>Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße (360 Stück zu je 231 mg; PZN 17538318; Taxe VK: 2.940,79 Euro; Rabatte: 164,66 Euro Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers; 2 Euro Pflichtrabatt der Apotheke) ergibt sich ein Bedarf in Höhe von 4,06 Packungen (gerundet) pro Jahr. Dies entspricht Jahrestherapiekosten in Höhe von 11.262,97 Euro.</p> <p><u>Ofatumumab</u></p> <p>Gemäß Fachinformation von Ofatumumab beträgt die empfohlene Dosis 20 mg Ofatumumab als subkutane Injektion mit Initialdosen in den Wochen 0, 1 und 2, gefolgt von anschließenden monatlichen Dosen beginnend ab Woche 4 [40]. Bei 12 Monaten pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch in Höhe von 240 mg.</p> <p>Laut Fachinformation von Ofatumumab sollen alle Patienten vor Beginn der Behandlung mit Ofatumumab auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Konsistent zur diesbzgl. Darstellung im Dossier ergeben sich hierfür insgesamt 106,40 Euro an zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (HBs-Antigen (GOP 32781): 5,50 Euro; anti-HBs-Antikörper (GOP 32617): 5,50 Euro; anti-HBc-Antikörper (GOP 32614): 5,90 Euro; HBV-DNA (GOP 32817): 89,50 Euro)</p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße (3 Stück zu je 20 mg; PZN 16507244; Taxe-VK: 3.905,37 Euro; Rabatte: 219,74 Euro Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers; 2 Euro Pflichtrabatt der Apotheke) ergibt sich ein Bedarf in Höhe von 4 Packungen pro Jahr. Dies entspricht jährlichen Arzneimittelkosten in Höhe von 14.734,52 Euro. Bei Berücksichtigung der o. g. zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstehen Jahrestherapiekosten in Höhe von 14.840,92 Euro.</p> <p><u>Ozanimod</u></p> <p>Gemäß Fachinformation von Ozanimod beginnt die Therapie mit Ozanimod von Tag 1 bis Tag 7 mit einer Dosissteigerung. Nach der 7-tägigen Dosissteigerung beträgt die Dosis 0,92 mg einmal täglich, beginnend mit Tag 8 [41]. Bei 365 Tagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch in Höhe von 335,80 mg.</p> <p>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nicht an [42].</p> <p>Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße (98 Stück zu je 0,92 mg; PZN 16151959; Taxe VK: 5.494,97 Euro; Rabatte: 310,53 Euro Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers; 2 Euro Pflichtrabatt der Apotheke) ergibt sich ein Bedarf in Höhe von 3,72 Packungen (gerundet) pro Jahr. Dies entspricht Jahrestherapiekosten in Höhe von 19.278,68 Euro</p> <p><u>Ponesimod</u></p>	

Stellungnehmer: Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß Fachinformation von Ponesimod beginnt die Therapie mit Ponesimod nach einem Dosistitrationsschema. Nach Abschluss der Dosistitration beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Ponesimod eine Tablette zu 20 mg, die einmal täglich eingenommen wird [16]. Bei 365 Tagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch in Höhe von 7.300 mg.</p> <p>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nicht an an [12].</p> <p>Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße (84 Stück zu je 20 mg; PZN 17670070; Taxe VK: 3.735,34 Euro; Rabatte: 210,03 Euro Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers; 2 Euro Pflichtrabatt der Apotheke) ergibt sich ein Bedarf in Höhe von 4,35 Packungen pro Jahr. Dies entspricht Jahrestherapiekosten in Höhe von 15.326,40 Euro.</p>	

Anhang

Tabelle 1: Bewertung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Teilpopulation A1 auf Basis Gesamtpopulation)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ublituximab vs. Teriflunomid Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet A1 auf Basis Gesamtpopulation		
Mortalität		Nicht belegt
Morbidität		
Krankheitsschübe – Jährliche Schubrate	Rate Ratio 0,457 [0,322; 0,592]; < 0,0001	Erheblich
Behinderung – 24W-CDI	HR 1,88 [1,19; 2,97]; 0,006	Beträchtlich
Behinderung (MSFC) – Verschlechterung im MSFC-z-Score	RR 0,75; [0,60; 0,93]; 0,009	Gering
Behinderung (MSFC) – Verschlechterung im 9-HPT	RR 1,59; [1,19; 2,12]; 0,002	Geringerer Nutzen
Fatigue (FIS) – Verbesserung in der physischen Dimension	RR 1,26; [1,04; 1,54]; 0,023	Gering
Fatigue (FIS) – Verbesserung im Gesamtscore	RR 1,37; [1,07; 1,74]; 0,012	Gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL-54 – Verschlechterung im PHCS	RR 0,40; [0,23; 0,69]; 0,001	Erheblich
MSQoL-54 – Verschlechterung im MHCS	RR 0,62; [0,43; 0,91]; 0,016	Gering
MSQoL-54 – Verschlechterung in der physischen Gesundheit	RR 0,69; [0,50; 0,97]; 0,036	Gering
MSQoL-54 – Verschlechterung in der Gesundheitswahrnehmung	RR 0,71; [0,54; 0,94]; 0,020	Gering
MSQoL-54 – Verschlechterung in der physischen Rolleneinschränkung	RR 0,70; [0,54; 0,91]; 0,008	Gering
MSQoL-54 – Verschlechterung in der sozialen Funktion	RR 0,73; [0,55; 0,96]; 0,025	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung im PHCS	RR 1,46; [1,12; 1,89]; 0,005	Beträchtlich
MSQoL-54 – Verbesserung in der physischen Gesundheit	RR 1,39; [1,10; 1,75]; 0,006	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung in der Subskala Energie	RR 1,29; [1,05; 1,59]; 0,015	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung in der physischen Rolleneinschränkung	RR 1,22; [1,02; 1,46]; 0,031	Gering

Endpunktkategorie Endpunkt	Ublituximab vs. Teriflunomid Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet A1 auf Basis Gesamtpopulation		
MSQoL-54 – Verbesserung in der Subskala Schmerzen	RR 1,28; [1,03; 1,60]; 0,030	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung in der gesundheitlichen Belastung	RR 1,21; [1,02; 1,44]; 0,029	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung im emotionalen Wohlbefinden	RR 1,34; [1,07; 1,69]; 0,012	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung in der kognitiven Funktion	RR 1,35; [1,07; 1,70]; 0,012	Gering
SF-36 – Verschlechterung im PCS (MID 5)	RR 0,64; [0,48; 0,86]; 0,003	Beträchtlich
SF-36 – Verschlechterung im PCS (MID 9,4)	RR 0,56; [0,35; 0,88]; 0,015	Beträchtlich
SF-36 – Verbesserung im PCS (MID 5)	RR 1,28; [1,05; 1,55]; 0,015	Gering
SF-36 – Verbesserung im MCS (MID 9,6)	RR 1,37; [1,06; 1,78]; 0,017	Gering
Sicherheit und Verträglichkeit		
Schwere UE	RR 1,51 [1,16; 1,97]; 0,002	Geringerer Nutzen
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	RR 1,49 [1,14; 1,94]; 0,003	Geringerer Nutzen
SUE ^a	RR 1,48 [1,01; 2,18]; 0,045	Geringerer Nutzen ^a
Studienabbruch aufgrund von UE	RR 5,78 [2,01; 16,61]; < 0,001	Geringerer Nutzen
UE von besonderem Interesse		
Zytopenien		Geringerer Nutzen
Gesamt	RR 1,58 [1,25; 2,01]; < 0,001	
Schwer	RR 5,10 [2,85; 9,14]; < 0,001	
Infusionsbedingte Reaktionen		Geringerer Nutzen
Gesamt	RR 3,67 [2,91; 4,63]; < 0,001	
Nicht schwer	RR 3,67 [2,91; 4,63]; < 0,001	
a: In der Auswertung der SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ublituximab und Teriflunomid. Daher wird für die Gesamtrate der SUE in der Gesamtschau nicht von einem geringeren Nutzen ausgegangen.		

Tabelle 2: Bewertung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Teilpopulation A1-neu)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ublituximab vs. Teriflunomid Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet A1-neu		
Mortalität		Nicht belegt
Morbidität		
Krankheitsschübe – Jährliche Schubrate	Rate Ratio 0,415 [0,152; 0,678]; 0,0065	Erheblich
Behinderung (MSFC) – Verbesserung im 9-HPT	RR 0,33 [0,11; 0,98]; 0,046	Geringerer Nutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL-54 – Verschlechterung im Summenscore zur physischen Gesundheit	RR 0,38 [0,15; 0,93]; 0,031	Gering
MSQoL-54 – Verschlechterung in der Gesundheitswahrnehmung	RR 0,59 [0,36; 0,98]; 0,042	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung in der Subskala Energie	RR 1,41 [1,01; 1,98]; 0,046	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung im Summenscore zur physischen Gesundheit	RR 1,69 [1,04; 2,77] 0,042	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung in der physischen Gesundheit	RR 1,64 [1,03; 2,62]; 0,048	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung der physischen Rolleneinschränkungen	RR 1,44 [1,04; 1,99]; 0,028	Gering
SF-36 – Verschlechterung im MCS (MID 9,6)	RR 0,33 [0,16; 0,68]; 0,002	Erheblich
Sicherheit und Verträglichkeit		
Schwere UE	RR 1,81 [1,03; 3,18]; 0,040	Geringerer Nutzen
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	RR 1,81 [1,03; 3,18]; 0,040	Geringerer Nutzen
Studienabbruch aufgrund von UE	RR 15,94 [0,92; 277,07]; 0,003	Geringerer Nutzen
UE von besonderem Interesse		
Zytopenien		Geringerer Nutzen
Gesamt	RR 2,24 [1,35; 3,71]; 0,002	
Schwer	RR 5,32 [1,85; 15,24]; < 0,001	
Nicht schwer	RR 1,86 [1,04; 3,32]; 0,036	

Endpunktkategorie Endpunkt	Ublituximab vs. Teriflunomid Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet A1-neu		
Hepatische Dysfunktion		Geringerer Nutzen
Gesamt	RR 2,53 [1,13; 5,62]; 0,026	
Nicht schwer	RR 2,39 [1,07; 5,36]; 0,040	
Infusionsbedingte Reaktionen		Geringerer Nutzen
Gesamt	RR 3,75 [2,42; 5,81]; < 0,001	
Nicht schwer	RR 3,75 [2,42; 5,81]; < 0,001	

Tabelle 3: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II und alle Effektmodifikatoren (Teilpopulation A1-neu)

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits- schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Anzahl der Gd- anreichernden Läsionen	Vorbehand- lung mit krankheitsmo- difizierender Therapie ^a
Todesfälle – n. d.								
Krankheitsschübe								
ULTIMATE I und II	0,0332	n. d.	0,0518	1,000	0,7891	0,8305	0,7411	-
24W-CDP								
ULTIMATE I und II	0,1419	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	-
24W-CDI								
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	0,0507	0,8897	0,9661	0,0215	0,8346	-
MSFC – z-Score (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,3121	n. d.	0,2508	0,9846	0,3236	0,8392	0,1544	-
MSFC – z-Score (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,7185	n. d.	0,4280	0,2735	0,0388	0,9139	0,9291	-
MSFC – PASAT-3 (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	-
MSFC – PASAT-3 (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,6516	n. d.	0,3175	0,9842	0,0525	0,9046	0,0586	-
MSFC – 9-HPT (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,3993	n. d.	0,5096	0,8989	0,3336	0,1339	0,0633	-
MSFC – 9-HPT (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,2451	n. d.	n. d.	0,9996	n. d.	0,6214	0,7001	-

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen	Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie ^a
MSFC – T25FW (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,3432	n. d.	0,0144	0,3353	0,9391	0,7124	0,1912	-
MSFC – T25FW (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,2497	n. d.	0,1799	0,9853	0,1399	0,9498	0,6943	-
FIS – Kognitive Dimension (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,3260	n. d.	0,8413	0,5614	0,9880	0,7532	0,5095	-
FIS – Kognitive Dimension (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,7300	n. d.	0,6842	0,9845	0,6862	0,1976	0,0737	-
FIS – Physische Dimension (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,2980	n. d.	0,6938	0,7543	0,9632	0,4383	0,0919	-
FIS – Physische Dimension (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,2849	n. d.	0,2596	0,9856	0,9318	0,6546	0,3816	-
FIS – Soziale Dimension (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,4018	n. d.	0,2111	0,6017	0,7831	0,6470	0,3730	-
FIS – Soziale Dimension (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,2697	n. d.	0,8577	0,9857	0,3218	0,6757	0,1006	-
FIS – Gesamtscore (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,5661	n. d.	0,1906	0,5991	0,4648	0,9077	0,5869	-
FIS – Gesamtscore (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,5279	n. d.	0,8883	0,9854	0,3328	0,6643	0,3014	-

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits- schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Anzahl der Gd- anreichernden Läsionen	Vorbehand- lung mit krankheitsmo- difizierender Therapie ^a
SDMT (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	-
SDMT (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,9829	n. d.	0,4652	0,2862	0,6630	0,5179	0,8519	-
MSQoL-54 – PHCS (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,6474	n. d.	0,5788	0,9910	0,9692	0,0676	0,5600	-
MSQoL-54 – PHCS (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,7226	n. d.	0,9605	0,9846	0,3543	0,4982	0,3246	-
MSQoL-54 – MHCS (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,2294	n. d.	0,5950	0,3290	0,4178	0,4930	0,5445	-
MSQoL-54 – MHCS (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,9075	n. d.	0,2824	0,9849	0,3852	0,0694	0,8914	-
MSQoL-54 - Physische Gesundheit (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,4355	n. d.	0,5553	0,5349	0,2516	0,1693	0,5884	-
MSQoL-54 - Physische Gesundheit (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,5694	n. d.	0,6962	0,6651	0,0492	0,7413	0,1905	-
MSQoL-54 – Gesundheitswahrnehmung (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,5513	n. d.	0,0783	0,1416	0,8513	0,2167	0,3122	-
MSQoL-54 – Gesundheitswahrnehmung (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,2300	n. d.	0,1924	0,9852	0,5130	0,4028	0,8843	-
MSQoL-54 – Energie (Verschlechterung)								

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits- schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Anzahl der Gd- anreichernden Läsionen	Vorbehand- lung mit krankheitsmo- difizierender Therapie ^a
ULTIMATE I und II	0,0743	n. d.	0,5781	0,7484	0,2849	0,7179	0,3513	-
MSQoL-54 – Energie (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,7747	n. d.	0,5916	0,9841	0,8272	0,7432	0,9036	-
MSQoL-54 – Physische Rolleneinschränkungen (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,0170	n. d.	0,3708	0,9855	0,4430	0,8866	0,2453	-
MSQoL-54 – Physische Rolleneinschränkungen (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,8227	n. d.	0,8080	0,9322	0,0479	0,6662	0,9016	-
MSQoL-54 – Schmerzen (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,3458	n. d.	0,1390	0,3956	0,4173	0,1520	0,6714	-
MSQoL-54 – Schmerzen (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,5829	n. d.	0,4319	0,7507	0,3037	0,1948	0,7365	-
MSQoL-54 – Sexuelle Funktion (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,5725	n. d.	0,7740	0,3685	0,3429	0,0111	0,4951	-
MSQoL-54 – Sexuelle Funktion (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,6530	n. d.	0,1558	0,0411	0,9860	0,6482	0,3086	-
MSQoL-54 – Soziale Funktion (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,9391	n. d.	0,5255	0,4806	0,8900	0,2275	0,9753	-
MSQoL-54 – Soziale Funktion (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,8325	n. d.	0,2742	0,6472	0,6850	0,2571	0,4002	-
MSQoL-54 – Gesundheitliche Belastung (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,4153	n. d.	0,6029	0,7535	0,8071	0,1409	0,4418	-

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits- schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Anzahl der Gd- anreichernden Läsionen	Vorbehand- lung mit krankheitsmo- difizierender Therapie ^a
MSQoL-54 – Gesundheitliche Belastung (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,9931	n. d.	0,0839	0,3885	0,3335	0,0746	0,0343	-
MSQoL-54 – Allgemeine Lebensqualität (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,2030	n. d.	0,2194	0,9861	0,3722	0,0572	0,7715	-
MSQoL-54 – Allgemeine Lebensqualität (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,8927	n. d.	0,3489	0,9850	0,4844	0,5100	0,4438	-
MSQoL-54 – Emotionales Wohlbefinden (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,8324	n. d.	0,3478	0,3696	0,4903	0,4568	0,4412	-
MSQoL-54 – Emotionales Wohlbefinden(Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,5660	n. d.	0,4052	0,9843	0,7160	0,0295	0,4344	-
MSQoL-54 – Emotionale Rolleneinschränkungen (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,2063	n. d.	0,6285	0,4606	0,8191	0,4109	0,7154	-
MSQoL-54 – Emotionale Rolleneinschränkungen (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,1966	n. d.	0,8980	0,9851	0,1301	0,5630	0,1246	-
MSQoL-54 – Kognitive Funktion (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,7034	n. d.	0,4219	0,4811	0,5563	0,1752	0,6823	-
MSQoL-54 – Kognitive Funktion (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,1933	n. d.	0,8862	0,8712	0,6721	0,0666	0,9488	-
MSQoL-54 – Veränderung des Gesundheitszustands (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,1554	n. d.	0,0725	0,9862	0,5894	0,2923	0,2947	-
MSQoL-54 – Veränderung des Gesundheitszustands (Verbesserung)								

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits- schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Anzahl der Gd- anreichernden Läsionen	Vorbehand- lung mit krankheitsmo- difizierender Therapie ^a
ULTIMATE I und II	0,7704	n. d.	0,2618	0,2048	0,7981	0,1385	0,1536	-
MSQoL-54 – Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Verschlechterung)								
ULTIMATE I und II	0,9767	n. d.	0,5270	0,4085	0,1779	0,1617	0,7905	-
MSQoL-54 – Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Verbesserung)								
ULTIMATE I und II	0,7589	n. d.	0,3177	0,9862	0,2069	0,1653	0,7527	-
SF-36 – PCS (Verschlechterung; MID 5)								
ULTIMATE I und II	0,7128	n. d.	0,0682	0,9854	0,7043	0,4995	0,9263	-
SF-36 – PCS (Verbesserung; MID 5)								
ULTIMATE I und II	0,8732	n. d.	0,3687	0,7842	0,0292	0,4178	0,8019	-
SF-36 – PCS (Verschlechterung; MID 9,4)								
ULTIMATE I und II	0,6302	n. d.	0,1995	0,9911	0,1496	0,6864	0,7437	-
SF-36 – PCS (Verbesserung; MID 9,4)								
ULTIMATE I und II	0,2646	n. d.	0,8400	0,9849	0,1018	0,9082	0,7579	-
SF-36 – MCS (Verschlechterung; MID 5)								
ULTIMATE I und II	0,2213	n. d.	0,7679	0,8245	0,7468	0,9570	0,2019	-
SF-36 – MCS (Verbesserung; MID 5)								
ULTIMATE I und II	0,3774	n. d.	0,6289	0,3990	0,8537	0,0833	0,1703	-
SF-36 – MCS (Verschlechterung; MID 9,6)								
ULTIMATE I und II	0,4580	n. d.	0,2917	0,9996	0,9576	0,5627	0,8894	-
SF-36 – MCS (Verbesserung; MID 9,6)								
ULTIMATE I und II	0,1887	n. d.	0,1289	0,9848	0,3778	0,0932	0,6273	-

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits- schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Anzahl der Gd- anreichernden Läsionen	Vorbehand- lung mit krankheitsmo- difizierender Therapie ^a
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I und II	0,1508	n. d.	0,7022	0,1639	0,5341	0,0548	0,4556	-
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I und II	0,0543	n. d.	0,6928	0,1541	0,6185	0,0988	0,3953	-
Sicherheit und Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I und II	0,2865	n. d.	0,8190	0,5796	0,9883	0,2625	0,7183	-
Sicherheit und Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I und II	0,2865	n. d.	0,8190	0,5796	0,9883	0,2625	0,7183	-
Sicherheit und Verträglichkeit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I und II	0,1343	n. d.	0,9490	0,1672	0,6938	0,0982	0,4931	-
Sicherheit und Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I und II	0,0168	n. d.	0,1406	0,7555	0,1467	0,1679	0,7244	-
Sicherheit und Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I und II	0,0228	n. d.	0,1886	0,3149	0,1754	0,1309	0,8964	-
Sicherheit und Verträglichkeit – Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Gesamtraten – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zytopenien (gesamt)								
ULTIMATE I und II	0,4450	n. d.	0,6911	0,9998	0,8858	0,7882	0,5671	-
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zytopenien (schwer)								
ULTIMATE I und II	0,1051	n. d.	0,3922	0,9998	0,3185	0,0372	0,6274	-
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zytopenien (nicht schwer)								
ULTIMATE I und II	0,3894	n. d.	0,8009	0,9999	0,9905	0,9766	0,7985	-

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen	Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie ^a
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zytopenien (schwerwiegend) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hepatische Dysfunktion (gesamt)								
ULTIMATE I und II	0,0409	n. d.	0,6416	0,1017	0,6658	0,9701	0,0489	-
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hepatische Dysfunktion (schwer) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hepatische Dysfunktion (nicht schwer)								
ULTIMATE I und II	0,0522	n. d.	0,5680	0,0944	0,7373	0,9440	0,0377	-
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hepatische Dysfunktion (schwerwiegend) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie (gesamt) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie (schwer) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie (nicht schwer) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie (schwerwiegend) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)								
ULTIMATE I und II	0,9909	n. d.	0,8685	0,2172	0,0637	0,5072	0,6358	-
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen (schwer) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)								
ULTIMATE I und II	0,9909	n. d.	0,8685	0,2172	0,0637	0,5072	0,6358	-
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen (schwerwiegend) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Maligne Erkrankungen (gesamt) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Maligne Erkrankungen (schwer) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Maligne Erkrankungen (nicht schwer) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Maligne Erkrankungen (schwerwiegend) – n. d.								

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits- schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Anzahl der Gd- anreichernden Läsionen	Vorbehand- lung mit krankheitsmo- difizierender Therapie ^a
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwerwiegende Infektionen (gesamt)								
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	1,000	n. d.	n. d.	n. d.	-
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwerwiegende Infektionen (schwer) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwerwiegende Infektionen (nicht schwer) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwerwiegende Infektionen (schwerwiegend)								
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	1,000	n. d.	n. d.	n. d.	-
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT mit signifikantem Ergebnis in der Gesamtauswertung – siehe separater Anhang 4-B zu Anlage 2 [24]								
a: Das Merkmal „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie“ wurde vor dem Hintergrund der betrachteten Teilpopulation nicht in den Subgruppenanalysen berücksichtigt.								

Literaturverzeichnis

1. Ziemssen T, Derfuss T, Stefano N de, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2016; 263(6):1053–65. doi: 10.1007/s00415-015-7986-y.
2. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016; 9:S5-S48. doi: 10.1016/j.msard.2016.07.003.
3. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Briumvi®. Stand: Februar 2024; 2024.
4. Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung H-P, Montalban X et al. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Ann Neurol* 2021; 89(1):13–23. doi: 10.1002/ana.25927.
5. Bar-Or A, O'Brien SM, Sweeney ML, Fox EJ, Cohen JA. Clinical Perspectives on the Molecular and Pharmacological Attributes of Anti-CD20 Therapies for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2021; 35(9):985–97. doi: 10.1007/s40263-021-00843-8.
6. Fox E, Lovett-Racke AE, Gormley M, Liu Y, Petracca M, Coccozza S et al. A phase 2 multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021; 27(3):420–9. doi: 10.1177/1352458520918375.
7. Sun Y, Izadi S, Callahan M, Deperalta G, Wecksler AT. Antibody-receptor interactions mediate antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Biol Chem* 2021; 297(1):100826. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100826.
8. Romeuf C de, Dutertre C-A, Le Garff-Tavernier M, Fournier N, Gaucher C, Glacet A et al. Chronic lymphocytic leukaemia cells are efficiently killed by an anti-CD20 monoclonal antibody selected for improved engagement of FcγRIIIA/CD16. *Br J Haematol* 2008; 140(6):635–43. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06974.x.
9. Steinman L, Fox E, Hartung H-P, Alvarez E, Qian P, Wray S et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2022; 387(8):704–14. doi: 10.1056/NEJMoa2201904.
10. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ublituximab (Briumvi®) - Modul 4A; 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7466/2024_01_26_Modul4A_Ublituximab.pdf, aufgerufen am 07.05.2024.
11. 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 2. Dezember 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5160/2021-12-02_AM-RL-XII_Ponesimod-Pat-b_D-702_BAnz.pdf, aufgerufen am 05.09.2023.
12. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5428/2022-05-19_AM-RL-XII_Ponesimod_D-766_BAnz.pdf, aufgerufen am 05.09.2023.
13. Hemmer B. et al. S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Living

Guideline. Version: 7.1; 2024. Verfügbar unter:
https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030050_Living_Guideline_MS_2023_V6.1_1683804260184.pdf, aufgerufen am 22.05.2024.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Indikation: schubförmige Multiple Sklerose (RMS); 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5266/2021-12-02_Informationen-zVT_Ponesimod_D-766.pdf, aufgerufen am 14.05.2024.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ublituximab (multiple Sklerose). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7468/2024-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ublituximab_D-1036.pdf, aufgerufen am 07.05.2024.
16. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Ponvory® Filmtabletten. Stand: Februar 2024; 2024.
17. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler* 2020; 26(9):1352458520925369. doi: 10.1177/1352458520925369.
18. Roche. Fachinformation Ocrevus®. Stand: April 2023.
19. 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: Ocrelizumab - vom 02. August 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3434/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_BAnz.pdf, aufgerufen am 26.09.2023.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1 in Kraft getreten am 8. November 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf, aufgerufen am 29.11.2023.
21. 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) Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: schubförmig remittierende Multiple Sklerose, ≥ 13 Jahre) vom 18. Januar 2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10148/2024-01-18_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_D-829_TrG.pdf, aufgerufen am 21.05.2024.
22. Huppke P, Gärtner J. S1-Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose; 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/022-014I_S1_Paediatische-Multiple-Sklerose_2023-12.pdf, aufgerufen am 22.05.2024.
23. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Anlage 1 - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ublituximab (Briumvi®) - Modul 4 A – Nachreichung Teilpopulation A1-neu (Hauptanalysen); 2024.
24. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Anlage 2 - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ublituximab (Briumvi®) - Modul 4 A – Nachreichung Teilpopulation A1-neu (Subgruppenanalysen); 2024.

25. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Anlage 3 - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ublituximab (Briumvi®) - Modul 4 A – Nachreichung Teilpopulation A1-neu (Hauptanalysen der Einzelstudien); 2024.
26. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Anlage 4 - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ublituximab (Briumvi®) - Modul 4 A – Nachreichung Teilpopulation A1-neu (Subgruppenanalysen der Einzelstudien); 2024.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose. Abschlussbericht; 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-60_multiple-sklerose_abschlussbericht_v1-0.pdf, aufgerufen am 14.05.2024.
28. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2014; 13(3):247–56. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70308-9.
29. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2011; 365(14):1293–303. doi: 10.1056/NEJMoa1014656.
30. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ponesimod (Ponvory) - Modul 3A; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5263/2021_06_14_Modul_3A_Ponesimod.pdf, aufgerufen am 05.08.2023.
31. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung; 2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0001&bypass=true&levelindex=0&levelid=1694538293077>, aufgerufen am 12.09.2023.
32. Frahm N, Peters M, Bätzing J, Ellenberger D, Akmatov MK, Haas J et al. Prevalence of pediatric multiple sclerosis in Germany: A nationwide population-based analysis. *Eur J Neurol* 2021; 28(9):3173–6. doi: 10.1111/ene.15015.
33. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. 2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.msregister.de/fileadmin/user_upload/MS-Registeruebersicht_2019.pdf, aufgerufen am 08.05.2024.
34. Weih M, Roßnagel F, Dikow H, Wehrle K, Braune S, Bergmann A. Daten zur Multiplen Sklerose in Deutschland und ihre Abbildung im Register des ambulanten Netzwerkes NeuroTransData (NTD). *Fortschr Neurol Psychiatr* 2020; 88(06):379–85. doi: 10.1055/a-1130-6222.
35. Holstiege J, Akmatov MK, Klimke K, Dammertz L, Kohring C, Marx C et al. Trends in administrative prevalence of multiple sclerosis and utilization patterns of disease modifying drugs in Germany. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2022; 59:103534. doi: 10.1016/j.msard.2022.103534.
36. Engelhard J, Oleske DM, Schmitting S, Wells KE, Talapala S, Barbato LM. Multiple sclerosis by phenotype in Germany. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2022; 57. doi: 10.1016/j.msard.2021.103326.
37. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. Multiple Sklerose Register der DMSG, Bundesverband e.V. Berichtsband 2022; 2023. Verfügbar unter: https://www.msregister.de/fileadmin/resources/public/documents/publications/reports/R_eport_Bericht_2022_V63.pdf, aufgerufen am 08.05.2024.
38. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Berechnung der Größe der Zielpopulation; 2024.

39. Biogen Netherlands B.V. Fachinformation Vumerity™ 231 mg magensaftresistente Hartkapseln. Stand: Januar 2024; 2024.
40. Novartis Pharma. Fachinformation Kesimpta® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Kesimpta® 20 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Januar 2024; 2024.
41. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Zeposia® Hartkapseln. Stand: März 2023; 2023.
42. 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: Ozanimod (Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose) vom 07. Januar 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4651/2021-01-07_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567_BAnz.pdf, aufgerufen am 26.09.2023.

5.2 Stellungnahme: Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	23.05.2024
Stellungnahme zu	Ublituximab/Briumvi
Stellungnahme von	<i>Merck Healthcare Germany GmbH</i> Waldstraße 3 64431 Weiterstadt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.05.2024 wurde die IQWiG-Nutzenbewertung von Ublituximab auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.</p> <p>Ublituximab ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.¹</p> <p>Der pU bezieht sich, analog zu vergangenen Verfahren in dieser Indikation (zuletzt Ponesimod (05/2022)), auf zwei Teilpopulationen.^{2,3} Die erste Teilpopulation umfasst Erwachsene mit schubförmiger RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, mit Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Glatirameracetat, Dimethylfumarat, Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweite Teilpopulation schließt Erwachsene mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ein, mit Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Der G-BA hat, abweichend von vorhergehenden Verfahren, die Teilpopulationen unter Verweis auf die aktuelle Leitlinie für die Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose definiert.⁴ In der aktuellen Leitlinie werden die Therapieempfehlungen nach Vortherapie und Hinweisen auf den Schweregrad des weiteren Krankheitsverlaufes ausgesprochen. Dementsprechend hat der G-BA die Teilpopulationen sowie die korrespondierende zweckmäßige Therapie neu definiert (<i>siehe Tabelle hierunter</i>).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Patientenpopulation⁵</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen</td> <td>Dimethylfumarat oder Diroximelfumarat oder Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Teriflunomid</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>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</td> <td>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren unter Auswahl folgender Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod </td> </tr> </tbody> </table>			Patientenpopulation ⁵	Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁵	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 unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren unter Auswahl folgender Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod 	
	Patientenpopulation ⁵	Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁵									
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 unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren unter Auswahl folgender Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod 									
<p>Als Konsequenz weicht der pU für beide Teilpopulationen von der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Der pU beansprucht basierend auf den randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studien ULTIMATE 1 und ULTIMATE 2 einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Teriflunomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für die erste Teilpopulation.</p> <p>Die Vorgehensweise von Neuraxpharm bei der Aufteilung der Patientenpopulation wird vom IQWiG als nicht sachgerecht betrachtet, da die Bewertung nicht entsprechend der aktualisierten Unterteilung des G-BA</p>											

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erfolgt. Daher sieht das IQWiG in beiden Teilpopulationen keinen Zusatznutzen.</p> <p>Basierend auf den Studien ULTIMATE 1 und ULTIMATE 2 mit Teriflunomid als Komparator geht das IQWiG allerdings davon aus, dass für die erste Teilpopulation relevante Daten zur Verfügung stehen und extrahiert werden können.</p> <p>Für die zweite Teilpopulation legt der pU keine geeigneten Daten vor, da hier der Studienkomparator Teriflunomid nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde.^{4,5}</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Festlegung der zVT</u></p> <p>Der G-BA zielt bei der Festlegung der zVT auf Konsistenz der Verfahren, sowie auf die Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien ab. Dies stellt für einen pU, der die Möglichkeit eines Beratungsgesprächs nicht in Anspruch nimmt, eine Herausforderung dar.</p> <p>Einerseits zeigt dieses Verfahren auf, wie wichtig die Möglichkeit zu einer Beratung des pUs nicht nur bei Planung der Zulassungsstudien, sondern auch vor der Einreichung des AMNOG-Dossiers ist. Diese Beratungskapazitäten beim G-BA sind für den pU essentiell und sollten auch weiterhin nach Beginn des europäischen HTA-Prozess zur Verfügung stehen.</p> <p>Andererseits zeigt es, wie wichtig Verlässlichkeit bei der Festlegung der zVT ist. Der G-BA kann die zVT zu jedem Zeitpunkt ändern, ohne den pU darüber zu informieren. Dies kann kurz nach der Beratung des pharmazeutischen Unternehmens, während einer laufenden Studie, kurz vor oder nach der Einreichung eines Dossiers oder sogar erst mit dem Beschluss geschehen. In den Jahren 2020 bis 2021 kam es in etwa jedem fünften Verfahren zu Änderungen während der laufenden Nutzenbewertung.⁶</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies stellt den Hersteller vor besondere Herausforderungen, wenn vorerst ein nicht belegter Zusatznutzen festgestellt wird.</p> <p>Daher sollte die Festlegung der zVT auch im Kontext der bestehenden Studienlage zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gesehen werden. Falls die zVT geändert werden muss, sollte die vorgelegte Evidenz zumindest als bestverfügbare Evidenz anerkannt werden.</p> <p>Im vorliegenden Verfahren zu Ublituximab wäre es begrüßenswert dem pU nach Ansicht von Merck ausreichend Zeit eingeräumt werden, um angemessene Daten für die erste Teilpopulation nachzureichen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L. Briumvi® 150g Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Feb 2024). 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)*. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5428/2022-05-19_AM-RL-XII_Ponesimod_D-766_BAnz.pdf (2022)
3. Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ublituximab (Briumvi®) Modul 1*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7463/2024_01_26_Modul1_Ublituximab.pdf (2024).
4. Hemmer B. *Diagnose und Therapie in der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen*. https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050l_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2024-01.pdf (2023).
5. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 1772 Ublituximab (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7468/2024-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ublituximab_D-1036.pdf (2024)
6. Rasch A. *Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Monitor Versorgungsforschung*, s.32-36. <http://doi.org/10.24945/MVF.05.22.1866-0533.2440> (2022).

5.3 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	23. Mai 2024
Stellungnahme zu	Ublituximab / Briumvi®
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als pharmazeutischer Hersteller und Vertreiber von Wirkstoffen im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose nimmt die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Ublituximab (Briumvi®) im Anwendungsgebiet schubförmige Multiple Sklerose (RMS) bei Erwachsenen zu folgendem Punkt Stellung:	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 3 A S. 8 ff. <u>und</u> IQWiG Bewer- tung Seite I.6 ff.	<p>Festlegung der Patientenpopulationen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Hintergrund:</p> <p>Am 02. Mai 2024 wurde auf der Internetseite des G-BA die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ublituximab (Briumvi®) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, veröffentlicht.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) nimmt in seinem Nutzendossier auf Basis des jüngsten veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahrens von Ponesimod mit identischem Anwendungsgebiet eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie und Krankheitsaktivität vor und leitet damit die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Ublituximab in Analogie zur bisherigen Spruchpraxis im Anwendungsgebiet ab:</p> <p>A1) Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist: Interferon beta-1a oder</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung.</p> <p>A2) Erwachsene mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie: Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab.</p> <p>Der G-BA hat für die Nutzenbewertung von Ublituximab die jeweilige zVT entsprechend der folgenden Fragestellungen festgelegt:</p> <p>Fragestellung 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.</p> <p>Fragestellung 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, unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktorene</p>	<p>In Analogie zu dem in der S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose empfohlenen Therapiealgorithmus wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsschwere vorgenommen. Vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne aktiven Krankheitsverlauf sind gemäß Zulassung nicht vom zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst, das sich auf das Vorliegen einer aktiven Erkrankung beschränkt.</p> <p>Für therapienaive Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, werden grundsätzlich die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b und Teriflunomid empfohlen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter Auswahl folgender Wirkstoffe: Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod.</p> <p>Damit weicht die Herleitung der Patientenpopulationen sowie der zugehörigen zVT des pU von der Festlegung des G-BA ab. Nach Bewertung des IQWiG ist das Vorgehen des pU zur Aufteilung der Patientenpopulation nicht sachgerecht.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Sanofi möchte hierzu anmerken, dass im Hinblick auf das letzte veröffentlichte Nutzenbewertungsverfahren von Ponesimod innerhalb derselben zugelassenen Indikation, der pU die Unterscheidung der Patientenpopulationen sowie die Ableitung der zVT nachvollziehbar dargestellt hat.</p> <p>Das Vorgehen des G-BA ist nicht nachvollziehbar dargestellt und wirft im Hinblick auf eine Verfahrensgleichheit und der in zurückliegenden Verfahren vom G-BA bereits akzeptierten Vorgehensweise zur Herleitung der zVT, entsprechend Fragen auf.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Für Therapienaive mit Hinweisen für einen schweren Krankheitsverlauf sowie Vorbehandelte, die einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, werden gemäß der Leitlinie die Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod empfohlen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bereitstellung von tragenden Gründen für die Festlegung der zVT durch den G-BA, um getroffene Entscheidungen nachvollziehbar zu gestalten.	

5.4 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	23.05.2024
Stellungnahme zu	Ublituximab/Briumvi
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Am 01.02.2024 hat auf Grundlage des von der Neuraxpharm Arzneimittel GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Ublituximab (Multiple Sklerose) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 02.05.2024 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1772) zur Dossierbewertung von Ublituximab (multiple Sklerose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH entwickelt und vertreibt Wirkstoffe im Indikationsgebiet und ist daher ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 Verfo G-BA zu einem allgemeinen Aspekt der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Festlegung der Subpopulationen und zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ublituximab**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festlegung der Subpopulationen und zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ublituximab</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Nutzenbewertungsdossier entsprechend den zuletzt veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren mit identischem Anwendungsgebiet (1, 2) folgende Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien für Ublituximab herangezogen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, <u>deren Erkrankung nicht hochaktiv ist</u>: Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung2. Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) <u>mit hochaktiver Erkrankung</u> trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie: Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde am 02. Mai 2024 die Nutzenbewertung des IQWiG zu Ublituximab veröffentlicht. Darin hat der G-BA für die Zielpopulation des Anwendungsgebiets entgegen der bisherigen Spruchpraxis zwei neue Subpopulationen mit jeweils unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="163 612 1104 730">1. Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und <u>keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf</u> aufweisen: [Zweckmäßige Vergleichstherapie ist] Dimethylfumarat oder Diroximelfumarat oder Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Teriflunomid<li data-bbox="163 932 1104 1177">2. Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und <u>Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf</u> aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen: [Zweckmäßige Vergleichstherapie ist] eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren unter Auswahl folgender Wirkstoffe:	<p>In Analogie zu dem in der S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose empfohlenen Therapiealgorithmus wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsschwere vorgenommen. Vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne aktiven Krankheitsverlauf sind gemäß Zulassung nicht vom zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst, das sich auf das Vorliegen einer aktiven Erkrankung beschränkt.</p> <p>Für therapienaive Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, werden grundsätzlich die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b und Teriflunomid empfohlen.</p> <p>Für Therapienaive mit Hinweisen für einen schweren Krankheitsverlauf sowie Vorbehandelte, die einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, werden gemäß der Leitlinie die Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod empfohlen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod</p> <p>Grundsätzlich begrüßt die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden: Novartis) Bestrebungen des G-BA, bei der Einteilung erwachsener Patienten mit schubförmiger MS (RMS) Änderungen aufgrund neuer Erkenntnisse im Therapieverhalten zu berücksichtigen. Allerdings sind für den AMNOG-Prozess klare und verbindliche Vorgaben zur Definition von Subpopulationen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig, um klinische Studien und das Nutzenbewertungsverfahren planungssicher zu machen und damit die Versorgung der Patienten zu gewährleisten. Darüber hinaus stellt ein Miteinbeziehen der Krankheitsschwere in die neue Definition der Subpopulationen aus Sicht von Novartis die pharmazeutischen Unternehmer bei der Planung, Durchführung und Analyse von klinischen Studien vor Schwierigkeiten, da in Leitlinien keine einheitliche, allgemeingültige Definition eines schweren Krankheitsverlaufs existiert.</p> <p>Zusätzlich entspricht die (neue) Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien aus Sicht von Novartis nicht dem Stand der Behandlungsrealität:</p> <p>In der S2k-Leitlinie werden Immuntherapeutika für die RMS in drei Wirksamkeitskategorien eingeteilt, basierend auf der in den jeweiligen Zulassungsstudien belegten Unterdrückung der Schubaktivität (3). Die drei Wirksamkeitskategorien sind dabei nicht als sequenzielle Therapieempfehlung zu verstehen, dienen aber als Orientierung zur Indikationsstellung anhand des Aktivitätsgrades der Erkrankung eines Patienten (unter Berücksichtigung von Schubfrequenz, Schubschwere, Ansprechen auf Schubtherapie, Krankheitsprogression und MRT-</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Befunden). So sollten laut der Leitlinie zunächst Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 eingesetzt werden, sofern kein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt, und ein Präparat der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 dann, wenn bei Patienten unter einem Präparat der Wirksamkeitskategorie 1 ein entzündlicher aktiver Verlauf vorliegt (3). Dies hat der G-BA für die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Subpopulation 1 grundsätzlich berücksichtigt und für die therapienaiven Patienten ohne Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1 als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.</p> <p>Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen jedoch, dass die frühestmögliche Therapieinitiierung bereits mit einer hochpotenten Medikation langfristig die Chance auf Progressionsfreiheit für viele MS-Patienten erhöhen kann (4-13). Dieser Behandlungsansatz ist inzwischen bereits gängige Praxis in den führenden MS-Zentren und wird von den Mitgliedern der Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) präferiert, da mit ihm das Ziel einer modernen MS-Therapie erreicht werden kann, eine zunehmende Behinderung und Neurodegeneration gar nicht erst zuzulassen (9, 10, 14). Aus diesen neuen medizinischen Erkenntnissen folgt, dass für therapienaive Patienten ohne schweren Krankheitsverlauf nicht nur die Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1 (Dimethylfumarat oder Diroximelfumarat oder Glatiramacetat oder IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Teriflunomid) in Frage kommen können, sondern prinzipiell auch alle Wirkstoffe höherer Wirksamkeitskategorien, die entsprechend für Patienten mit „aktiver“ Erkrankung zugelassen sind.</p> <p>Die Relevanz von Wirkstoffen höherer Wirksamkeitskategorien für therapienaive Patienten wird durch Daten aus dem Versorgungsalltag</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gestützt. Marktdaten zu Erstverschreibungen bei therapienaiven Patienten mit MS zeigen, dass beispielsweise Ofatumumab als Substanz der Wirksamkeitskategorie 3 über einen längeren Zeitraum konstant einen großen Anteil aller Erstverschreibungen im Vergleich zu Präparaten der Wirksamkeitskategorie 1 ausmacht (15). Real-World-Evidenz der AIOLOS-Studie stützen diese Beobachtung: Auch diese Studie zeigt, dass Ofatumumab im aktuellen Behandlungsalltag bei nicht hochaktiven RMS-Patienten ohne bisherige krankheitsmodifizierende Therapie insbesondere in Schwerpunktpraxen tendenziell häufiger neu verschrieben wird als beispielsweise Interferon-β 1b und Glatirameracetat (16).</p> <p>Auf der anderen Seite werden Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1 im deutschen Versorgungsalltag nicht ausschließlich für therapienaive Patienten ohne schweren Krankheitsverlauf eingesetzt. Therapiewechsel bei Patienten mit RMS sind gängige klinische Praxis und können aus einer Vielzahl an Gründen erforderlich sein (z.B. anhaltende Krankheitsaktivität oder Nebenwirkungen oder Patientenwunsch) (17). In einer großen deutschen Kohortenstudie unter Verwendung von Real-World-Daten von mehr als 2.700 Patienten aus dem Deutschen MS-Register wurde gezeigt, dass Therapiewechsel auch innerhalb der gleichen Wirksamkeitskategorie und sogar innerhalb der gleichen Substanzklasse erfolgen. Diese Daten zeigen also, dass Patienten nach einer Vorbehandlung nicht zwangsläufig nur auf ein Präparat der Wirksamkeitskategorie 3, sondern auch (erneut) auf Präparate der Wirksamkeitskategorie 1 oder 2 (17) umgestellt werden. So konnte in oben genannter Studie beispielsweise für den Einsatz des Wirkstoffs Teriflunomid (Wirksamkeitskategorie 1) sogar eine Zunahme</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Behandlungen über die (teilweise mehrfachen) Wechsel hinweg beobachtet werden (17).</p> <p>Dieser tatsächliche Praxisalltag wird durch eigene Marktforschungsdaten insofern bestätigt, als ein bedeutender Teil der Therapiewechslers von einem Präparat der Wirksamkeitskategorie 1 auf ein anderes Präparat der Wirksamkeitskategorie 1, oder sogar von den Wirksamkeitskategorien 2 oder 3 „zurück“ auf ein Präparat der Wirksamkeitskategorie 1 wechselt (18).</p> <p>Fazit:</p> <p>In der Gesamtschau ist die neue Definition der Subpopulationen und zweckmäßigen Vergleichstherapien für das vorliegende Anwendungsgebiet aus Sicht von Novartis unklar, da</p> <ul style="list-style-type: none">• eine allgemeingültige Definition von „Krankheitsschwere“ nicht existiert und• eine strikte Kategorisierung der Therapieoptionen nach Vorbehandlung keine Alltagsrelevanz für RMS-Patienten hat und damit die Behandlungspraxis in Deutschland unzureichend abbildet.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2022.
3. Hemmer B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 21.05.2024). 2023.
4. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2019;18(10):973-980.
5. Derfuss T, Mehling M, Papadopoulou A, Bar-Or A, Cohen JA, Kappos L. Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2020;19(4):336-347.
6. Stankiewicz JM, Weiner HL. An argument for broad use of high efficacy treatments in early multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(1). Epub 2019/11/24.
7. Harding K, Williams O, Willis M, Hrastelj J, Rimmer A, Joseph F, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):536-541. Epub 2019/02/19.
8. Iaffaldano P, Lucisano G, Caputo F, Paolicelli D, Patti F, Zaffaroni M, et al. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211019574. Epub 2021/06/10.
9. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, et al. Kommentar der Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) zur S2k-Leitlinie Multiple Sklerose. *DGNeurologie*. 2021;4(4):319-326.
10. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Maurer M, et al. [Multiple sclerosis treatment consensus group (MSTCG): position paper on disease-modifying treatment of multiple sclerosis 2021 (white paper)]. *Nervenarzt*. 2021;92(8):773-801. Epub 2021/07/24. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021 (White Paper).
11. Chalmer TA, Baggesen LM, Norgaard M, Koch-Henriksen N, Magyari M, Sorensen PS, et al. Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2018;25(10):1262-e1110. Epub 2018/05/31.
12. He A, Merkel B, Brown JWL, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2020;19(4):307-316.
13. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedstrom AK, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(9):1233-1240. Epub 2016/10/19.

14. Bayas A, Hemmer B, Warnke C, Wildemann B. S2k-Leitlinie der DGN zur Therapie der multiplen Sklerose: zielgerichteter Einsatz von Immuntherapien (Leserbrief). *DGNeurologie*. 2021;4(6):535-539.
15. IQVIA, Novartis Pharma GmbH. Erstverschreibungen bei Patienten mit MS im Jahr 2023/24. 2024.
16. Nelles G, Wagner B, Richter S, Kowalik A, Wagner C. EPV-519: Ofatumumab, interferon β 1 and glatiramer acetate as first-line treatment in everyday practice: the AIOLOS study. ePoster at the European Academy of Neurology (EAN) 2023, July 1–4, 2023/2023.
17. Frahm N, Ellenberger D, Stahmann A, Fneish F, Luftenegger D, Salmen HC, et al. Treatment switches of disease-modifying therapies in people with multiple sclerosis: long-term experience from the German MS Registry. *Ther Adv Neurol Disord*. 2024;17:17562864241239740. Epub 2024/04/01.
18. IQVIA, Novartis Pharma GmbH. Therapiewechsel in der MS nach Wirksamkeitskategorie im Jahr 2023. 2024.

**5.5 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,
Fachausschuss der Bundesärztekammer**

Datum	23. Mai 2024
Stellungnahme zu	Ublituximab (Multiple Sklerose), Nr. 1772, A24-13, Version 1.0, Stand: 25.04.2024
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimittel</p> <p>Ublituximab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das CD20-Antigen auf der Oberfläche von B-Lymphozyten gerichtet ist. Ublituximab bindet an die B-Zellen und löst eine Reihe immunologischer Reaktionen aus (einschließlich antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität [ADCC] und komplementabhängiger Zytotoxizität [CDC]), die zur Zerstörung der Zelle führen. Ublituximab fehlen bestimmte Zuckermoleküle (Glyco-Engineering), die normalerweise auf dem Antikörper exprimiert werden. Dies soll die Wirksamkeit von Ublituximab, insbesondere die der ADCC-Aktivität, erhöhen.</p> <p>Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern gegen CD20 hat sich als wichtiger therapeutischer Ansatz für die Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose (MS) erwiesen, die auf ein abnormales Wachstum oder eine abnormale Funktion von B-Zellen zurückzuführen sind.</p> <p>Ublituximab ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schubförmiger MS (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (1).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. I.6	<p><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellungen der Nutzenbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ublituximab</p> <table border="1" data-bbox="331 676 1205 1145"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 676 454 735">Fragestellung</th> <th data-bbox="454 676 846 735">Indikation^a</th> <th data-bbox="846 676 1205 735">Zweckmäßige Vergleichstherapie^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 735 454 903">1</td> <td data-bbox="454 735 846 903">Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen</td> <td data-bbox="846 735 1205 903">Dimethylfumarat oder Diroximelfumarat oder Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Teriflunomid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 903 454 1145">2</td> <td data-bbox="454 903 846 1145">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</td> <td data-bbox="846 903 1205 1145">patientenindividuelle Therapie^{c,d} unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren^e unter Auswahl folgender Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> • Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 1145 1205 1390"> 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 (ZVT). 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 ZVT die Möglichkeit, dass im Rahmen der Nutzenbewertung </p>	Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	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 ^{c,d} unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren ^e unter Auswahl folgender Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> • Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod 	<p>In Analogie zu dem in der S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose empfohlenen Therapiealgorithmus wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsschwere vorgenommen. Vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne aktiven Krankheitsverlauf sind gemäß Zulassung nicht vom zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst, das sich auf das Vorliegen einer aktiven Erkrankung beschränkt.</p> <p>Für therapienaive Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, werden grundsätzlich die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b und Teriflunomid empfohlen.</p> <p>Für Therapienaive mit Hinweisen für einen schweren Krankheitsverlauf sowie Vorbehandelte, die einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, werden gemäß der Leitlinie die Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod empfohlen.</p>
Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b									
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 ^{c,d} unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren ^e unter Auswahl folgender Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> • Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod 									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. I.14	<p>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 ZVT 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>IFN: Interferon; Ig: Immunglobulin; RMS: schubförmige multiple Sklerose</p> <p>Bewertung des IQWiG</p> <p>Das IQWiG schätzt ab, dass durch die veränderte Definition der Patientenpopulation für Fragestellung 1 durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) der Anteil von Patienten, welcher der G-BA-Definition entspricht unter 80 % sinkt. Insbesondere gäbe es Hinweise, dass ein höherer Anteil schwerer Erkrankter in diese Gruppe eingeschlossen wurde. Dies sei an den relativ hohen EDSS(Expanded Disability Status Scale)-Werten zu Behandlungsbeginn ablesbar (Median 2,5 bis 3,0). Außerdem sind weitere in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2) genannte Kriterien für eine hohe Krankheitsaktivität nicht im Dossier des pU berücksichtigt worden, zum Beispiel schwere alltagsrelevante Defizite nach einem Schub oder infratentorielle bzw. spinale Herde im MRT (Magnetresonanztomographie).</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Abweichend vom Anwendungsgebiet unterscheidet der G-BA zwei Teilpopulationen (Fragestellungen) mit jeweils unterschiedlicher ZVT.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. I.14	<p>Die vom G-BA festgelegte ZVT für beide Fragestellungen ist angemessen und entspricht der aktuellen Leitlinie der DGN (2).</p> <p>Der pU liefert keine Daten für Fragestellung 2. Diese Fragestellung wird daher im Weiteren nicht mehr diskutiert.</p> <p>Für Fragestellung 1 definiert der pU andere Einschlusskriterien als der G-BA: für die Teilpopulation A1 des G-BA und die vom pU gewählte Teilpopulation entspricht Teriflunomid als ZVT dem derzeitigen Therapiestandard und nationalen und internationalen Leitlinien (2, 3). Diese Wahl ist angemessen.</p> <p>Zu hinterfragen ist, warum die vom G-BA definierte Subpopulation in Fragestellung 1 von derjenigen abweicht, die im Jahr 2021 bei der frühen Nutzenbewertung von Ponesimod festgelegt wurde (4).</p>	
IQWiG Dossier- bewertung S. I.16-I.21	<p><u>Informationspool</u></p> <p>Studien ULTIMATE 1 und ULTIMATE 2</p> <p>Zur Beurteilung von Nutzen und Zusatznutzen von Ublituximab wurden für die RMS zwei Studien mit identischem Design, TG1101-RMS301 (ULTIMATE I) und TG1101-RMS302 (ULTIMATE II), herangezogen (5, 6). Ein identisches Studiendesign erlaubte, die individuellen, nicht aggregierten Daten zusammenzuführen. Es handelt sich um multizentrische Studien der Phase III zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit RMS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doppelblind, • randomisiert, • Doppel-Dummy, 	Die Ausführungen zu den Studien werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • zweiarmig: 1:1; <ul style="list-style-type: none"> ○ Ublituximab 150 mg an Tag 1, gefolgt von 450 mg an Tag 15 und in den Wochen 24, 48, 72 vs. orales Placebo oder ○ Teriflunomid, 14 mg/d oral vs. intravenösem Placebo als Vergleichsmedikation. <p>Ein-/Ausschlusskriterien</p> <p>Die Einschlusskriterien der Studien Ultimate I und II für RMS entsprechen den üblichen Standards für Zulassungsstudien: RMS-Diagnose nach den überarbeiteten McDonald Kriterien (2010), Alter 18–55 Jahre, mindestens zwei dokumentierte Schübe in den letzten zwei Jahren oder ein dokumentierter Schub pro Jahr und mindestens eine Gadolinium(Gd)-anreichernde Läsion im Jahr vor der Randomisierung.</p> <p>Eingeschlossene Studienteilnehmer waren neurologisch stabil (≥ 30 Tage) mit einem EDSS von 0–5,5. Die MRT-Aufnahme zeigt MS-typische Anomalitäten.</p> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Das Fehlen eines Placebo-Armes schränkt die Beurteilung der Wirkstärke von Ublituximab ein, ist aber nachvollziehbar aufgrund der behandlungsbedürftigen Krankheitsaktivität.</p> <p>Ein Vergleich mit einem Wirkstoff der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 gemäß der Leitlinie der DGN bzw. gemäß ZVT für Fragestellung 2 wäre klinisch relevant, liegt jedoch bisher nicht vor (2).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studiendauer</p> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Die Studiendauer von 96 Wochen ist ausreichend, um die Wirksamkeit von Ublituximab und seine Überlegenheit gegenüber Teriflunomid nachzuweisen. Was das Vorliegen von sicherheitsrelevanten Daten anbetrifft, sind Studiendauer und Nachbeobachtungszeitraum für den Antrag auf Zulassung zwar angemessen, aber der inzwischen langjährigen Erfahrung mit anderen Wirkstoffen mit ähnlichem Wirkmechanismus, z. B. Ocrelizumab, unterlegen.</p> <p>Studienpopulation</p> <p>Die in die Studien Ultimate I und II eingeschlossenen Patienten waren 18 bis 55 Jahre alt (Median 36 Jahre) mit einem EDSS-Score von 0 bis 5,5 (im Mittel 2,9) und mindestens einem Rückfall im vorangehenden Jahr oder zwei Rückfällen in den vorangehenden zwei Jahren oder einer Gd-anreichernden Läsion im MRT. 61 % der Patienten waren weiblich, 97 % weiß. Abgesehen von den Einschränkungen durch üblicherweise viele Ein- und Ausschlusskriterien in Zulassungsstudien (Vorbehandlungen und Vorerkrankungen), dürfte diese Studienpopulation im Wesentlichen der für Deutschland relevanten Zielgruppe entsprechen. In der täglichen Praxis bedürfen allerdings auch Patienten, die unter die oben genannten Ausschlusskriterien fallen, einer Therapie.</p> <p>Die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) diskutiert Zweifel an der Generalisierbarkeit der Daten, weil ca. 90 % der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienteilnehmer aus osteuropäischen Ländern (Russland, Ukraine, Belarus, Georgien) stammten. Allerdings seien die Wirksamkeitsdaten bezüglich der ARR (Annual relapse rate) für Ublituximab konsistent für USA/Westeuropa verglichen mit Osteuropa (5).</p> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Insgesamt dürfte eine ausreichende Übertragbarkeit auf den hiesigen Versorgungskontext gegeben sein.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (ARR) erfassten das Geschlecht, Abstammung, Alter (< 38 vs. ≥ 38 Jahre), Region (USA und Westeuropa vs. Osteuropa), basale EDSS-Werte (≤ 3,5, > 3,5), Anzahl der Schübe in zwei Jahren vor Studienbeginn (≤ 1, 2 und ≥ 3), Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln und Anzahl der Gd-aufnehmenden Läsionen (0, ≥ 1).</p> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Für die Teriflunomid-Gruppe fiel auf, dass die ARR von 0,035 in den USA und in Westeuropa niedriger war als in Osteuropa. Allerdings ergaben sich konsistente Ergebnisse für die wesentlichen sekundären Endpunkte (5).</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Nutzen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Primärer Endpunkt der Wirksamkeit war die Anzahl der durch ein unabhängiges Panel bestätigten ARR vom Tag der Randomisierung bis zum letzten Studientag (bis zu 96 Wochen).</p> <p>Sekundäre Endpunkte in hierarchischer Anordnung waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anzahl der Gd-anreichernden T1-Läsionen im MRT-Scan in Woche 96, 2. Anzahl neuer und sich vergrößernder T2-hyperintenser Läsionen (NEL) im MRT-Scan in Woche 96, 3. Anteil von Patienten mit nach zwölf Wochen bestätigter Behinderungsprogression Risikoreduktion (gepoolte Analyse), 4. Anteil von Patienten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität (No Evidence of Disease Activity, NEDA) von Woche 24 bis Woche 96, 5. Anteil von Patienten mit Verschlechterung des Symbol Digit Modalities Test (SDMT) in Woche 96 gegenüber Baseline, 6. prozentuale Veränderung des Hirnvolumens in Woche 96 gegenüber Baseline. <p>Tabelle 2: Ergebnisse Endpunkte Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II (6, 7)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																											
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Studie 1 (ULTIMATE I)</th> <th colspan="2">Studie 2 (ULTIMATE II)</th> </tr> <tr> <th>Endpunkte</th> <th>Ublituximab 450 mg</th> <th>Teriflunomid 14 mg</th> <th>Ublituximab 450 mg</th> <th>Teriflunomid 14 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Klinische Endpunkte ¹</td> </tr> <tr> <td>Jährliche Schubrate (Annualised Relapse Rate, ARR) (primärer Endpunkt)</td> <td>0,076</td> <td>0,188</td> <td>0,091</td> <td>0,178</td> </tr> <tr> <td>Relative Reduktion</td> <td colspan="2">59 % (p < 0,0001)</td> <td colspan="2">49 % (p = 0,0022)</td> </tr> <tr> <td>Anteil von schubfreien Patienten nach 96 Wochen</td> <td>86 %</td> <td>74 %</td> <td>87 %</td> <td>72 %</td> </tr> <tr> <td>Anteil von Patienten mit nach 12 Wochen bestätigter Behinderungsprogression ^{2,3}</td> <td colspan="4">5,2 % Ublituximab vs. 5,9 % Teriflunomid</td> </tr> <tr> <td>Risikoreduktion (gepoolte Analyse) ⁴</td> <td colspan="4">16 % (p = 0,5099)</td> </tr> <tr> <td>Anteil von Patienten ohne Hinweis auf Krankheits- aktivität (No Evidence of Disease Activity, NEDA)</td> <td>45 %</td> <td>15 %</td> <td>43 %</td> <td>11 %</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">(p < 0,0001) ⁷</td> <td colspan="2">(p < 0,0001) ⁷</td> </tr> <tr> <td colspan="5">MRT-Endpunkte ⁵</td> </tr> <tr> <td>Mittlere Anzahl Gd-aufnehmender T1-Herde in der MRT-Aufnahme ⁶</td> <td>0,016</td> <td>0,491</td> <td>0,009</td> <td>0,250</td> </tr> <tr> <td>Relative Reduktion</td> <td colspan="2">97 % (p < 0,0001)</td> <td colspan="2">97 % (p < 0,0001)</td> </tr> <tr> <td>Mittlere Anzahl neuer und/oder sich vergrößernder T2-hyperintenser Herde in der MRT-Aufnahme ⁶</td> <td>0,213</td> <td>2,789</td> <td>0,282</td> <td>2,831</td> </tr> <tr> <td>Relative Reduktion</td> <td colspan="2">92 % (p < 0,0001)</td> <td colspan="2">90 % (p < 0,0001)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studien ULTIMATE I und II wurde erfüllt. Die Verminderung der ARR gegenüber Teriflunomid ist mit 59 % und 49 % signifikant und in ihrer Ausprägung klinisch relevant. Der Anteil der schubfreien Patienten (86 % bzw. 87 %) unterschied sich nicht signifikant von dem bereits hohen Wert unter Teriflunomid (74 % bzw. 72 %). Eine Wirkung auf die Behinderungsprogression wurde nicht nachgewiesen, vermutlich aufgrund der niedrigen Werte in beiden Studienarmen. Der höhere Anteil an Patienten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität (NEDA; 45 % und 43 % unter Ublituximab vs. 15 % und 11 % unter Teriflunomid) ist hoch signifikant, aber als sekundärer Endpunkt in einer hierarchischen Beurteilung nur als exploratorisch anzusehen.</p>		Studie 1 (ULTIMATE I)		Studie 2 (ULTIMATE II)		Endpunkte	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg	Klinische Endpunkte ¹					Jährliche Schubrate (Annualised Relapse Rate, ARR) (primärer Endpunkt)	0,076	0,188	0,091	0,178	Relative Reduktion	59 % (p < 0,0001)		49 % (p = 0,0022)		Anteil von schubfreien Patienten nach 96 Wochen	86 %	74 %	87 %	72 %	Anteil von Patienten mit nach 12 Wochen bestätigter Behinderungsprogression ^{2,3}	5,2 % Ublituximab vs. 5,9 % Teriflunomid				Risikoreduktion (gepoolte Analyse) ⁴	16 % (p = 0,5099)				Anteil von Patienten ohne Hinweis auf Krankheits- aktivität (No Evidence of Disease Activity, NEDA)	45 %	15 %	43 %	11 %		(p < 0,0001) ⁷		(p < 0,0001) ⁷		MRT-Endpunkte ⁵					Mittlere Anzahl Gd-aufnehmender T1-Herde in der MRT-Aufnahme ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250	Relative Reduktion	97 % (p < 0,0001)		97 % (p < 0,0001)		Mittlere Anzahl neuer und/oder sich vergrößernder T2-hyperintenser Herde in der MRT-Aufnahme ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831	Relative Reduktion	92 % (p < 0,0001)		90 % (p < 0,0001)		<p>a) <u>Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung liegen die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zur relevanten Studienteilpopulation der doppelblinden randomisierten Studien ULTIMATE I und II vor, in denen Ublituximab gegenüber Teriflunomid verglichen wird.</p>
	Studie 1 (ULTIMATE I)		Studie 2 (ULTIMATE II)																																																																										
Endpunkte	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg																																																																									
Klinische Endpunkte ¹																																																																													
Jährliche Schubrate (Annualised Relapse Rate, ARR) (primärer Endpunkt)	0,076	0,188	0,091	0,178																																																																									
Relative Reduktion	59 % (p < 0,0001)		49 % (p = 0,0022)																																																																										
Anteil von schubfreien Patienten nach 96 Wochen	86 %	74 %	87 %	72 %																																																																									
Anteil von Patienten mit nach 12 Wochen bestätigter Behinderungsprogression ^{2,3}	5,2 % Ublituximab vs. 5,9 % Teriflunomid																																																																												
Risikoreduktion (gepoolte Analyse) ⁴	16 % (p = 0,5099)																																																																												
Anteil von Patienten ohne Hinweis auf Krankheits- aktivität (No Evidence of Disease Activity, NEDA)	45 %	15 %	43 %	11 %																																																																									
	(p < 0,0001) ⁷		(p < 0,0001) ⁷																																																																										
MRT-Endpunkte ⁵																																																																													
Mittlere Anzahl Gd-aufnehmender T1-Herde in der MRT-Aufnahme ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250																																																																									
Relative Reduktion	97 % (p < 0,0001)		97 % (p < 0,0001)																																																																										
Mittlere Anzahl neuer und/oder sich vergrößernder T2-hyperintenser Herde in der MRT-Aufnahme ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831																																																																									
Relative Reduktion	92 % (p < 0,0001)		90 % (p < 0,0001)																																																																										

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt unterstützen die sekundären klinischen und neuroradiologischen Endpunkte den positiven Eindruck hinsichtlich der Wirksamkeit. Es wird beides erreicht: die in Leitlinien geforderte Reduktion der klinischen Krankheitsaktivität und die Reduktion der mittels MRT messbaren subklinischen Krankheitsaktivität. Die Reduktion der klinischen und subklinischen Aktivität ist entscheidend für die Langzeitprognose und für die langfristige Lebensqualität, eher als für die kurzfristige bereits im Studienverlauf messbare Lebensqualität (2, 3).</p> <p>Die Wirksamkeit auf Schübe bei Patienten mit sekundär progressiver MS kann wegen der geringen Anzahl entsprechender Patienten nicht beurteilt werden.</p> <p>Schaden</p> <p>Das Auftreten von mindestens einem Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE) war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (Ublituximab 89,2 %, Teriflunomid 91,4 %). TEAE des Grades ≥ 3 waren unter Ublituximab-Behandlung häufiger (21,3 % vs. 14,1 %), TEAE vom Grad 4 (2,2 % vs. 0,7 %), schwere TEAE wurden für 10,8 % der Patienten in der Ublituximab-Gruppe und für 7,3 % der Teriflunomid-Gruppe berichtet.</p> <p>1) Die häufigsten TEAE (≥ 10 % der Studienteilnehmer) waren Kopfschmerz (Ublituximab 34,3 %; Teriflunomid 26,6 %), Nasopharyngitis (Ublituximab 18,3 %; Teriflunomid 17,9 %), Fieber (Ublituximab 13,9 %; Teriflunomid 4,9 %), Nausea (Ublituximab 10,6 %; Teriflunomid 7,8 %), Diarrhoe (Ublituximab</p>	<p>Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil von Ublituximab für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe; keine bewertungsrelevanten Unterschiede ergeben sich für die Endpunkte bestätigte Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung und Fatigue.</p> <p>Hinsichtlich der Lebensqualität ergeben sich Vorteile von Ublituximab für den körperlichen Summscore des MSQoL-54.</p> <p>Bezüglich der Nebenwirkungen liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Endpunkte schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen vor.</p> <p>Die beobachteten Vorteile von Ublituximab in den Endpunkten bestätigte Krankheitsschübe und körperlicher Summscore des MSQoL-54 bei der Lebensqualität spiegeln sich zusammenfassend nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie der Behinderungsprogression oder Fatigue wider und werden daher im Ausmaß als gering eingeschätzt.</p> <p>In den vorgelegten Auswertungen zeigt sich eine Effektmodifikation nach dem Merkmal Geschlecht: Der Vorteil von Ublituximab im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe bestätigt sich lediglich in der Subgruppe der Männer, wohingegen sich in der Subgruppe der Frauen ein Nachteil im Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergibt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>8,1 %; Teriflunomid 10,6 %) und Alopezie (Ublituximab 3,5 %; Teriflunomid 15,3 %).</p> <p>2) Schwere TEAE traten bei 10,8 % in der Ublituximab-Gruppe und bei 7,3 % in der Teriflunomid-Gruppe auf, u. a. COVID-19, Pneumonie, akute Sinusitis und neurologische Symptome.</p> <p>3) Die schwersten TEAE (Grad ≥ 3) waren verminderte Lymphozytenzahl (Ublituximab 5,5 %; Teriflunomid 0) und Lymphopenie (Ublituximab 4,0 %; Teriflunomid 0,5 %) bedingt durch den Wirkmechanismus von Ublituximab.</p> <p>4) Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (UE) waren mit 43,3 % bei der ersten Applikation häufig, aber beherrschbar (Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerz, grippeähnliche Symptome). Opportunistische Infektionen wurden bisher nicht berichtet. Veränderungen von Immunglobulinen und Leukozyten sind bei dem existierenden Wirkmechanismus zu erwarten, aber ebenfalls akzeptabel.</p> <p>5) TEAE führten unter Ublituximab in 4,2 % zum Therapieabbruch, jedoch nur in 0,7 % unter Teriflunomid. Es handelte sich um anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktionen, Myalgie und Tracheobronchitis.</p> <p>6) Todesfälle: Bis zum 20. November 2020 starben drei Patienten in der Ublituximab-Gruppe (Encephalitis, Pneumonie, Salpingitis), keine Patienten in der Teriflunomid-Gruppe. Bei der</p>	<p>b) <u>Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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</u></p> <p>In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers konnten keine Studien identifiziert werden, die einen Vergleich von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pneumonie wurde ein möglicher Zusammenhang mit Ublituximab gesehen, bei den beiden anderen Todesfällen hingegen nicht. 19 zusätzliche Todesfälle ereigneten sich im Zusammenhang mit COVID-19. Ein kausaler Zusammenhang mit der jeweiligen MS-Medikation ist hier naturgemäß schwer zu beurteilen. Anhand der vorgelegten Daten kann eine erhöhte Mortalität noch nicht ausgeschlossen werden. Die Größe der vorgelegten Studien ist nicht ausreichend, Unterschiede zwischen neuer Therapie und etablierten Therapien aufzuzeigen (5, 6).</p> <p>7) Es werden, neben drei infektionsbedingten Todesfällen in der Ublituximab-Gruppe, 19 Studienteilnehmer erwähnt, die „im Zusammenhang mit COVID-19“ gestorben sind. Dabei handelt es sich um eine separate Gruppe von 974 Patienten, die bis März 2022 in Phase-III-Studien mit Ublituximab behandelt wurden (EPAR (5), S. 116). Das sind mindestens zehnfach mehr als in dieser Altersgruppe (18–55 Jahre, Median 36 Jahre) zu erwarten gewesen wären (8). Die Erkrankung RMS selbst kann diese hohen Raten kaum erklären, da es sich hier nicht um schwerbehinderte bettlägerige Patienten handelte. Ein Zusammenhang mit der immunsuppressiven Therapie ist wahrscheinlicher. Daraus ergeben sich Fragen zum Schadenspotenzial: Hat es sich um isolierte COVID-19-Infektionen oder Mischinfektionen mit anderen Erregern</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gehandelt, die bei immunsupprimierten Patienten gehäuft auftreten?</p> <p>Zur Bewertung des Schadenspotenzials sollte der G-BA den pU verpflichten, weitere Daten zu diesen Todesfällen vorzulegen.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Ublituximab ist der Therapie der MS mit Teriflunomid hinsichtlich Wirksamkeit überlegen bei etwas höherem, insgesamt noch nicht ausreichend bekanntem Schadenspotenzial. Auch das Auftreten von Malignomen unter einer Therapie mit Ublituximab kann noch nicht endgültig beurteilt werden.</p> <p>Es fehlt ein direkter Vergleich von Ublituximab mit stärker wirksamen MS-Medikationen, speziell einem anderen Anti-CD20-Antikörper (z. B. Ocrelizumab oder Ofatumumab).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.25</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p><u>Bewertung des IQWiG</u></p> <p>Das IQWiG sieht für Ublituximab einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>1. Bei der Überprüfung des Studienpools seien keine für die Bewertung eines Zusatznutzens relevanten Studien im Vergleich zur ZVT identifiziert worden:</p> <p>„Die Studien ULTIMATE I und II enthalten jeweils eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 der vorliegenden</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung. Die vom pU vorgelegten Daten der ULTIMATE-Studien sind jedoch nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der ZVT für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Dies ist darin begründet, dass weniger als 80 % der 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.“</p> <p>2. Darüber hinaus konstatiert das IQWiG, dass für die Umsetzung einer „patientenindividuellen Therapie“ in einer direkt vergleichenden Studie zu erwarten ist, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen sollte (Multi-Komparator-Studie).</p> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Grundsätzlich sieht die AkdÄ aus ärztlich-klinischer Sicht einen anhaltenden Bedarf für die Neuentwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung von Patienten mit RMS und begrüßt, dass mit der Zulassung von Ublituximab dem behandelnden Arzt eine weitere wirksame Therapieoption für die RMS zur Verfügung steht.</p> <p>Ad 1.:</p> <p>Die von der Vorgabe des G-BA abweichende Definition der Fragestellung 1 durch den pU veranlasst das IQWiG keinen Zusatznutzen festzustellen. Dies könnte als allzu formalistische</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.14, I.16, I.17–I.19</p>	<p>Betrachtungsweise eingeschätzt werden. Allerdings zeigt das IQWiG, dass sich die Krankheitsschwere in dieser Gruppe durch die Neudefinition erhöht. Das IQWiG führt jedoch nicht aus, in welcher Richtung dadurch die Ergebnisse beeinflusst werden könnten. Nach Einschätzung der AkdÄ tritt bei Patienten mit höherer Krankheitsaktivität der Vorteil eines hochwirksamen Wirkstoffs gegenüber Teriflunomid stärker hervor. Bei Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität mit seltenen Schüben ist therapieunabhängig ein größerer Anteil ohne jegliche Krankheitsaktivität zu erwarten, so dass ein potenter Wirkstoff seine höhere Wirksamkeit nur in einem deutlich größeren Kollektiv zeigen könnte. Daher sieht die AkdÄ auch eine inhaltliche Relevanz der Neudefinition der Fragestellung 1 durch den pU.</p> <p>Zu hinterfragen bleibt, warum die vom G-BA definierte Subpopulation von derjenigen abweicht, die bei der frühen Nutzenbewertung von Ponesimod festgelegt wurde (4).</p> <p>Ad 2.:</p> <p>Der zur Nutzenbewertung vorgelegte Wirkstoff Ublituximab zeigt zwar eine Verbesserung der klinisch relevanten Endpunkte (z. B. ARR), aber auch nur im Vergleich zu dem Wirkstoff Teriflunomid, dem in den Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation RMS kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT Interferon-beta bescheinigt wurde (9).</p> <p>Aber aus den in der IQWiG-Dossierbewertung angeführten methodischen Gründen und anhand der vom pU bisher vorgelegten Daten bzw. Subgruppen-Auswertungen lässt sich keine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>belastbare Abschätzung des therapeutischen Stellenwertes von Ublituximab im Kontext mit den bereits zur Verfügung stehenden Behandlungsstandards für RMS (inkl. CD20-orientierter Strategien) ableiten. Für die Beurteilung des patientenrelevanten Zusatznutzens sind daher entsprechende Vergleichsstudien zu fordern. Dies könnte wie vom IQWiG angeführt auch eine Single-Komparator-Studie (siehe oben Tabelle 1, Fußnote c) sein.</p> <p>Die AkdÄ folgt daher der Bewertung des IQWiG: ein Zusatznutzen für Ublituximab ist nicht belegt.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich zudem der Forderung des IQWiG an, dass für die vom G-BA definierte Fragestellung 1 die relevante Teilpopulation der Zulassungsstudien erneut analysiert werden sollten.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Die AkdÄ sieht übereinstimmend mit dem IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU für diese Fragestellung keine Daten vorlegt.</p>	
	<p>Fazit</p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Die AkdÄ sieht für Ublituximab im Vergleich mit der ZVT bei Erwachsenen mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p>	<p>Die Einschätzung zum Zusatznutzen von Ublituximab wird zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obigen Ausführungen verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellung 2</p> <p>Die AkdÄ sieht für Ublituximab im Vergleich mit der ZVT bei Erwachsenen mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie bei Erwachsenen, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen, einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Neuraxpharm Pharmaceuticals S. L. Fachinformation "Briumvi® 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung"; Februar 2024.
2. Hemmer B. S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen: AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/050, 2. Aktualisierung als Living Guideline; 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050l_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2024-01.pdf.
3. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(2):96–120. doi: 10.1177/1352458517751049.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) [Stand: 14.05.2022]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/706/>.
5. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Briumvi® (Ublituximab) – Assessment Report; 13.7.2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/briumvi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. Steinman L, Fox E, Hartung H-P, Alvarez E, Qian P, Wray S et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2022; 387(8):704–14. doi: 10.1056/NEJMoa2201904.
7. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Briumvi® (Ublituximab) – Product Information; 13.7.2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/briumvi-epar-product-information_de.pdf.
8. Pezzullo AM, Axfors C, Contopoulos-Ioannidis DG, Apostolatos A, Ioannidis JPA. Age-stratified infection fatality rate of COVID-19 in the non-elderly population. *Environ Res* 2023; 216(Pt 3):114655. doi: 10.1016/j.envres.2022.114655.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teriflunomid (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose) [Stand: 16.05.2022]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/81/>.

5.6 Stellungnahme Stellungnehmer: Prof. Ralf Gold, Direktor der Neurolog. Univ.klinik der Ruhr Univ.Bochum, St. Josef Hospital, Vorsitzender des Ärztlichen Beirats der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG)

Datum	<< 13.05.2024 >>
Stellungnahme zu	<< Ublituximab/Briumvi >>
Stellungnahme von	<< <i>Neuraxpharm</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Ralf Gold, Direktor der Neurolog. Univ.klinik der Ruhr Univ.Bochum, St. Josef Hospital.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bedeutung von Ublituximab für die Versorgung</p> <p>Mit Ublituximab steht ein weiterer B-Zell-depletierender Antikörper für die Therapie der MS zur Verfügung. Durch sogenanntes Glycoengineering wurde die Affinität zur Fc-Receptorbindung erhöht und damit auch die Elimination der B Zellen (1)</p> <p>Die Wirksamkeit der B-Zell-Depletion bei schubförmiger MS konnte bereits für die monoklonalen Antikörper Rituximab, Ocrelizumab und Ofatumumab gezeigt werden.</p> <p>In den Phase-III-Studien (ULIMATE I-II) (2) konnte die Zahl der B-Zellen innerhalb von 24 Stunden um 96 Prozent depletiert und blieb während der gesamten Studiendauer konstant auf diesem Niveau. Unter Ublituximab konnte in den Studien eine jährliche Schubrate (ARR) von < 0,1 erreicht werden. Zusammen mit den kernspintomographischen Ergebnissen der Reduktion Gadolinium-aktiver Herde um 97% und neuer T2-Herde um mindestens 90% ist damit von einem quasi Stillstand der entzündlichen Aktivität auszugehen.</p> <p>Das gewählte Studiendesign entspricht den aktuellen Stand der Wissenschaft uns ist als für das Anwendungsgebiet adäquat anzusehen.</p> <p>In Bezug auf die Wirksamkeit sind die Ergebnisse der ULTIMATE-Studien vergleichbar mit den Ergebnissen der Studien zu Ofatumumab (3) und auch Ocrelizumab (4). Folgerichtig wurde Ublituximab auch in der aktuellen S-2 Leitlinie der DGN (%) in die Wirkstoffgruppe 3 aufgenommen.</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Ralf Gold, Direktor der Neurolog. Univ.klinik der Ruhr Univ.Bochum, St. Josef Hospital.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus medizinischer Sicht ist es daher nicht nachvollziehbar, warum Ublituximab bei dieser soliden Datenlage keinen Zusatznutzen wie die anderen anti-CD20 Therapeutika zugesprochen bekommen hat.</p>	
<p>EDSS-Wert als Aufgreifkriterium zur Aufteilung der Patientenpopulation aus Studiendaten</p> <p>In Anbetracht der teils mehrere Jahre zurückliegenden Krankheitsdiagnose vor Studieneinschluss, ist nicht davon auszugehen ist, dass der EDSS-Wert zu Studienbeginn demjenigen im ersten Krankheitsjahr gleichzusetzen ist.</p> <p>Als Kriterium zur Bildung der neuen Teilpopulation A1 – wie dies vom IQWiG als Annäherung an Patientenanteile versucht wurde – hat der EDSS-Wert zu Studienbeginn eine deutlich limitierte Aussagekraft. Um die Fragestellung dennoch zu beantworten sind Schubaktivität und MRT-Befunde zu Studienbeginn wesentlich geeigneter, um sich den Teilpopulation anzunähern.</p> <p>Dies steht auch im Einklang mit den in der aktualisierten Leitlinie (5) genannten Kriterien für einen wahrscheinlich hochaktiven Verlauf bei therapienaiven Patienten (Statement A27).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.6 - S.I.7; Tabelle 2;	<p>Anmerkung:</p> <p>Die vorgenommene Einteilung der Patientenpopulation ist grundsätzlich mit der aktuellen Fassung der S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS, NMOSD und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen (5) vereinbar.</p> <p>Gleichwohl sind die Einteilungen der Patientenpopulationen aus den vorangegangenen GBA-Verfahren zu Ponesimod und Ocrelizumab in der RRMS ebenfalls mit der Leitlinie und den klinischen Alltag vereinbar.</p> <p>Die von den bisherigen Verfahren abweichende Definition der Patientenpopulation hat eine mangelnde Konsistenz im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Bewertungsergebnisse zur Folge.</p> <p>Zudem führt diese Neudefinition dazu, dass ein Großteil der Patienten der Ultimate Studien für die Nutzenbewertung ausgeschlossen wird, was die Datenlage zu Ublituximab völlig verzerrt.</p> <p>Aus klinischer Sicht sollten Nutzenbewertungen mit Wirkstoffen im gleichen Anwendungsgebiet konsistent sein, im Hinblick auf die zu bewertende Patientenpopulation als auch in der Wahl der</p>	<p>In Analogie zu dem in der S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose empfohlenen Therapiealgorithmus wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsschwere vorgenommen. Vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne aktiven Krankheitsverlauf sind gemäß Zulassung nicht vom zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst, das sich auf das Vorliegen einer aktiven Erkrankung beschränkt.</p> <p>Für therapienaive Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, werden grundsätzlich die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b und Teriflunomid empfohlen.</p> <p>Für Therapienaive mit Hinweisen für einen schweren Krankheitsverlauf sowie Vorbehandelte, die einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, werden gemäß der Leitlinie die Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod empfohlen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie. Nur so kann eine praktische Übertragbarkeit der Nutzenbewertung im klinischen Alltag gewährleistet werden.</p> <p>Unstrittig ist, dass bei maßgeblichen Veränderungen des medizinischen Wissensstandes (z.B. abgebildet über Leitlinien-Änderungen) eine Anpassung der Fragestellungen vorgenommen werden sollten.</p> <p>Die Erstfassung der AWMF-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie stammt aus dem im Jahr 2021, Updates fanden im November 2022 und November 2023 (5) statt.</p> <p>Schon mit der Erstfassung 2021 erfolgte Ersatz des vorherigen Stufenschemas durch Wirksamkeitsklassen. Die grundsätzlichen Empfehlungen der Leitlinie sind seit der Beschlussfassung zu Ponesimod unverändert.</p> <p>Da sich sowohl die aktuelle als auch die bisherige Einteilung der Patientenpopulation und der zVT, wie zuletzt im Ponesimod Verfahren angewendet, im Einklang mit der Leitlinie als auch der klinischen Praxis stehen, ist zur Wahrung der Vergleichbarkeit der Bewertungsergebnisse eine konsistente Definition wünschenswert und zielführend.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Abänderung der zu bewertenden Patientenpopulation in</p> <ul style="list-style-type: none">• Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. <p>B.</p> <ul style="list-style-type: none">• Erwachsene mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie	

Literaturverzeichnis

1. Comparison of the Efficacy and Safety of Anti-CD20 B Cells Depleting Drugs in Multiple Sclerosis.
Cotchetti KR, Dittel BN, Obeidat AZ. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Apr;49:102787. doi: 10.1016/j.msard.2021.102787. Epub 2021 Jan 22.
PMID: 33516134
2. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis.
Steinman L, Fox E, Hartung HP, Alvarez E, Qian P, Wray S, Robertson D, Huang D, Selmaj K, Wynn D, Cutter G, Mok K, Hsu Y, Xu Y, Weiss MS, Bosco JA, Power SA, Lee L, Miskin HP, Cree BAC; ULTIMATE I and ULTIMATE II Investigators.
N Engl J Med. 2022 Aug 25;387(8):704-714. doi: 10.1056/NEJMoa2201904. PMID: 36001711
3. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis.
Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, Cross AH, de Seze J, Leppert D, Montalban X, Selmaj K, Wiendl H, Kerloeguen C, Willi R, Li B, Kakarieka A, Tomic D, Goodyear A, Pingili R, Häring DA, Ramanathan K, Merschhemke M, Kappos L; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups.
N Engl J Med. 2020 Aug 6;383(6):546-557. doi: 10.1056/NEJMoa1917246. PMID: 32757523
4. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis.
Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators.
C. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28002679
D.
5. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. 2. Aktualisierung als Living Guideline 2023 B. Hemmer et al
https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050I_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2024-01.pdf

5.7 Stellungnahme: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)

Datum	22. Mai 2024
Stellungnahme zu	Ublituximab / Briumvi
Stellungnahme von	Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH) Ublerstrasse 71 – 73 53173 Bonn

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Ublituximab erlaubt sich der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) folgende Anmerkungen:</p> <p>Der Beschluss hat einen entscheidenden Einfluss darauf, ob und inwieweit der neue Wirkstoff für die ärztlichen Therapien und damit für die Patientenversorgung zur Verfügung stehen kann. Daher ist es grundsätzlich erforderlich, dass Nutzenbewertungen konsistent und nachvollziehbar sind. Denn nur so bildet der Bewertungsbeschluss die geeignete Voraussetzung für eine Vergleichbarkeit der Wirkstoffe, für eine bestmögliche Therapieentscheidung der Ärztinnen und Ärzte zur bestmöglichen Versorgung betroffener Patientinnen und Patienten, aber auch für eine adäquate Erstattungspreisfindung.</p> <p>Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ist eine Konsistenz in Bezug auf die Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie allerdings nicht gegeben.</p> <p>Die Patientenpopulationen wurden in diesem Verfahren wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none">• Therapienaive Patientinnen und Patienten ohne Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Therapienaive Patientinnen und Patienten mit Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf und vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit aktivem Krankheitsverlauf <p>Diese definierten Patientenpopulationen weichen jedoch von denen in früheren (anderen) Nutzenbewertungsverfahren definierten Patientenpopulationen und den damit einhergehenden zugeordneten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) im selben Anwendungsgebiet ab.</p> <p>Die Bewertungskriterien unterschiedlicher Wirkstoffe im selben Anwendungsgebiet, hier die Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, müssen konsistent und nachvollziehbar festgelegt werden. Gemäß § 6 (3) Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung gilt:</p> <p>„Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.“</p> <p>Folglich gilt dies auch für die Festlegung der jeweiligen Patientenpopulationen. Andernfalls ist eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Nutzenbewertung verschiedener Wirkstoffe nicht gewährleistet. Eine inkonsistente Festlegung der</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientenpopulationen limitiert nicht nur die Übertragbarkeit der Ergebnisse im klinischen Alltag, sondern verzerrt auch den Wettbewerb.</p> <p>Definitionen zur Bewertungspopulation sowie der entsprechenden zVT sollten nur geändert werden, wenn sich der Stand des medizinischen Wissens maßgeblich verändert hat (z. B. abgebildet über Leitlinien-Änderungen). Seit Beschlussfassung zum Wirkstoff Ponesimod am 19.05.2022 sind die grundsätzlichen Empfehlungen der auch im IQWiG-Bericht – Nr. 1772 zitierten AWMF-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [1] allerdings unverändert geblieben. Aus Sicht des BAH bedarf es daher keiner Anpassung der Patientenpopulationen aus Gründen des Standes des medizinischen Wissens.</p> <p>Zwar hat das IQWiG in seinen Ausführungen versucht, die vorgelegten Daten über eine mögliche Annäherung für die Bewertung nutzbar zu machen. Allerdings ist der hier herangezogene EDSS-Score als alleiniges Merkmal für einen schweren Verlauf der Erkrankung gemäß o. g. Leitlinie der AWMF nur ein Merkmal unter Vielen. Daher ist das Vorgehen in diesem Verfahren nicht sachgerecht. Im vorliegenden Fall hat der pharmazeutische Unternehmer Evidenz aus den klinischen Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II vorgelegt. Bereits im August 2017 wurde der erste Patient eingeschlossen. Das klinische Studienprogramm kann daher nicht auf kurzfristige Veränderungen</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>reagieren. Sollte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei der geänderten Definition der Patientenpopulationen bleiben, hätte dies zur Folge, dass ein nicht unerheblicher Teil der klinischen Daten von Ublituximab nicht berücksichtigt werden könnte. Im Sinne einer bestmöglichen Versorgung von betroffenen Patientinnen und Patienten mit innovativen Arzneimitteln sollten jedoch hochwertige klinische Daten und die damit gezeigte Evidenz nicht ignoriert werden.</p> <p>Der BAH schlägt daher vor, die Einteilung der Patientenpopulationen konsequent auch für dieses Nutzenbewertungsverfahren wie folgt festzulegen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.• Erwachsene mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

[1] Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen; S2k-Leitlinie [online]. 2023 [Zugriff: 16.05.2024].

5.8 Stellungnahme: Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)

Datum	14.05.2024
Stellungnahme zu	Ublituximab/Briumvi® - A24 - 13
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. med. Mathias Mäurer MHBA Chefarzt Klinik für Neurologie Klinikum Würzburg Mitte Salvatorstr. 7 97074 Würzburg</p> <p>Univ.-Prof. Dr. med. Aiden Haghikia Direktor Neurologische Klinik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg</p> <p>Dr. Boris-Alexander Kallmann Facharzt für Neurologie multiple sklerose zentrum bamberg MS-Schwerpunktpraxis Luitpoldstraße 36, 96052 Bamberg</p> <p>Im Namen des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) Internet: www.kompetenznetz-multiplesklerose.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Ublituximab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper zur Behandlung der Multiplen Sklerose, der gegen das Oberflächenprotein CD20 auf B-Zellen gerichtet ist und zu einer B-Zell Depletion führt (1). Ublituximab ist damit nach Ocrelizumab und Ofatumumab der dritte zugelassene anti-CD20 Antikörper zur Behandlung der aktiven schubförmigen Multiplen Sklerose.</p> <p>Das Konzept der B-Zell Depletion gilt aktuell als das effektivste Konzept zur Behandlung der schubförmigen MS und war innerhalb klinischer Studien, aber auch in der klinischen Praxis deutlich wirksamer als moderat wirksame MS-Medikamente wie z.B. Interferon-beta oder Teriflunomid. Diese höhere Wirksamkeit begründet auch die Einordnung der anti-CD20 Antikörper in die höchste Wirksamkeitskategorie der aktuellen MS Therapieleitlinien (2).</p> <p>Darüber hinaus stellte auch das IQWiG für Ocrelizumab (Nutzenbewertung Projekt A18-06) im Jahr 2018 einen Zusatznutzen für die Substanz bei der Behandlung der aktiven schubförmigen MS fest (3).</p> <p>Nachdem nun in den sog. ULTIMATE-Studien zu Ublituximab analoge Studienergebnisse wie bei Ocrelizumab und Ofatumumab im Vergleich mit einem moderat wirksamen MS Medikament (Teriflunomid) erzielt wurden, ist es schwer nachzuvollziehen, warum Ublituximab, trotz nahezu gleichem Wirkmechanismus und ähnlich aufgebautem Studienprogramm, keinen Zusatznutzen für die Behandlung der schubförmigen MS haben soll. Das Ergebnis der Nutzenbewertung lässt daher ein gewisse innere Logik vermissen.</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Grund für das Ergebnis der Nutzenbewertung für Ublituximab liegt in der Anpassung der Fragestellung/des Indikationsbereiches gegenüber den vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien:</p> <p><i>Fragestellung 1: Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen</i></p> <p><i>Fragestellung 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</i></p> <p>Für beide Fragestellungen konnte das pU keine ausreichenden (Fragestellung 1) bzw. keine (Fragestellung 2) Daten vorlegen. Auch wenn die Veränderung der Fragestellungen nachvollziehbar ist, stellt sich die Frage inwieweit diese Veränderung sinnvoll ist. Zum einen resultieren die von den bisherigen Verfahren abweichenden Fragestellungen in einer mangelnden Vergleichbarkeit der Bewertungsergebnisse mit anderen Präparaten, insbesondere auch, weil ein Großteil der Studienpatienten der ULTIMATE Studien für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Zum anderen sind die Fragestellungen nicht praxistauglich. Letztlich existiert keine einheitliche Definition für eine hochaktive/schwer MS und die Schwere des Verlaufs kann in der Praxis individuell nicht sicher vorhergesagt werden. Dementsprechend ist die durch Fragestellung 1 vorgeschlagene Selektierung von gering betroffenen MS Patienten in</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Praxis unrealistisch und es kann kaum erwartet werden, dass hierzu Daten vorgelegt werden.</p> <p>Natürlich wäre es wünschenswert, wenn für eine Substanz wie Ublituximab head-to-head Vergleiche mit anderen wirkstarken MS Medikamenten (Kategorie III nach den aktuellen Leitlinien) vorgelegt würden. Diese Daten existieren allerdings aufgrund der Anforderungen für die Zulassung einer neuen Substanz nicht und es wäre auch unrealistisch solche Daten kurz nach der Zulassung zu erwarten. Dennoch hat das pU Studiendaten für Ublituximab vorgelegt, die eine Überlegenheit gegenüber einer moderat wirksamen Substanz (Teriflunomid) belegen und dementsprechend sollte auch in der Nutzenbewertung (in Analogie zu früheren Verfahren) die Fragestellung gewählt werden, die unter praktischen Gesichtspunkten eine Berücksichtigung der gesamten Studienpopulation möglich macht. Diese Überlegungen würden für die vom pU gewählten (und in früheren Verfahren verwendeten) Fragestellungen sprechen.</p>	
<p>Zu bemängeln ist weiterhin, die Verwendung des medianen EDSS zur Einschätzung eines hochaktiven Verlaufes. Hierzu hat das IQWiG den medianen EDSS-Wert der Interventionsgruppen zur Extrapolation der Aktivität der Multiplen Sklerose und die daraus resultierende Zuordnung von Patienten zu unterschiedlichen Behandlungsgruppen/zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen.</p> <p>Im Durchschnitt wurde bei den Patienten der Ultimate-Studie die Diagnose vor 4.5 – 5 Jahren gestellt, der Symptombeginn der Erkrankung lag im Mittel vor ca. 7 Jahren (1). In diesem Zeitrahmen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde im Mittel ein EDSS Wert von 3 in den Interventionsgruppen erreicht. In der Nutzenbewertung wird nun lediglich der Querschnittswert zu Grunde gelegt und nicht die longitudinale Entwicklung, aus der sich die Krankheitsdynamik und damit die Aktivität abschätzen ließe.</p> <p>Entscheidend für die Bewertung der Aktivität ist allerdings wie rasch dieser Behinderungsgrad akkumuliert wurde. Daher wird in den aktuellen Leitlinien das Erreichen eines EDSS Wertes von > 3 auch nur im Zusammenhang mit dem ersten Krankheitsjahr als Definition für eine hochaktive Erkrankung herangezogen. Der Rückschluss, dass ca. 50% der in das ULTIMATE Programm eingeschlossenen Patienten einen hochaktiven Verlauf habe, da der mediane EDSS bei Baseline 3 betrug und sie dementsprechend einer anderen zweckmäßigen Vergleichstherapie als Teriflunomid zugeordnet werden müssen, ist nicht haltbar.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Steinman L et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2022;387:704-14
2. Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien
3. A18-06 - Ocrelizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2278/2018-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ocrelizumab-D-332.pdf

5.9 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.05.2024
Stellungnahme zu	Ublituximab (Briumvi)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2024 eine Nutzenbewertung zu Ublituximab (Briumvi) von Neuraxpharm Arzneimittel GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ublituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit schubförmiger multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung. Der G-BA unterscheidet zwischen Erwachsenen, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und A) keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen sowie B) Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für Patientengruppe A) Dimethylfumarat oder Diroximelfumarat oder Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Teriflunomid; für B) eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktorene unter Auswahl der Wirkstoffe Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod, fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden.</p> <p>Die Daten aus vorgelegten randomisierten Studien werden vom IQWiG nicht herangezogen, insb. da die relevanten Teilpopulationen vom Hersteller abweichend zur Vorgabe des G-BA definiert werden. Der Hersteller beansprucht einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in einer Teilpopulation.</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

5.10 Stellungnahme: Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Datum	23.05.2024
Stellungnahme zu	Ublituximab (Projekt A24-13, Version 1.0)
Stellungnahme von	Prof. Bernhard Hemmer und Prof. Achim Berthele (beide Neurologie TU München) für die Leitliniengruppe der S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica- Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (AWMF-Registernummer: 030/050)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

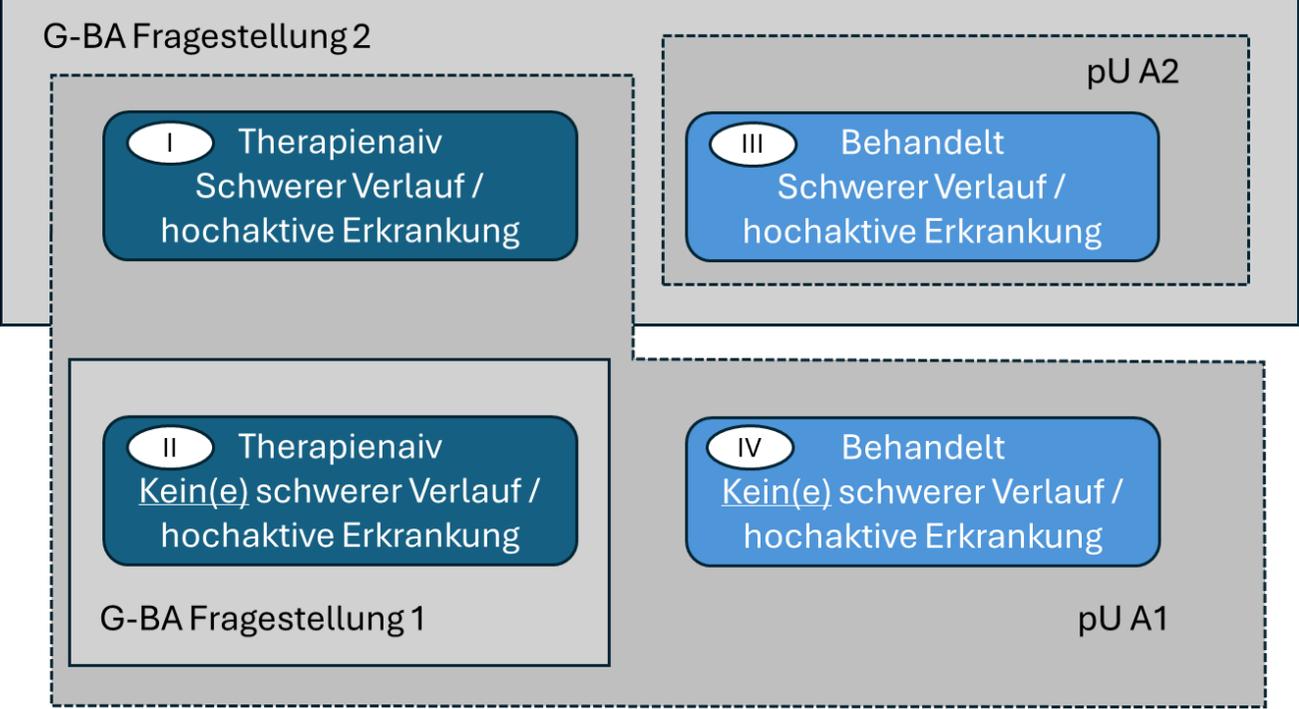
Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. In der Bewertung des Dossiers von Ublituximab in der Indikation <i>Multiple Sklerose</i> kommt das IQWiG zum Schluss, dass für die Anwendung von Ublituximab in beiden Fragestellungen / Indikationsbereichen gegenüber den vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Diese Beurteilung ist darin begründet, dass vom pU für beide Fragestellungen keine (Fragestellung 2) bzw. keine ausreichenden (Fragestellung 1) Daten vorgelegt werden.</p> <p>Die Argumentation und Beurteilung des IQWiG ist unseres Erachtens im Rahmen der gesetzten Vorgaben seitens des G-BA und der Allgemeinen Methodik des IQWiG formal schlüssig.</p> <p>Ergänzend möchten wir die auch in diesem Bewertungsfall ganz wesentliche Problematik der untersuchten Fragestellungen und zweckmäßigen Vergleichstherapien kommentieren:</p> <p>Für die Bewertung wurden vom G-BA zwei Fragestellungen vorgegeben. Der Zusatznutzen sollte untersucht werden in:</p> <p><i>Fragestellung 1: Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen</i></p> <p><i>Fragestellung 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</i></p> <p>Aus unserer anwenderorientierten klinischen Sicht wäre als 3. Fragestellung ein Vergleich von Ublituximab mit hochwirksamen Therapien der Wirksamkeitskategorie 3 (wie in der Leitlinie (1) definiert) und hier im Speziellen anderen B-Zell depletierenden Therapien sinnvoll gewesen. Es ist davon auszugehen, dass Ublituximab in der Anwendung vor allem mit diesen Substanzen in Konkurrenz treten wird.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2. Der pU hat die vom G-BA vorgegeben zwei Fragestellungen im Dossier in folgende Anwendungen abgewandelt:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>A1: Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.</i></p> <p><i>A2: Erwachsene mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.</i></p> <p>Diese Abwandlung wird vom IQWiG als inakzeptabel eingeordnet. Es schreibt dazu:</p> <p><i>„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).“ (S. I.6f)</i></p> <p>2.1. Über diese formale Ablehnung des IQWiG hinaus möchten wir hier auf den ganz wesentlichen Unterschied der jeweils zugrunde gelegten Populationen / Behandlungsindikationen hinweisen:-Auch wenn die Begriffe ‚hochaktive Erkrankung‘, ‚schwerer Krankheitsverlauf‘ und ‚aktiver Krankheitsverlauf‘ nicht einheitlich gebraucht und verstanden werden, werden dem Grunde nach sowohl vom G-BA / IQWiG als auch vom pU vier Populationen MS-Betroffener betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none">I. Therapienaive Betroffene mit schwerem Krankheitsverlauf / hochaktiver ErkrankungII. Therapienaive Betroffene ohne schweren Krankheitsverlauf / hochaktive ErkrankungIII. Therapierte Betroffene mit aktivem Krankheitsverlauf / hochaktiver ErkrankungIV. Therapierte Betroffene ohne aktiven Krankheitsverlauf / hochaktive Erkrankung	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>The diagram illustrates the mapping of G-BA questions to pU questions based on patient populations. It is divided into two main sections: 'G-BA Fragestellung 1' and 'G-BA Fragestellung 2'. 'G-BA Fragestellung 1' includes populations II and IV, while 'G-BA Fragestellung 2' includes populations I and III. 'pU A1' covers populations II and IV, and 'pU A2' covers population III.</p> <p>Der G-BA gibt nun als Fragestellung 1 die Betrachtung der Teilpopulation II und als Fragestellung 2 die Betrachtung der Teilpopulationen I und III vor, während der pU dies in die Betrachtung der Populationen I, II und IV als Fragestellung A1 und in die Betrachtung der Population III als Fragestellung A2 umwandelt.</p> <p>Die vom G-BA vorgenommene Einteilung entspricht aus unserer Sicht dem in der AWMF-Leitlinie (1) dargelegten Therapiealgorithmus.</p> <p>Es ist state-of-the-art (=leitliniengerecht), Behandlungsindikationen unabhängig vom bisherigen Therapiestatus (behandelt oder nicht) an der Krankheitsschwere/-aktivität zu orientieren, also</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hochaktive / schwere Verläufe auch von Beginn an mit hochpotenten immunmodulatorischen Medikamenten zu behandeln (Treat-to-target-Prinzip). Dies entspricht einer Dichotomisierung der Betroffenen-Populationen in Therapienaive ohne hochaktive Erkrankung und Behandelte ohne aktive Erkrankung (Populationen II und IV) versus Therapienaive mit hochaktiver Erkrankung und Behandelte mit hochaktiver Erkrankung (Populationen I und III).</p> <p>Therapienaive Patienten ungeachtet ihrer individuellen Krankheitsaktivität (also sowohl nach Leitlinienkriterien hochaktive als auch nicht hochaktive) als eine Indikationsgruppe zu betrachten (A1) und mit einer Vergleichstherapie zu messen, entspricht dem nicht mehr zeitgemäßen Vorgehen, therapienaive Betroffene ausnahmslos mit einer sogenannten Basistherapie zu versorgen und dann im Fall eines Therapieversagens sekundär auf eine potentere Therapie (A2) zu eskalieren.</p>	
<p>2.2. Trotz der o.g. Einschätzung des IQWiG muss unseres Erachtens durchaus berücksichtigt werden, dass die Fragestellungen zur Nutzenbewertung von Ocrelizumab und Ponesimod noch so lauteten, wie jetzt vom pU für Ublituximab angenommen. Denn der aktuelle Wechsel in den Fragestellungen führt zu einer Inkonsistenz im Verfahren, die unseres Erachtens eine unter mehreren Gründen dafür ist, dass eine Vergleichbarkeit der Bewertungsergebnisse verschiedener Präparate untereinander kaum noch gegeben ist. Dieser Vergleich wäre aber aus klinischer Sicht höchst relevant.</p>	<p>Diese und die folgenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Grundsätzlich hat die Leitliniengruppe Verständnis dafür, dass die jetzige Abweichung der Eingruppierung von Patientenpopulationen vom bisher üblichen Procedere mit abgeänderten Fragestellungen sowie Neuformulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapien für die verschiedenen MS-Patientenpopulationen zu Missverständnissen beim pU geführt hat.</p> <p>Wir möchten daher dem G-BA vorschlagen zuzulassen, dass der pU die Daten zur auf die Fragestellung 1 zugeschnittenen Subgruppenanalyse nachreichen darf. Für diesen Fall möchten die Autoren dieser Stellungnahme darauf hinweisen, dass der Versuch, wie vom IQWiG vorgeschlagen, allein das EDSS-Kriterium zur Einschätzung eines hochaktiven Verlaufes zu gebrauchen, deutlich zu kurz greift.</p>	
<p>4. Denn zu bemängeln ist aus unserer Sicht, wie das IQWiG das EDSS-Kriterium zur Einschätzung eines hochaktiven Verlaufes gebraucht. Es ist zwar richtig, wenn das IQWiG schreibt: „Gemäß aktueller Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Diagnose und Therapie der multiplen Sklerose ist bei therapienaiven Betroffenen von einem</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wahrscheinlich hochaktiven Verlauf auszugehen, wenn z. B. der EDSS im (ca.) 1. Krankheitsjahr bei = 3,0 liegt“ (S. I 10 und (1)).</p> <p>Der herangezogene mediane EDSS bei Studieneinschluss ist dann jedoch zumindest implizit falsch interpretiert, da nicht berücksichtigt wird, in welcher Zeit die eingeschlossenen Patienten, die zum medianen EDSS von 3 beigetragen haben, ihren individuellen EDSS erreicht haben. Tatsächlich betrug die mediane Krankheitsdauer bei Einschluss in die Studien ULTIMATE I und II 4,5 bis 5 Jahre (2).</p> <p>Die Aussage „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.“ (und sinngemäß die darauffolgende Aussage zu ULTIMATE II) ist insofern falsch, als zum einen das Erreichen eines EDSS von 3 im ersten Krankheitsjahr nicht das einzige Kriterium für die Annahme eines hochaktiven Verlaufes ist (siehe (1)) und zum anderen auch ein EDSS von mind. 3 kein solches Kriterium ist, solange dieser noch nicht im ersten Jahr erreicht worden war. Dass maximal 50% der Rekrutierten keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufwiesen, ist also falsch. Vielmehr könnte dieser Anteil durchaus bis zu 100% betragen, nämlich wenn keiner der eingeschlossenen Patienten einen EDSS von 3 im ersten Krankheitsjahr erreicht hatte und auch ansonsten kein Kriterium für die Annahme eines wahrscheinlich hochaktiven Verlaufes (nach (1)) vorgelegen hat.</p>	
<p>5. Dass der Nutzen einer Substanz in klinisch relevante Fragestellungen nur sehr schwer beurteilt und ein Zusatznutzen nicht belegt werden kann, lässt uns um das folgende allgemeine Fazit nicht umhinkommen: Es zeigt sich damit erneut, dass die Designs moderner Zulassungsstudien nicht mehr zielführend sind. Designs mit einem ‚einfachen‘ Überlegenheits-Endpunkt (der, wenn man bei der MS nur die Schubfrequenz betrachtet, ohnehin nur sehr fraglich relevant ist) und ex-ante nicht stratifizierten Populationen sind selbst bei einem Vergleich mit einem aktiven Komparator letztlich insuffizient, wenn bestehende etablierte Behandlungsalgorithmen nicht berücksichtigt werden. Um bei der Vielzahl der bereits für die Behandlung der MS verfügbaren Immuntherapeutika durch neue Medikamente wirkliche Fortschritte in der Behandlungsqualität zu erzielen, ist ein Umdenken bzgl. der</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Art und Weise, notwendige Evidenz für vergleichende Bewertungen zu generieren, dringend notwendig.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16	<p>Anmerkung: Die Kurzfassung der Fragestellung 1 („Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen“) als „Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten ohne Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf“ ist missverständlich. Vorgeschlagene Änderung: Sie müsste stattdessen lauten (Änderung unterstrichen): „Fragestellung 1: therapienaive <u>Patientinnen / Patienten</u> ohne Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf“</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

(1) Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen; S2k-Leitlinie [online]. 2023 [Zugriff: 09.05.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050I_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2024-01.pdf.

(2) 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>.

5.11 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Gereon Nelles, Facharzt für Neurologie

Datum	15.05.2024
Stellungnahme zu	Ublituximab - 2024-02-01-D-1036
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Gereon Nelles, Facharzt für Neurologie</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gereon Nelles, Arzt für Neurologie, Neuromed-Campus Köln, Regionalzentrum Multiple Sklerose, 50935 Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medizinischer Nutzen von Ublituximab</p> <p>Dass Ublituximab in der vorliegenden Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen zugestanden bekommt, ist aus wissenschaftlicher Sicht nicht nachvollziehbar. Beide Phase-III-Studien ULTIMATE I und II entsprechen in jeder Hinsicht den Anforderungen an die Methodik und dem aktuellen Stand der Wissenschaft. Sie stehen vom Design und Outcome im Einklang mit den Studienprogramm anderer kürzlich bewerteter MS-Immuntherapien, die – auch bei weniger deutlichen Ergebnissen - einen Zusatznutzen zugesprochen bekommen haben. Ohne die Studiendaten im Detail zu erörtern ist die jährliche Schubrate (ARR) von < 0,1 unter Ublituximab aus ärztlicher Sicht ein wesentlicher patientenrelevanter Grund dem Wirkstoff einen Zusatznutzen zuzusprechen. Bei einer lebenslangen Erkrankung wie bei der Multiple Sklerose sind die ARR-Daten sehr patientenrelevant, wenn bei einer Dauer von ca. 30 Jahren der besonders aktiven Phase durchschnittlich nur alle 11-13 Jahre ein Schub auftritt. Aus ärztlicher Sicht stellt insbesondere die Verhinderung von Schüben ein vornehmliches Therapieziel dar, weil wiederkehrende Schübe der Hauptfaktor für das Entstehen einer bleibenden Behinderung sind. Darüber hinaus konnte in den Ultimate 1+2 Studien eine 97%ige Reduktion von Gd+ Läsionen gezeigt werden, was zusammen mit den ARR Daten nahezu einem „Stillstand“ der Erkrankung gleichkommt.</p> <p>Auch die im Vergleich zu anderen i.V. Therapien bis zu 4h kürzeren Infusionszeit sowie die nicht notwendige Nachbeobachtungszeit ab der</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Infusion stellen eine sehr wichtige Verbesserung im praktischen Versorgungsalltag dar. Sie bedeuten eine erhebliche Entlastung der personellen und räumlichen Strukturen in den MS-Behandlungszentren, die in den Facharztpraxen besonders knapp sind.</p>	
<p>Aufteilung der Patientenpopulation entspricht nicht dem Versorgungsalltag</p> <p>Die Aufteilung der zu bewertenden Patientenpopulation ist auffällig anders als jene der vorangegangenen Nutzenbewertungen. Das Zusammenlegen von Patienten mit hochaktivem und aktivem Verlauf ist aus Sicht der praktisch tätigen niedergelassenen Neurologen nicht zielführend. In der Praxis wird in Bezug auf Wahl der Immuntherapie die MS als mild/moderat oder oder hochaktiv bewertet. Diese Einschätzung der Krankheitsaktivität hat unmittelbare Auswirkungen auf die Wahl der Immuntherapie, sowohl bei der Ersttherapie als auch bei der Therapieumstellung. Dabei spielen neben medizinischen Daten auch die wirtschaftliche Verordnung eine wichtige Rolle.</p> <p>Als pragmatisches Beispiel sei das Wirkstoffziel der Arzneimittelvereinbarung in vielen Länder-KV für Multiple Sklerose (MS)-Therapeutika genannte. „Sofern medizinisch möglich sollen bevorzugt die Leitsubstanzen, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und Teriflunomid als Basistherapeutika, insbesondere bei Neueinstellungen bzw. Umstellungen eingesetzt werden.“ ... „Der vereinbarte Zielwert lässt genug Spielraum für die medizinisch adäquate Versorgung von</p>	<p>In Analogie zu dem in der S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose empfohlenen Therapiealgorithmus wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsschwere vorgenommen. Vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne aktiven Krankheitsverlauf sind gemäß Zulassung nicht vom zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst, das sich auf das Vorliegen einer aktiven Erkrankung beschränkt.</p> <p>Für therapienaive Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, werden grundsätzlich die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b und Teriflunomid empfohlen.</p> <p>Für Therapienaive mit Hinweisen für einen schweren Krankheitsverlauf sowie Vorbehandelte, die einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, werden gemäß der Leitlinie die Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod empfohlen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gereon Nelles, Arzt für Neurologie, Neuromed-Campus Köln, Regionalzentrum Multiple Sklerose, 50935 Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmig-remittierender MS oder primär bzw. sekundär progredienter MS, da dieses Kollektiv aktuellen Schätzungen zufolge im Durchschnitt weniger als 20% der MS Patienten betragen dürfte.“</p> <p>Anders als in dieser Nutzenbewertung gewählten Definition der Patientengruppen findet in der Praxis eine therapierrelevante Unterscheidung zwischen aktiv und hochaktiver Verlaufsform statt. Eine automatische Eskalation eines Patienten mit aktivem Krankheitsverlauf trotz Therapie auf einen Wirkstoff der Kategorie 3 findet nicht statt, sehr wohl aber bei einem hochaktiven Verlauf. Aus Sicht der niedergelassenen Neurologen entspricht die „alte“ Einteilung der Patientenpopulationen der Versorgungsrealität und daher klar zu bevorzugen. Auch vor dem Hintergrund der Vergleichbarkeit der Bewertungen ist eine einheitliche Definition der Patientenkollektive wünschenswert.</p>	
<p>EDSS-Wert als Aufgreifkriterium für die Krankheitsverlauf</p> <p>Die aktuelle S-2k Leitlinie (living guideline) bezeichnet es als „Dilemma der unzureichenden Definitionen der entzündlichen Aktivität“, dass deren Bemessung als Instrument zur Therapiesteuerung zu kurz greift, wenn die Kriterien nur den schon entstandenen Schaden erfassen. Entscheidend für die Einschätzung des Krankheitsgeschehens ist ein Kanon von klinischen, diagnostischen und anamnestischen Kriterien. Zu diesen zählen u.a. die Anzahl der Schübe, der MRT-Befund (Läsionslast,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gereon Nelles, Arzt für Neurologie, Neuromed-Campus Köln, Regionalzentrum Multiple Sklerose, 50935 Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Läsionslokalisierung) und die Rückbildung der/s Schübe/Schubes, die Erkrankungsaktivität sowie die Erkrankungsschwere (gemessen an klinischen sowie radiologischen Parametern); zusätzlich sind auch das Alter des Patienten und seine Komorbiditäten einzubeziehen. Die EDSS-Punktzahl hingegen ist eine quantitative und qualitative Darstellung des neurologischen Funktionsverlustes zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die EDSS-Punktzahl allein sagt nichts darüber aus, ob der Verlauf in den Jahren davor hochaktiv war.</p> <p>Die alleinige Betrachtung des EDSS-Wertes bei Studieneinschluss, wie vom IQWiG in dieser Bewertung herangezogen, ist deswegen nicht geeignet, einen aktiven oder hochaktiven Verlauf zu beschreiben.</p>	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Ublituximab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Juni 2024

von 11:59 Uhr bis 13:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Neuraxpharm Arzneimittel GmbH:**

Herr Dr. Krampe

Herr Prof. Dr. Schmitt

Herr Reindl

Herr Berkemeier

Angemeldeter Teilnehmender der **Neurologischen Abteilung des St. Josef-Hospital/Ruhr-Universität Bochum:**

Herr Prof. Dr. Gold

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

Herr Prof. Dr. Mäurer

Angemeldeter Teilnehmender des **Neuromed-Campus Hohenlind (MS-Regional-Zentrum):**

Herr Prof. Dr. Nelles

Angemeldeter Teilnehmender der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Lempert

Angemeldete Teilnehmende des **Pharma Deutschland e. V.** (ehemals BAH):

Herr Boden

Herr Liebenhoff

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH:**

Frau Osowski

Frau Giesl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Henke

Frau Dr. Pfeiffer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Peterlik

Frau Ohler

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag, und fahren jetzt fort mit Ublituximab, Markteinführung, zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. April 2024, zu der Stellung genommen haben: zum einen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose, Herr Professor Dr. Gold von der Neurologischen Abteilung des St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum. Als Verbände haben Stellung genommen der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller. Als sonstige pharmazeutische Unternehmen haben Merck Healthcare Germany, Novartis Pharma und Sanofi-Aventis Deutschland eine Stellungnahme abgegeben. Selbstverständlich hat sich auch der pharmazeutische Unternehmer Neuraxpharm Arzneimittel GmbH positioniert.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Neuraxpharm Arzneimittel GmbH müssten anwesend sein Herr Dr. Krampe, Herr Professor Schmitt, Herr Reindl und Herr Berkemeier, für die Ruhr-Universität Bochum Herr Professor Dr. Gold, für das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose Herr Professor Dr. Mäurer, der Facharzt für Neurologie Herr Professor Nelles, für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie Herr Professor Dr. Berthele, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Lempert, für den Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller Herr Boden

(Herr Boden, BAH: Nicht irritiert sein, der BAH ist seit letzter Woche Pharma Deutschland. Der Umtrag im Vereinsregister hat stattgefunden.)

und Herr Liebenhoff von Pharma Deutschland. – Merken Sie, so gehen diese Systemumbrüche. – Dann für Merck Healthcare Germany Frau Osowski – sie fehlt – und Frau Giesl, für Sanofi-Aventis Deutschland Frau Dr. Henke und Frau Dr. Pfeiffer, für Novartis Pharma Herr Peterlik und Frau Ohler sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit zur Einführung. Dann kommt unsere Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU? – Herr Krampe, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Krampe (Neuraxpharm): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit zur Einführung. Bevor ich anfangen würde ich Ihnen gerne unser Team vorstellen. Herr Professor Schmitt verantwortet als Neurologe in unserer Medizin die Indikation der Multiplen Sklerose. Herr Berkemeier und Herr Reindl sind für die Themen Marktzugang und Erstattung tätig und verantwortlich für die Erstellung des Nutzendossiers. Mein Name ist Olaf Krampe, ich leite den Bereich Market Access bei Neuraxpharm.

Zu Beginn möchte ich gerne auf einige Besonderheiten eingehen, die möglicherweise von Relevanz für die heutige Diskussion sind. Mit Ublituximab steht seit Januar der zweite i.v.-verabreichte CD20-Antikörper zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose RMS zur Verfügung. Die Zulassung erfolgte bereits im Mai des letzten Jahres. Der Wirkstoff wurde durch TG Therapeutics entwickelt und im August 2023 von uns einlizenziert. Neuraxpharm ist seit fast 40 Jahren auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen des ZNS spezialisiert. Als Mittelständler mit Hauptsitz im Rheinland sind wir seit langem auf die wirtschaftliche Versorgung mit etablierten Therapien fokussiert. Mit Ublituximab gehen wir

als Unternehmen einen großen Schritt und sind stolz darauf, Patientinnen und Patienten mit MS nun eine innovative und hochwirksame Therapie anbieten zu können.

Warum sage ich Ihnen das? Ublituximab ist unser erstes AMNOG-Verfahren. Wir haben uns die jüngeren Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet genau angeschaut, Ocrelizumab beispielsweise, Ozanimod und zuletzt Mitte 2022 Ponesimod. Das Design der Zulassungsstudien von Ponesimod und Ublituximab ist nahezu identisch. Es handelt sich um zwei hochwertige RCTs mit einer Studiendauer von zwei Jahren, ULTIMATE I und ULTIMATE II. Das Anwendungsgebiet ist gleich. Auch in der Leitlinie konnten wir in Bezug auf das Therapieschema oder Anhaltspunkte für eine hochaktive Erkrankung gegenüber dem letzten Verfahren zu Ponesimod keine Änderungen feststellen. Daher haben wir die Daten analog aufbereitet und dachten, damit sachgerecht vorzugehen.

Wir haben vor diesem Hintergrund auch auf die Beratung verzichtet, weil wir keinen Anhaltspunkt für eine Änderung des Standes des medizinischen Wissens sahen. Zwei Wochen vor Dossiereinreichung, das heißt Mitte Januar dieses Jahres, erfolgte dann die Veröffentlichung des Beschlusses für Dimethylfumarat bei Patienten ab 13 Jahren. Die Einteilung der Patientenpopulation ist darin konsistent zur bisherigen Spruchpraxis. Wir sahen dies als Bestätigung unserer Vorgehensweise und haben Ende Januar unser Dossier eingereicht.

Die Einteilung der Patientenpopulation sowie die Definition der zVT in der Nutzenbewertung weichen nun aber von der bisherigen Spruchpraxis in der RMS ab. Gerne würde ich dazu an Herrn Reindl übergeben, um unser Vorgehen im Dossier sowie die Daten, die wir mit der Stellungnahme nachgereicht haben, kurz zu erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Reindl.

Herr Reindl (Neuraxpharm): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrte Damen und Herren! Wie Sie wissen, wurde bisher im Anwendungsgebiet RMS zwischen zwei Patientenpopulationen unterschieden. Für therapienaive Patienten sowie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, wurde zuletzt unter anderem Teriflunomid als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert. Das ist der Komparator der Zulassungsstudien von Ublituximab ULTIMATE I und II. Für vorbehandelte Patienten mit hochaktiver Erkrankung war Teriflunomid dagegen auch bisher nicht Teil der zVT. Da es nach wie vor keine evidenzbasierte Definition für eine hochaktive Erkrankung gibt, haben wir für das Dossier die identische Definition wie im letzten Verfahren im Anwendungsgebiet angewendet. Das war Ponesimod mit Beschluss im Mai 2022.

Der Anteil von vorbehandelten Patienten mit hochaktiver Erkrankung liegt dabei mit 6,4 Prozent weit unter 20 Prozent. Dementsprechend haben wir die gepoolten Ergebnisse der Gesamtpopulationen beider Studien im Dossier dargestellt, um den Zusatznutzen in der bisherigen Population therapienaiver sowie vorbehandelter Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, darzulegen. Für dieses Anwendungsgebiet zeigt sich eine Reduktion der jährlichen Schubrate um circa 54 Prozent gegenüber Teriflunomid auf 0,084 unter Ublituximab. Das ist mehr als eine Halbierung. Patienten müssen bei einer Therapie mit Ublituximab nur circa alle zwölf Jahre mit einem Schub rechnen. Das bedeutet praktisch einen Stillstand der Erkrankung.

Darüber hinaus zeigen sich weitere signifikante und klinisch relevante Vorteile in der Morbidität, bei Behinderung und Fatigue sowie in einer Vielzahl von Skalen zur Lebensqualität. Mit der Dossierbewertung von Ublituximab wurde die Einteilung der Patientenpopulationen geändert. Teriflunomid ist nunmehr ausschließlich für therapienaive Patienten ohne Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf Teil der zVT. Herr Krampe erwähnte bereits, dass diese Änderung für uns überraschend war. Aus unserer Sicht liegen keine Änderungen am Stand der medizinischen Erkenntnisse vor, die eine Änderung der bisher konsistent angewendeten Einteilung der Anwendungsgebiete erforderlich machen würden.

Zwar fanden seit dem letzten Verfahren 2022 Überarbeitungen in der Leitlinie statt, diese betreffen jedoch nach unserem Verständnis weder die Aktivität der Erkrankung noch das diesbezüglich empfohlene Therapieschema. Auch in den jüngsten Beschlüssen zu Dimethylfumarat bei Kindern und Jugendlichen aus dem Januar und erneut aus dem Mai dieses Jahres entspricht die Einteilung der Patientenpopulationen dem bisherigen Vorgehen und nicht der Einteilung, wie sie in der IQWiG-Bewertung für Ublituximab vorgenommen wurde.

Unabhängig davon haben wir mit der Stellungnahme sämtliche Daten für die neue Teilpopulation therapienaive Patienten ohne Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf zur Verfügung gestellt. Die Operationalisierung dieser Patienten in klinischen Studien ist dabei leider nicht ganz trivial. Anders als bei vorbehandelten Patienten beziehen sich die in der Leitlinie genannten Anhaltspunkte für einen wahrscheinlich hochaktiven Verlauf auf den Krankheitsbeginn und werden in klinischen Studien regelhaft nicht vollumfänglich erfasst. So liegt zum Beispiel üblicherweise der EDSS zum Zeitpunkt des Screenings vor, das jedoch Jahre nach Erstdiagnose erfolgen kann. Dementsprechend haben wir uns am Vorgehen des IQWiG im Rahmen der vergleichenden Nutzenbewertung zur hochaktiven RMS von 2023 orientiert und die Kriterien der Leitlinie für das Auftreten von Schüben und/oder MRT-Aktivität herangezogen.

Die Ergebnisse sind dabei konsistent zur Gesamtpopulation. Die jährliche Schubrate wird gegenüber Teriflunomid um fast 60 Prozent reduziert und liegt mit einem Absolutwert von 0,035 so niedrig, dass rechnerisch unter Ublituximab nur alle 30 Jahre ein Schub zu erwarten ist. Auch zeigen sich konsistente, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in mehreren Skalen zur Lebensqualität. Wir halten die Einteilung der Patientengruppen im Sinne der vergangenen RMS-Verfahren weiterhin für sachgerecht und sehen einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ublituximab. Die konsistenten Ergebnisse der nachgereichten Teilpopulation bestätigen aus unserer Sicht die Robustheit der Vorteile von Ublituximab.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass Sie uns die Möglichkeit gegeben haben, unsere wichtigsten Punkte noch einmal aufzuführen. Wir sind jetzt offen, Ihre Fragen zu beantworten, und freuen uns, mit Ihnen in den Dialog einzusteigen und darüber zu diskutieren. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Krampe, herzlichen Dank, Herr Reindl, für diese Einführung. Meine erste Frage richtet sich an die Kliniker ganz allgemein, jenseits der vorgelegten Studien und der nachgereichten Unterlagen, über die wir sicher noch sprechen werden: Wie beurteilen Sie den aktuellen Stellenwert von Ublituximab in der Versorgung? Welche Patientinnen und Patienten werden in der Praxis, in Ihrer Versorgungspraxis nach Ihren Erfahrungen mit diesem Wirkstoff behandelt? Das wäre zunächst für uns interessant. Herr Professor Gold hat sich gemeldet. Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Gold (Ruhr-Universität Bochum): Danke, Herr Professor Hecken. Ich mache es kurz. Auch nach mehr als 30 Jahren, die ich in der MS-Therapie bin, erlebt man Paradigmenwechsel. Einer davon ist, dass man für die Langzeitstabilität unserer Patientinnen und Patienten schon früh hochaktive Präparate einsetzt – dazu ist das Ublituximab zu rechnen –, gleichzeitig primär, selbst bei relativ schwachem Krankheitsverlauf, daneben die Indikation bei hochaktivem Krankheitsverlauf als eine der letzten Therapeutika mit guter Hoffnung auf Stabilisierung. Es entspricht dem Fortschritt der Zeit und ist in den Leitlinien so wiedergegeben worden. In den Hochschulambulanzen kannte man noch vor 30 Jahren keine Patienten über 55 Jahre mit MS. Mittlerweile sehen wir etwa ein Viertel der Patienten jenseits der 60 Jahre noch in sehr gutem Zustand. Deshalb würde ich sagen, das ist eine zeitgerechte Entwicklung. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Nelles, bitte.

Herr Prof. Dr. Nelles (Neuromed-Campus Hohenlind): Die Anti-CD20-Therapien haben die Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose revolutioniert. Wir sehen unter diesen Therapien praktisch keine Schübe mehr. Wir haben seit den letzten fünf Jahren Erfahrung mit zwei weiteren Anti-CD20-Therapien, nämlich Ocrelizumab und Ofatumumab. Insbesondere für Patienten mit hochaktiver Erkrankung ist das die wesentliche Stabilisierung, die wir erreichen können. Nun haben wir in den Praxen, gerade in den ambulanten Zentren der MS-Zentren, die Problematik, dass wir aufwendige Therapien mit besonderen Ressourcen bereitstellen müssen. Die Ressourcen müssen wir zunehmend sorgfältig aussuchen und schonen. Deshalb ist die Applikationsform und Dauer bei uns von entscheidender Bedeutung. Ublituximab hat hier den wesentlichen Vorteil, dass die Anwendung nur zweimal pro Jahr erfolgt und zum Zeitpunkt der Anwendung eine relativ kurze Behandlungsdauer ermöglicht. Das ist ein Innovationsschub, den wir hier sehen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Nelles. – Herr Professor Berthele, bitte.

Herr Prof. Dr. Berthele (DGN): Vielen Dank. Ich spreche für die Leitliniengruppe. Eben wurde erwähnt, dass wir die Substanz in die Wirksamkeitskategorie 3 zu den anderen B-Zell-Therapeutika eingeordnet haben. Ich glaube, das Hauptproblem ist das Abbilden unserer Erkrankungsgruppen. Es ist schon gefallen, dass wir in der Entscheidung, welches Medikament man zur Anwendung bringen will, den vormaligen Verlauf der Erkrankung gut kennen will und gut kennen muss. Das ist etwas, was sich in den Phase-III-Studien relativ schwer widerspiegelt. Insofern ist es von unserer Seite so, dass die Kategorisierung, die jetzt neu vorgenommen wurde, sehr unserem Leitlinien-Algorithmus entspricht. Umgekehrt entsteht das Dilemma, dass sich diese Patienten in der tatsächlich behandelten Population der Phase-III-Studie sehr schwer identifizieren lassen. Das ist ein wenig das Spannungsfeld, in dem wir uns dabei befinden. Ich glaube, von der Anwendung und von der Potenz der Substanz gibt es unter uns Klinikern wenig Diskussion: hochpotent, ein gutes Medikament, aber wie gesagt, die Bewertung und die Frage, welche Population man nehmen kann, ist tatsächlich schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Berthele. – Herr Professor Lempert von der AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Im Anschluss an Herrn Berthele ist gerade die Frage, warum kein Komparator aus der Wirksamkeitskategorie 3 gewählt wurde. Es verwundert keinen MS-Spezialisten, dass diese aktuelle Substanz besser als Teriflunomid ist, was gemeinhin als eher schwach wirksame Substanz gilt und deshalb von der Leitlinie in der Wirksamkeitskategorie 3 angesiedelt wurde. Wenn Ublituximab zeigen will, dass es nicht einfach ein Me-Too-Präparat ist, dann muss es gegen gleichwertige Gegner antreten. Es ist auch die klinische Entscheidung, welchen der CD20-Antikörper man bei Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung einsetzt. Das heißt, die wesentlichere Fragestellung² ist mit den bisherigen Daten nicht zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lempert. Jetzt hat sich Herr Professor Schmitt vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet. Bitte schön, Herr Schmitt.

Herr Prof. Dr. Schmitt (Neuraxpharm): Ich wollte gerade auf diesen Kommentar kurz eingehen. Man muss bedenken, dass ein Studienprogramm wie das für Ublituximab vor sieben bis acht Jahren konzipiert wurde. Das heißt, zu diesem Zeitpunkt gab es keinen anderen Anti-CD20, den man irgendwie in dieses Studiendesign hätte aufnehmen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schmitt. – Herr Nelles, bitte.

Herr Prof. Dr. Nelles (Neuromed-Campus Hohenlind): Vielleicht zu dem Kommentar von Herrn Lempert: Es ist nicht ganz richtig, dass Teriflunomid eine schwache Vergleichstherapie ist. Wir haben gerade kürzlich in der Phase-III-Studie im Vergleich zu Evobrutinib, ebenfalls

eine hochwirksame neue Substanz aus der Gruppe der BTK-Inhibitoren, gesehen, wie wirksam auch Teriflunomid in klinischen Studien sein kann. Das ist eine Substanz, die durchaus ein gewisses Potenzial hat. Man kann nicht sagen, dass das eine schwache Vergleichstherapie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann schaue ich in die Runde. Bänke, Patientenvertretung? Wer möchte? – Frau Preukschat vom IQWiG.

Frau Dr. Preukschat (IQWiG): Ich würde als erstes gerne alle auf den gleichen Stand bringen, welche Daten der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme nachgereicht hat und inwiefern das unsere Kritik adressiert. Wir hatten in der Dossierbewertung die Situation, dass wir für die Fragestellung 1, therapienaive Patienten, keine Hinweise auf schweren Krankheitsverlauf, keine geeigneten Daten hatten. Wir haben dann gesehen, es gibt schon eine Subgruppenanalyse für die Therapienaiven, und haben versucht, abzuschätzen, ob wir vielleicht ersatzweise diese Subgruppenanalyse heranziehen können. Das heißt, wir haben anhand des Kriteriums EDSS mit dem Wert 3 geschaut, ob man hier Pi mal Daumen sagen kann, ob die alle einen schweren Krankheitsverlauf haben bzw. nicht.

Auf Seite 20 der Dossierbewertung – darauf möchte ich noch einmal verweisen – haben wir umfangreich beschrieben, dass das nur eine Annäherung war und keinesfalls ein Vorschlag unsererseits, wie wir diese Population, die in Fragestellung 1 fällt, optimal operationalisieren würden. Der pharmazeutische Unternehmer hat das jetzt gemacht. Er hat sich dieser nicht ganz einfachen Aufgabe gestellt, eine Population zu operationalisieren. Er hat sich dabei sehr eng an den Kriterien in der Leitlinie im Statement 27 orientiert, wo verschiedene Kriterien dafür beschrieben sind, dass Patienten als wahrscheinlich hochaktiv einzustufen sind. Er hat diese Kriterien genommen, um eine Gegenmenge zu bilden, die dann nicht hochaktiv ist, bzw. das Übertragen auf die Frage, ob sie einen schweren Krankheitsverlauf haben. Er hat sich bei der Teilpopulation, die uns der pharmazeutische Unternehmer jetzt vorgelegt hat, an dem Auftreten der Schübe orientiert, die übrigens rund ein Drittel der ursprünglichen Gesamtpopulation umfasst.

In dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen, die < 3 Schübe in den letzten zwei Jahren vor Screening hatten und weniger als zwei Schübe im Jahr vor Screening sowie zudem weniger als zwei gadoliniumanreichernde Läsionen zu Studienbeginn hatten. Den EDSS hat er begründet herausgelassen. Das können wir nachvollziehen. Insgesamt ist das für uns eine hinreichende Operationalisierung einer geeigneten Teilpopulation für diese Fragestellung 1. Das heißt, unsere Einschätzung ist derzeit, vorbehaltlich dessen, was im G-BA noch diskutiert wird, dass wir auf der Basis dieser Daten eine Nachbewertung vornehmen können.

Eine kleine Unsicherheit gibt es dennoch. Wir haben gesehen, dass in dieser Population, die eigentlich therapienaiv ist, doch fast 20 Prozent Patienten sind, die vorbehandelt sind, und zwar im Rahmen einer klinischen Studie vorbehandelt. Die haben zum größten Teil Laquinimod bekommen. Bevor ich weitere Punkte adressiere, würde ich als Erstes den pharmazeutischen Unternehmer fragen: Ist bekannt, wie lange diese Vorbehandlung erfolgte? Gibt es Daten dazu, inwieweit das potenziell ein Effektivitätsmodifikator ist? Wie gesagt, es sind fast 20 Prozent. Unsere 80 Prozent-Grenze wird nicht gerissen, dennoch ist diese Vorbehandlung, die erfolgt ist, eine potenzielle Unsicherheit für uns. Soweit erst einmal meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. Ich nehme an, Herr Reindl, Sie haben sich dazu gemeldet. – Frau Duszka, Sie sind nach Frau Preukschat an der Reihe. Herr Reindl, bitte.

Herr Reindl (Neuraxpharm): Vielen Dank für die Frage. Bei den genannten Patienten handelt es sich um Patienten, die vor Einschluss in die ULTIMATE-Studien im Rahmen anderer klinischer Prüfungen eine Therapie erhalten haben. Sie haben das Laquinimod genannt. Das stellt unseres Erachtens keine vollständige und adäquate Vortherapie im Sinne der Definition der infrage kommenden Teilpopulation dar, da es sich zum Beispiel um nicht

zulassungskonforme Dosierungen oder Wirkstoffe mit nicht etablierter Wirksamkeit im Anwendungsgebiet gehandelt haben könnte. Sie haben selber gesagt, dass eine geringe Anzahl an Patienten mit einer Vortherapie verblieben ist. Der diesbezügliche Anteil der Patienten mit einer derartigen Therapie an allen Patienten lag bei circa 17 Prozent und damit deutlich unter 20 Prozent, sodass die Ergebnisse der Teilpopulation in jedem Fall bewertet werden können. Die neue Teilpopulation sehen wir, wie gesagt, als sachgerecht ausgewertet an. Die Ergebnisse der Teilpopulation zeigen im Übrigen konsistent zur Gesamtpopulation deutliche Vorteile bei den Schüben und bei der Lebensqualität und bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gold, Sie haben sich auch dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Gold (Ruhr-Universität Bochum): Ich wollte kurz aus der wissenschaftlichen Sicht noch etwas zu Laquinimod sagen. Als die Zulassungsstudien liefen, waren wir das klinische Labor, um Wirkparameter zu untersuchen. Das wurde vor etwa zehn Jahren publiziert, Stasiolek und Gold, und wir haben gefunden, dass es in der damaligen Dosis eigentlich unterdosiert war, dass allerdings mit höheren Dosierungen kardiovaskuläre Nebenwirkungen, Vaskulitis entstanden sind und dass die Wirkung maximal drei bis vier Monate nach Absetzen angehalten hat; also ein eher schwach wirksames Medikament, das sicherlich jetzt Jahre später keine Folgen mehr hätte, um vielleicht eine Kontamination von Ublituximab zu erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gold. – Frau Preukschat, damit zurück an Sie.

Frau Dr. Preukschat (IQWiG): Vielen Dank. Wir werden diese Unsicherheit noch einmal diskutieren und überlegen, wie wir das gegebenenfalls in der Bewertung berücksichtigen. Ich würde gerne noch andere Punkte ansprechen. Wie gesagt, wir haben jetzt eine geeignete Teilpopulation, mit der wir die Frage beantworten können, ob Ublituximab bei therapienaiven und relativ gering betroffenen Patienten besser als Teriflunomid wirkt. Ich denke, das ist eine interessante Fragestellung. Diese Daten haben wir jetzt, und ohne der Bewertung vorzugreifen, möchte ich einige Punkte ansprechen. Es ist richtig, was der pharmazeutische Unternehmer gesagt hat, dass der Effekt in Bezug auf die Schubrate dem der Gesamtpopulation entspricht. Das heißt, wir haben eine Situation, in der die Schubrate in beiden Armen jetzt erwartungsgemäß deutlich niedriger ist als in der Gesamtpopulation, sogar mehr als halbiert. Aber der Effekt bleibt letztlich der gleiche. Das heißt, die geringe Betroffenheit und die Therapienaivität der Patienten ist hier kein Effektmodifikator.

Andere Endpunkte schauen wir uns im Detail noch an. Auf den ersten Blick taucht hier schon das Problem auf, dass wir, was die Endpunkte zu Nebenwirkungen angeht, in dieser Teilpopulation teilweise ein Power-Problem haben, die wie gesagt rund ein Drittel der Gesamtpopulation betrifft.

Was ich aber ansprechen muss, und das hängt damit zusammen, dass uns an einer Stelle noch wichtige Daten fehlen, ist, dass wir in dieser Teilpopulation die Konstellation haben, dass wir eine Effektmodifikation nach dem Geschlecht haben. Das heißt, wir sehen hier signifikante Interaktionen nach Geschlecht, sowohl bei der Schubrate als auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Das heißt, die Frauen zeigen auf der einen Seite eine wesentlich geringere Verbesserung in der Schubrate und auf der anderen Seite deutlich mehr SUE. Um diese Bewertung in Gänze durchführen zu können, fehlen uns für die Männer noch Angaben zur jährlichen Schubrate und auch ein Effektschätzer. Es ist für die Bewertung wirklich zwingend notwendig, dass wir diesen bekommen. Wir haben schon überlegt, was der Grund ist, warum wir den nicht bekommen haben. Falls das Problem ist, dass hier irgendwie das Regressionsmodell nicht konvergiert, möchten wir dringend vorschlagen, zu prüfen, ob es

nicht doch irgendwie noch Auswege gäbe und sonst notfalls auch das Relative Risiko vorzulegen.

Das soweit dazu und ergänzend noch der Nachtrag: Es fehlen uns auch Angaben zu Therapie- und Studienabbruchern für diese neue Teilpopulation. Die hätten wir gerne auch noch. Was die beschriebene Effektmodifikation angeht, würde mich interessieren, ob die Kliniker etwas derartiges, also eine geringere Wirksamkeit bei den Schüben, aber mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei dieser Patientengruppe, die uns interessiert, also therapienaiv, gering betroffen, schon gesehen haben, vielleicht auch bei anderen CD20-Antikörpern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Preukschat. – Zuerst Herr Reindl vom pharmazeutischen Unternehmer zu den Wünschen, die Frau Preukschat geäußert hat, Geschlechtereffektschätzer etc. pp.

Herr Reindl (Neuraxpharm): Es ist korrekt, was Sie gesagt haben. Wir betrachten eine Teilpopulation, die nur noch 30 Prozent der ursprünglichen Population umfasst. Da haben wir einen Powerverlust, nicht nur bei der Safety, sondern auch bei der Wirksamkeit. Es ist auch richtig, dass die Effektschätzer für die Subgruppe männlich in der Teilpopulation nicht berechnet werden konnten. Das ist augenscheinlich zumindest zum Teil auf die hohe Wirksamkeit von Ublituximab zurückzuführen, die dazu führt, dass sich kaum Schubereignisse ereigneten. Zudem muss man sagen, dass die Studie nicht dahin gehend gepowert war, geschlechtsspezifische Unterschiede nachzuweisen, aber aus der Anzahl der Schübe – es sind 4 versus 23 – kann man, denke ich, schlussfolgern, dass auch Männer deutlich von einer Therapie mit Ublituximab profitieren. Zudem zeigten sich keine Signale bei sonstigen Endpunkten, die auf einen Unterschied in der Wirksamkeit oder bei anderen Sicherheitsendpunkten zwischen Männern und Frauen hindeuten würden. Wir sehen daher den erheblichen Zusatznutzen für Ublituximab hinsichtlich Schübe unabhängig vom Geschlecht gegeben, und das Relative Risiko können wir gerne nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt die Kliniker. Ist das plausibel, die unterschiedliche Wirksamkeit bei Männern und Frauen? Schlechtere Wirksamkeit mehr SUE? – Herr Professor Gold.

Herr Prof. Dr. Gold (Ruhr-Universität Bochum): Ich habe gerade versucht, in meinem Gedächtnis zu kramen. Das ist mir bisher noch nie vorgekommen. Es gab einmal, das ist schon sehr lange her, in den progredienten Studien bei Interferon beta-1a Unterschiede bei Männern und Frauen. Im Allgemeinen hat das die nächste Studie schon widerlegt, wenn so etwas aufgetreten ist. Das erreicht oft scheinbar Signifikanz, ist aber in der Realität keinesfalls relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gold. – Herr Professor Nelles, bitte.

Herr Prof. Dr. Nelles (Neuromed-Campus Hohenlind): Aus der Erfahrung unserer bisher mit Anti-CD20-Therapien behandelten Patienten sehen wir keinen geschlechtsspezifischen Unterschied. Definitiv nicht. Die Wirksamkeit ist eigentlich über diese Patientenpopulationen gleichmäßig vorhanden. Wir können auch keinen wirklichen Unterschied bei den Patienten erkennen, die wir schon früh im Sinne dieses sich zunehmend durchsetzenden Behandlungskonzeptes „Hit, hard and early“ behandelt haben. Vielleicht muss man noch einmal genau in die Altersverteilung sehen, denn es gibt bei Patientinnen in der Postmenopause möglicherweise einen Einfluss auf die Krankheitsaktivität. Das könnte ein Effekt sein, aber aus der klinischen Erfahrung können wir das jedenfalls nicht bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich sehe dazu keine Wortmeldung mehr. Dann gebe ich jetzt Frau Duszka vom GKV-Spitzenverband das Wort.

Frau Duszka (GKV): Ich habe zwei Fragen. Die erste richtet sich an die klinischen Stellungnehmenden, um auf die Therapieentscheidung zurückzukommen. Wonach wird bei Patientinnen und Patienten, die bisher noch keine krankheitsmodifizierende Therapie

erhalten haben, in der Praxis entschieden, ob ein Arzneimittel aus der Wirksamkeitskategorie 1 oder 2 bzw. 3 eingesetzt wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Duszka. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Gold, danach Herr Professor Nelles.

Herr Prof. Dr. Gold (Ruhr-Universität Bochum): Nur kurz: Herr Berthele vertritt die Leitliniengruppe. Es gibt ganz konzise Anmerkungen, wann die Zeichen für einen hochaktiven Verlauf schlecht stehen, auch bei Unbehandelten, wenn sie eine hohe Schubfrequenz hatten, wenn sie starke Residuen haben, viele Kernspinkriterien, wobei wir die Brücke gemessen an vielen Daten, vor allem aus dem skandinavischen Bereich, immer eher in Richtung CD20 überschreiten, weil das die Langzeitversicherung ist, dass die Patienten auch nach einem Jahrzehnt nur geringe Behinderungen haben. Das heißt, die Leitlinien sind eine Maßgabe. Es gibt durchaus Patienten, bei denen man sagt, wir können einmal Gruppe 1 oder 2 probieren, aber wir halten ein wachsames Auge darauf. Der internationale Trend geht dazu, früh Anti-CD20 einzusetzen, um sowohl die Progression unabhängig von der Krankheitsaktivität, genannt PIRA (*progression independent of relapse activity*), und spätere stärkere Behinderung mit Übergang in die Prognose zu vermeiden, weil wir leider machtlos sind, wenn diese Fälle auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gold. – Jetzt Herr Professor Nelles, dann Herr Professor Berthele. Herr Nelles, bitte.

Herr Prof. Dr. Nelles (Neuromed-Campus Hohenlind): Viel gibt es dem nicht hinzuzufügen. Wir haben die Schwierigkeit, bei diesem Zeitpunkt T0 zu entscheiden, ob das eine Erkrankung ist, die potenziell schlecht laufen kann. Wir haben noch keine wirklich guten anderen Biomarker, Bluttests oder andere Indikatoren, die uns dabei helfen. Deshalb müssen wir uns auf das klinische Bild verlassen. Aber wenn ein Schub schwerwiegend ist, wenn die motorischen Funktionen verloren gegangen sind, Paresen, Gleichgewichtsstörung, Ataxie oder vielleicht das Rückenmark schon betroffen ist, sind das ergänzend zu den Kriterien, die Herr Gold eben genannt hat, Faktoren, die uns definitiv schon frühzeitig für eine Kategorie-3-Therapie entscheiden lassen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Nelles. – Frau Faßhauer, ich habe Sie als Fragestellerin aufgenommen. Herr Professor Berthele, bitte.

Herr Prof. Dr. Berthele (DGN): Ich will es jetzt nicht wiederholen. Das Problem, vor dem wir im Moment stehen, ist, glaube ich, dass wir versucht haben, zu operationalisieren, welcher Patient sich gut eignet. Dazu hat die Leitlinie eine Vorgabe gemacht. Das ist, glaube ich, ein iterativer Prozess, bei dem man bestimmte Kriterien etwas strenger oder vielleicht auch weniger strenger halten muss. Insofern ist es eine Vorgabe, aber das ist gerade das Problem der Übertragung in Studiensettings, in denen wir das nicht wissen. Vieles basiert in dieser Entscheidung auf dem kurzfristigen Verlauf, der der Therapieentscheidung vorausging. Das macht die Entscheidung aus, ob man hochaktiv behandelt oder in die anderen Kategorien einsteigt, für die es immer, denke ich, noch einen Stellenwert gibt, weil wir nicht alle Patienten, die wir haben, grundsätzlich hochaktiv behandeln können. Ich glaube, das ist auch in der langfristigen Sicherheit etwas, wo wir schauen müssen, was dabei herauskommt. Die Idee war, gewisse Kriterien zu formulieren, die schon mehrmals zur Sprache kamen. Das ist, denke ich, weiterhin der Punkt, an dem diese Entscheidung zu treffen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Berthele. – Frau Duszka, ist der erste Teil Ihrer Frage beantwortet?

Frau Duszka (GKV): Ja, er ist beantwortet, danke. Die zweite Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Auch in den jetzt von Ihnen nachgereichten Auswertungen für die Teilpopulation A1 gab es mehr Abbrüche wegen UE im Ublituximab-Arm als im Teriflunomid-Arm. Welche UE waren das konkret?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das? Herr Reindl?

Herr Reindl (Neuraxpharm): Das kann ich gerne übernehmen. Das Ereignis hat sich genauso wie in der Gesamtpopulation auch in der Teilpopulation ergeben. Das haben wir gesehen. Zu den einzelnen Ereignissen haben wir die Tabellen im Anhang nachgeliefert. Die sind dort zu entnehmen. Die können wir gleich noch einmal nachreichen und berichten. An sich haben sich aber – und das war schon im EPAR diskutiert – hinsichtlich der Häufigkeit bestimmter Gründe basierend auf der Gesamtpopulation keine Auffälligkeiten gezeigt. Man muss berücksichtigen, dass wir hier die Situation einer klinischen Prüfung haben, bei der naturgemäß mit einer erhöhten Sensibilität gegenüber der Prüfsubstanz zu rechnen ist. Vor dem Hintergrund der erreichbaren langfristigen Freiheit von Krankheitsschüben und den sonstigen Vorteilen hinsichtlich Lebensqualität sehen wir hierdurch keine bedeutsame Herabstufung des Zusatznutzens gegenüber Teriflunomid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reindl. – Frau Duszka?

Frau Duszka (GKV): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich jetzt Frau Faßhauer und dann Frau Mai. Bitte schön, Frau Faßhauer, PatV.

Frau Dr. Faßhauer (PatV): Mir ging es darum, dass schwerwiegende Infektionen bei Ublituximab bei 5 Prozent, bei Teriflunomid bei 2,9 Prozent lagen. Es ging mir um die drei Todesfälle, die beschrieben werden, also Lungenentzündung, Salpingitis nach Eileiterschwangerschaft und Enzephalitis nach Maserninfektion. Das sind doch sehr schwerwiegende Komplikationen, die aufgetreten sind, auch dass der sekundäre Endpunkt, die Behinderungsprogression unbeeinflusst von den Behandlungen sowohl mit Ublituximab als auch mit Teriflunomid war. Ich hätte gerne eine Antwort zu den unerwünschten Ereignissen und ob das hier richtig aufgenommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe jetzt Herrn Berkemeier und Herrn Schmitt dazu. Es haben sich auch Herr Professor Lempert von der AkdÄ und Herr Professor Nelles vom Neuromed Campus dazu gemeldet. Wir beginnen mit dem pU. Bitte schön, Herr Berkemeier und Herr Professor Schmitt.

Herr Berkemeier (Neuraxpharm): Ich will nur kurz die verschiedenen Fragen zur Sicherheit, zum Thema Behinderungsprogression und sekundärer Endpunkt aufnehmen. Herr Schmitt hat sich schon gemeldet. Ich denke, er wird erst etwas zu den Fragen zur Sicherheit sagen und dann Herr Reindl zu den Ergebnissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmitt, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmitt (Neuraxpharm): Ich wollte zunächst auf die Todesfälle eingehen, weil das immer ein wichtiger Punkt ist, den sich auch der pU sehr genau anschaut und analysiert. Das tun natürlich auch die Behörden. Unter Ublituximab gibt es diese drei Todesfälle in den ULTIMATE I- und -II-Daten. Wenn man sich diese genauer anschaut, sind sie aber sehr unterschiedlich. Der eine Fall ist, wie angemerkt wurde, eine Post-Masern-Enzephalitis. Es ist eine ungewöhnliche Konstellation, dass eine MS-Patientin, 32 Jahre alt, nach vier Wochen vorausgehend eine Masernerkrankung hatte und dann eine Masern-Enzephalitis. Das ist sehr tragisch und dann sehr fulminant verlaufen. Hier hat aber auch der Investigator keinen Zusammenhang vermerkt.

In der Fachinformation steht und im Praxisalltag ist bekannt, dass man sich gerade bei den Anti-CD20 den Immunstatus der Patienten sehr genau anschauen muss. Das heißt, in der Fachformation und auch im Praxisalltag schaut man nach, ob die empfohlenen Standardimpfungen erfolgt sind. In diesem tragischen Fall hat man im Serum nachweisen können, dass es keine Antikörperbildung gab. Das heißt, diese Patientin ist nicht geimpft gewesen. Das zeigt die Bedeutung, dass der Immunstatus regelmäßig und vor Therapiebeginn

überprüft wird, auch was das Infektionsrisiko anbetrifft. Im Praxisalltag findet sich das wieder, dass man bei einer akuten Infektion beispielsweise nicht therapiert und das verschiebt.

Ein anderer Fall, der hier beschrieben wurde, ist eine Patientin, die eine ektope Schwangerschaft, das heißt eine Eileiterschwangerschaft, hatte. Das ist erkannt und behandelt worden. Sie wurde operiert. Leider ist diese Patientin nicht im postoperativen Setting zeitnah bei Beschwerden wieder in die Klinik gekommen, sodass sich im Bauchraum ein Abszess entwickelte und die Patientin fulminant diesen tragischen Verlauf hatte. Das ist der zweite Fall, also völlig anders als die Konstellation mit der Masern-Enzephalitis.

Der dritte Fall, der beschrieben ist, ist ein männlicher Patient, 36 Jahre alt, der vorbestehend eine chronische Sinusitis hatte, wo wir im Nachhinein nicht genau wissen, ob eine akute Infektion vorlag. Hier hat der Investigator einen möglichen Zusammenhang gesehen. Es ist angeschaut worden, aber insgesamt muss man sagen, dass es sehr wenige Fälle sind. Das Infektionsgeschehen und die Risiken lassen sich im Praxisalltag – dazu kann ich gern an die Kliniker verweisen, die das kommentieren können – sehr gut händeln.

Man muss an der Stelle betonen, dass das Nebenwirkungsprofil grundsätzlich von den Zytopenien, den Lymphopenien, getrieben, dies aber gleichzeitig ein Nachweis der biologischen Wirksamkeit ist. Wenn ich eine Therapie mit B-Zell-Depletion vornehme, führt dies automatisch zu diesen Lymphopenien, aber im Gegenzug – das wurde mehrfach betont – sieht man eine unglaublich gute Wirksamkeit. Das heißt, wir haben diese jährlichen Schubraten unter 0,1 in den ULTIMATE I und II. Das heißt, es braucht im Durchschnitt über zehn Jahre, bis überhaupt ein neuer Schub zu sehen ist. Auch andere Disease Activity Marker wie die MRT-Marker zeigen, dass wir hier einen Stillstand der Erkrankung haben. In der Zusammenschau mit dem Nebenwirkungsprofil ist das für die Patienten ein Meilenstein im Vergleich zu dem, was ich noch als junger Neurologe erlebt habe. Aber ich verweise gerne noch einmal an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich Herr Reindl noch gemeldet. Danach habe ich Herrn Professor Lempert und Herrn Nelles.

Herr Reindl (Neuraxpharm): Zur Behinderungsprogression: Es ist so, dass sich durch die Behandlung mit hochwirksamen Therapien wie Ublituximab erst einmal weniger Schübe ereignen und damit auch seltener eine Behinderungsprogression. Das ist ein Punkt, der generell für Studien zu modernen, hochaktiven, krankheitsmodifizierenden Therapien gilt. Die Studie war zudem nicht dahin gehend gepowert, einen Unterschied hinsichtlich einer Behinderungsprogression nachzuweisen. Wir sehen aber in allen Endpunkten zur Behinderungsprogression mindestens numerische Vorteile und einen statistisch signifikanten Vorteil in der Gesamtpopulation bei einer Verbesserung der Behinderung. Diese Ergebnisse sind in Anbetracht der deutlichen Reduktion der Schubraten unseres Erachtens eine plausible Entwicklung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reindl. – Jetzt Herr Professor Lempert, AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Wir hatten Schwierigkeiten, die erwähnten 19 COVID-Todesfälle zuzuordnen. Wenn man genau hinschaut, entstammen die einem Ublituximab-Safety-Update von Patienten, die an Phase-III-Studien teilgenommen haben, 974 Teilnehmer. Nur gut die Hälfte von denen war in den ULTIMATE-Studien. Uns wurde nicht klar, wie viele Patienten in den ULTIMATE-Studien tatsächlich eine tödliche COVID-Infektion erlitten haben. Wie viele waren das vergleichsweise unter Teriflunomid? Ublituximab wird auch für andere Indikationen geprüft: Lymphome, fortgeschrittene B-Zell-Lymphome. Da hat man primär eine ältere und durch die Grunderkrankung immunkompromittierte Klientel, sodass dort von vornherein mit COVID-Todesfällen zu rechnen ist. In einer MS-Klientel bis 55 Jahre ist unter 546 eigentlich keiner oder einer, maximal zwei Todesfälle zu erwarten. Das heißt, es wäre sehr wichtig und aufschlussreich, zu wissen, ob es auch in diesen MS-Studien in dieser

vergleichsweise jungen Population mit Patienten ohne immunsuppressive Grunderkrankung zu Todesfällen kam und wie sich das mit der Teriflunomid-Gruppe vergleicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Professor Schmitt hat sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schmitt (Neuraxpharm): Ja, das nehme ich gerne auf. Dieser wichtige Punkt ist sowohl vonseiten des pU als auch von den Behörden genau angeschaut worden. Fakt ist, dass während der randomisierten kontrollierten Phase der ULTIMATE I und II nur ganz zum Schluss eine leichte Überlappung zu der Pandemie entstand, sodass in den ULTIMATE I- und II-Daten keine wesentlichen Unterschiede und auch keine Todesfälle während dieser Phase beobachtet wurden. Die Todesfälle, die im Safety Update erwähnt sind – Alle Patienten sind nach dem Abschluss der ULTIMATE I und II in eine Open-Label-Extension, also in ein Real-World-Setting, wenn man so will, übergegangen, und die sind voll in die Pandemie hineingekommen. Dort gab es dann auch keinen Teriflunomid-Arm mehr. Alle Patienten, die auf Ublituximab waren, haben das fortgesetzt, und der Gruppe, die Teriflunomid bekam, ist angeboten worden, Ublituximab zu bekommen. Das heißt, es gab keinen Vergleich mehr. Dann sind die voll in diese Pandemie hineingerauscht. Das ist das, woran wir uns noch mit Schrecken erinnern, die vielen fatalen Outcomes unter Covid, als noch kein Impfschutz bestand. Das ist in diesem Zusammenhang zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lempert, haben Sie eine Nachfrage?

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Es ist sehr aufschlussreich, dass die Kernphase der Studie vor der Covid-Pandemie war. Dennoch ist es für die Verlängerungsphase wichtig, zu wissen, ob das diese jungen MS-Patienten waren, die in dieser Altersgruppe an Covid gestorben sind und eigentlich nicht an Covid hätten sterben sollen. Oder waren das schwerkranke Lymphompatienten? Ich glaube, es ist wichtig, das noch einmal aufzuarbeiten, damit man schaut, auch wenn es jetzt keinen Direktvergleich mit Teriflunomid mehr geben kann, ob gegenüber dem epidemiologisch zu Erwartenden eine erhöhte Covid-Sterblichkeit war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmitt.

Herr Prof. Dr. Schmitt (Neuraxpharm): Das würde, glaube ich, an der Stelle zu weit führen. Es gab umfangreiche Analysen, wo man praktisch Vergleiche zu den epidemiologischen Daten herführen würde, aber das können wir gerne nachreichen. Ich glaube, das führt an der Stelle zu weit. Aber die Analysen haben diesbezüglich bisher keine Auffälligkeiten gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber es wäre trotzdem spannend zu schauen. Der entscheidende Punkt ist die Sterblichkeit, wie sie sich jetzt, sage ich einmal, in der jeweiligen Altersgruppe mit der entsprechenden Vorbelastung epidemiologisch jenseits der Behandlung hier darstellt. Es wäre gut, wenn Sie noch etwas hätten oder uns vielleicht noch helfen könnten. Herr Nelles, bitte.

Herr Prof. Dr. Nelles (Neuromed-Campus Hohenlind): Ich würde gerne noch einmal auf den berechtigten Punkt von Frau Faßhauer zum Risiko Infektionserkrankung eingehen. Das ist bei uns in der ärztlichen Behandlung immer der primäre Fokus. Wenn die B-Zellen, diese wichtige Gruppe von Immunzellen, praktisch depletiert, das heißt, komplett entfernt werden, ergibt sich dadurch ein Risiko. Die B-Zellen sind die Zellen, aus denen letztlich die Antikörper hervorgehen. Tatsächlich hat die Erfahrung seit 2017 gezeigt – das sind immerhin sieben Jahre, einschließlich fast drei Jahre Pandemie –, dass wir dieses Infektionsrisiko bei den B-Zell-depletierten MS-Patientinnen und -Patienten sehr gut kontrollieren können. Da müsste ich jetzt im Detail einsteigen, aber die Beobachtung ist so, dass diese behandelten Patienten während der Wintermonate nicht deutlich häufiger an schweren Erkrankungen, auch nicht an Influenza oder an Erkältungserkrankungen, leiden.

Zur Wahrheit gehört auch, dass Teriflunomid, nur weil es in Bezug auf Infektionskrankheiten ein anderes Profil hat, nicht frei von Nebenwirkungen ist. Der Haarausfall oder die Haarverdünnung, die bei jeder sechsten Behandlung etwa auftritt, ist noch das kleinste

Problem. Wir können diese Substanz nicht bei Frauen mit Kinderwunsch anwenden, und das ist eine große Gruppe von Patienten. Es gibt häufig Probleme in Bezug auf den Stoffwechsel, also auf die Leberwerterhöhung. Es gibt noch eine ganze Reihe anderer Nebenwirkungen. Das gilt übrigens auch für einen Teil der gesamten Kategorie-1-Spektrum-Medikation. Da gibt es häufiger akute Nebenwirkungen, die praktisch mit jeder Einnahme auftreten, die wir bei den Anti-CD20-Therapien überhaupt nicht sehen. Deshalb wird die Verträglichkeit bei den Patienten sehr viel positiver wahrgenommen als bei den Kategorie-1-Substanzen, insbesondere beim Teriflunomid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Nelles. – Herr Professor Berthele.

Herr Prof. Dr. Berthele (DGN): Ich wollte darauf hinweisen, dass wir jetzt über Klasseneffekte sprechen, also das Verträglichkeitsprofil von Ublituximab. Das wird sich in dem Rahmen bewegen, würde ich erwarten, auch nach der eigenen Erfahrung, wie wir es von anderen B-Zell-Therapien kennen. Insofern bleibt die grundsätzliche Diskussion. Wann erwarten wir Nebenwirkungen? Früh in der Therapie? Oder ist es etwas, was solche Studien überhaupt abdecken? Herr Nelles hat die sieben Jahre Verlaufsdaten besprochen. Die Frage ist, ob das das richtige Intervall ist, so etwas zu beurteilen. Ich glaube, hier ist entscheidend zu wissen, welche Hinweise wir haben, dass sich Ublituximab von anderen B-Zell-Therapeutika unterscheidet, was naturgemäß relativ schwer zu beantworten ist. Aber ich glaube, das wäre aus Sicht dessen, was heute zu diskutieren wäre, der wichtigere Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Berthele. – Frau Faßhauer, Frage beantwortet?

Frau Dr. Faßhauer (PatV): Zu den Todesfällen, ja. Aber zur Behinderungsprogression würde ich gerne noch einmal nachfragen, dass da nicht viel passiert ist. Wir merken es ja. Ich meine, das ist das Problem vieler verlaufsbeeinflussender Medikationen bei MS, dass die Schubrate reduziert, zum Teil deutlich reduziert, die Inflammation beeinflusst wird, aber die neurodegenerativen Prozesse, sicher auch wieder eine Gruppenwirkung der CD20-Antikörper, nicht genauso gut beeinflusst werden. Das kann man nicht damit erklären, dass wir lange Erfahrungen haben und dass unter dem Strich für uns MS-Betroffene die Wirkung, was die Behinderung angeht, nicht unbedingt positiv ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Schmitt, Sie haben sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schmitt (Neuraxpharm): Nein, das hatte ich nicht. Herr Reindl wollte etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Reindl.

Herr Reindl (Neuraxpharm): Wie schon gesagt, können wir so weit bestätigen, dass sich durch die geringen Schübe insgesamt seltener Progressionsereignisse ergeben, und die numerisch vorteilhaften Ergebnisse, die wir in den Studien gesehen haben, sind eine plausible Erklärung und basieren auf der reduzierten Schubrate. Zum signifikanten Ergebnis bei der Verbesserung der Behinderungsprogression könnte man noch ergänzen, dass das darauf zurückzuführen ist, dass die Patienten aufgrund der guten Schubvermeidung mehr Zeit haben, sich zu erholen. Deshalb sehen wir hier schon einen Vorteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Faßhauer, das nehmen wir so zur Kenntnis?

Frau Dr. Faßhauer (PatV): Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Dann habe ich Frau Mai.

Frau Dr. Mai (PatV): Ich würde Herrn Nelles verlassen. Ich glaube, Ihre Hand ist noch oben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, sie war noch oben.

Herr Prof. Dr. Nelles (Neuromed-Campus Hohenlind): Wenn ich darf, würde ich noch kurz auf den Punkt von Frau Faßhauer zur Behinderungsprogression eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Nelles (Neuromed-Campus Hohenlind): Der Punkt ist richtig. Ich glaube, Frau Faßhauer, dann braucht man wesentlich längere Beobachtungszeiten. In den Neunziger- und frühen 2000-er Jahren hatten wir in der MS-Population Schubfrequenzen von einer bis zwei pro Jahr. Inzwischen sind wir deutlich geringer. Mithilfe dieser Substanz – das haben wir eben angesprochen – reden wir über Schübe von einmal pro acht bis zehn Jahren. Um Effekte auf die Behinderungsprogression zu beobachten, braucht man mehr Zeit. Wahrscheinlich ist es aber so, dass auch die Behinderungsprogression unabhängig von den Schüben stattfindet. Das ist im Moment das große Thema, aber man wird nicht mit einer Substanz alles gleichmäßig gut behandeln können, das heißt, auf der einen Seite die Entzündungsaktivität stark zu minimieren und auf der anderen Seite die Zellen so zu schützen, dass sie keiner Degeneration ausgesetzt sind. Ich glaube, dazu brauchen wir noch ganz andere Wirkstoffe, die vielleicht ergänzend in Kombination eingesetzt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Nelles. – Frau Mai.

Frau Dr. Mai (PatV): Ich möchte noch einmal die Brücke zu Frau Preukschat schlagen, und zwar bezüglich der Unterschiede Männer und Frauen. Frau Preukschat hat ausgeführt, dass es Unterschiede in den SUE gab. Die Kliniker hatten es bisher zur Wirksamkeit gesagt. Ich möchte Sie fragen, ob Sie zum Nebenwirkungsprofil der hochpotenten CD20-Antikörper etwas Erfahrung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen, insbesondere mit dem Fokus, ob es geschlechtsspezifische Unterschiede gibt? Eben haben wir die Menopause als mögliche Problematik gehört. – Herr Professor Gold, bitte.

Herr Prof. Dr. Gold (Ruhr-Universität Bochum): Wir wissen, dass die Frauen-zu-Männer-Disparität bezüglich MS leider immer mehr zu Ungunsten der Frauen steigt, drei- bis viermal mehr Frauen als Männer mit schubförmiger MS. Früher waren es 1,6-mal mehr. Das heißt, wir bekommen automatisch immer mehr Frauen und damit auch einen relativ höheren Anteil von CD20-behandelten jungen Frauen mit MS. Mir sind keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei sicherlich Hunderten von Patienten an großen Kliniken aufgefallen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Ich sehe noch einmal Herrn Nelles.

Herr Prof. Dr. Nelles (Neuromed-Campus Hohenlind): Nein, Herr Vorsitzender. Das war eine alte Wortmeldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Hand ist noch oben. – Frau Mai?

Frau Dr. Mai (PatV): Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Herr Berkemeier?

Herr Berkemeier (Neuraxpharm): Ja?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Haben Sie sich gemeldet?

Herr Berkemeier (Neuraxpharm): Nein, das war vor einigen Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Alles klar. Es gibt keine Fragen mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen, was aus seiner Sicht in den letzten 57 Minuten wesentlich war. Herr Krampe, bitte schön.

Herr Dr. Krampe (Neuraxpharm): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Ich fasse mich kurz. Wir haben in den letzten Jahren eine Vielzahl neuer Therapien in der MS gesehen. Als Ausdruck der akuten entzündlichen Krankheitsaktivität stellt die Schubaktivität dabei den zentralen Parameter zur Bestimmung der Wirksamkeit eines Präparates dar. Mit Ublituximab

haben wir einen Wirkstoff, der die jährliche Schubrate auf einen Wert von 0 oder 0,1 mehr als halbiert. Rechnerisch kann man unter Ublituximab damit mehr als zehn Jahre Schubfreiheit erwarten. Außerdem zeigen sich signifikante und klinisch relevante Vorteile in der Lebensqualität. Diese Vorteile heben sich hinsichtlich Art und Ausmaß durchaus von vielen neuen Therapien in der RMS ab.

Die heute diskutierte Thematik der Einteilung des Anwendungsgebietes hat dazu geführt, dass vom IQWiG bisher kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte. Wir denken weiterhin, dass eine Bewertung von Ublituximab anhand der von uns im Dossier vorgelegten Datenkonsistenz zur bisherigen Spruchpraxis möglich ist. Die nachgereichten Ergebnisse der neu definierten Teilpopulation bestätigen darüber hinaus die Ergebnisse der Gesamtpopulation. Es zeigt sich auch in der neuen Teilpopulation aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für Ublituximab. Wir hoffen daher, dass die überzeugende Evidenz der Zulassungsstudien im Rahmen der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden wird. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Krampe. Danke an Sie und Ihr Team. Vielen Dank an die Kliniker, die unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das diskutieren. Damit schließe ich diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Ich unterbreche die Sitzung bis 13:30 Uhr. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:00 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-087-z Ublituximab

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

Ublituximab

zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

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

Nicht angezeigt.

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

Nutzenbewertungsbeschlüsse nach § 35a SGB V

- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
- Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014 und 20. Januar 2022 (neues Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren)
- Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014
- Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015 (Neubewertung nach Fristablauf), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet), 20. Juni 2019 (neues Anwendungsgebiet)
- Cladribin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018
- Ocrelizumab: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2018
- Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. November 2018 (Neubewertung nach Fristablauf)
- Siponimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. August 2020
- Ozanimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 7. Januar 2021
- Ponesimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. Dezember 2021 und 19. Mai 2022

Therapiehinweise zu Arzneimittelanwendungen

Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016

Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ublituximab L04AA57 Briumvi	Briumvi wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.
Interferon beta-1a, L03AB07 Avonex	<p>AVONEX ist indiziert für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben. AVONEX verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben. – Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem, entzündlichen Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1). <p>AVONEX ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen.</p>
Rebif	<p>Rebif wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).</p>
Interferon beta-1b L03AB08 Betaferon, Extavia	<p>Betaferon wird angewendet zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1). - Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben. - Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren.
Peginterferon beta-1a L03AB13 Plegridy	Plegridy wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (siehe Abschnitt 5.1).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Glucocorticoide: MethylprednisolonH O2AB04 Generika; Prednisolon H02AB06 Decortin und Generika</p>	<p>Methylprednisolon acis kann weiterhin zur kurzfristigen Behandlung von akuten Schüben bei multipler Sklerose angewendet werden. Methylprednisolon acis kann die Schubdauer verkürzen, hat jedoch keinen Einfluss auf die Schubrate oder auf die Behinderungsprogression.</p> <p>Multiple Sklerose (zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glucocorticoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes)</p>
<p>Alemtuzumab L04AA34 Lemtrada</p>	<p>Lemtrada ist angezeigt für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) bei folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (disease modifying therapy, DMT) - Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.
<p>Azathioprin L04AX01 Imurek/Generika</p>	<p>Azathioprin ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.</p>
<p>Cladribin L01BB04 MAVENCLAD</p>	<p>MAVENCLAD wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Dimethylfumarat N07XX09 Tecfidera</p>	<p>Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.</p>
<p>Diroximelfumarat L04AX09 Vumerity</p>	<p>Vumerity wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde).</p>
<p>Fingolimod L04AA27 Gilenya</p>	<p>Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.
Glatirameracetat L03AX13 Glatirameracetat AbZ	<p>Glatirameracetat AbZ wird angewendet zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Patientengruppe, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Glatirameracetat AbZ ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.</p>
Mitoxantron L01DB07 Ralenova	<p>Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose verbunden mit sich rasch entwickelnder Behinderung, für die keine alternativen Therapieoptionen bestehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p>
Natalizumab L04AA23 TYSABRI	<p>TYSABRI wird angewendet für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) bei folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit rasch fortschreitender RRMS, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der Magnet-Resonanztomographie (MRT) des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.
Ocrelizumab L04AA36 Ocrevus	<p>Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind (siehe Abschnitt 5.1).</p>
Ofatumumab L04AA52 Kesimpta	<p>Kesimpta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1)</p>
Ozanimod L04AA38 Zeposia	<p>Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.</p>
Ponesimod L04AA50	<p>Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ponvory	
Siponimod L04AA42 Mayzent	Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildung der entzündlichen Aktivität (siehe Abschnitt 5.1).
Teriflunomid L04AA31 AUBAGIO	AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-087z (Ublituximab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	8
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	22
Referenzen	24

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ARR	Annualized Relapse Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
mAbs	Monoclonal Antibodies
MS	Multiple Sclerosis
OCR	Ocrelizumab
OFA	Ofatumumab
OR	Odds Ratio
PPMS	Primary Progressive MS
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing-Remitting MS
RTX	Rituximab
SAEs	Serious Adverse Events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
UTX	Ublituximab
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung.

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

2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 04.01.2022 durchgeführt, die folgende am 19.04.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse dargestellt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1549 Referenzen.

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

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Lin M et al., 2022 [4].

Ocrelizumab for multiple sclerosis

Fragestellung

To assess the benefits, harms, and tolerability of ocrelizumab in people with RRMS and PPMS

Methodik

Population:

- adults diagnosed with RRMS or PPMS according to the McDonald criteria

Intervention:

- Ocrelizumab alone or associated with other medications, at the approved dose of 600 mg every 24 weeks for any duration

Komparator:

- Placebo or any other active drug therapy (interferon beta-1a)

Endpunkte:

- Primary outcomes: Benefits (relapse rate and disability progression) and harms (adverse event and treatment discontinuation)
- Secondary outcomes: Change in quality of life, number of participants with gadolinium-enhancing T1 lesions, number of participants with new or enlarging T2-hyperintense lesions and brain volume change

Recherche/Suchzeitraum:

- searched the following on 8 October 2021:
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, the Cochrane Library) (2021 Issue 9);
 - MEDLINE (PubMed) (from 1966);
 - Embase (Embase.com) (from 1974)
 - ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) for all prospectively registered trials (from 2000)
 - World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (apps.who.int/trialsearch) (from 2005)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Three review authors independently assessed the risks of bias in included studies, using the Cochrane risk of bias criteria

Ergebnisse

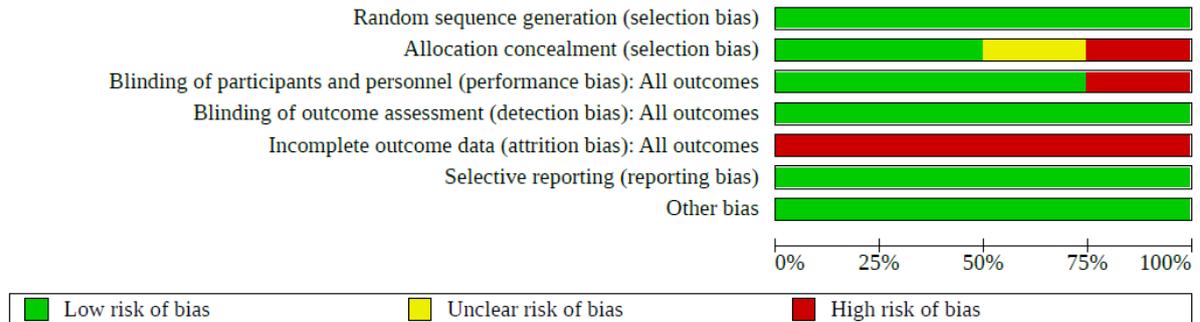
Anzahl eingeschlossener Studien:

- Four studies (2551 people with MS)

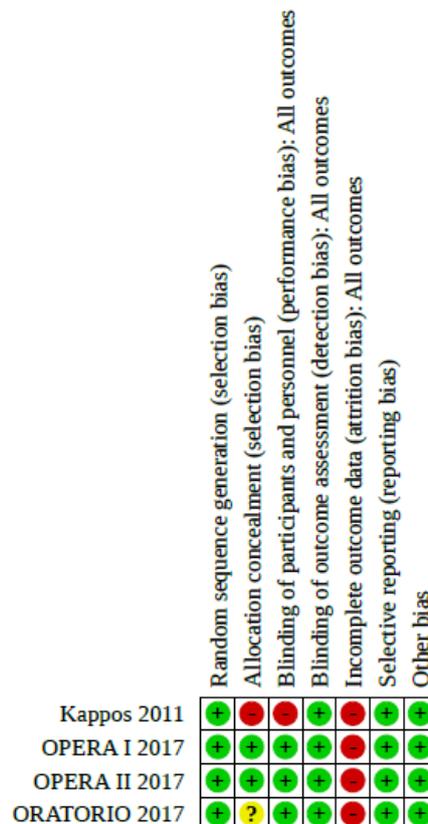
Charakteristika der Studien

- Three studies compared ocrelizumab with interferon beta-1a in people with RRMS (1819 participants)
- One study compared ocrelizumab with placebo for people with PPMS (732 participants)

Qualität der Studien:



Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies



Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study

Studienergebnisse:

SUMMARY OF FINDINGS						
Summary of findings 1. Ocrelizumab compared to Interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis						
Ocrelizumab compared to interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis						
Patient or population: people with relapsing-remitting multiple sclerosis Setting: outpatients Intervention: ocrelizumab Comparison: interferon beta-1a						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with interferon beta-1a	Risk with ocrelizumab				
Number of participants experiencing ≥ 1 relapse Follow-up: 96 weeks	Study population		RR 0.61 (0.52 to 0.73)	1656 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	—
	403 per 1000	234 per 1000 (201 to 274)				
Number of participants experiencing disability progression Follow-up: 96 weeks	Study population		HR 0.60 (0.43 to 0.84)	1656 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	—
	105 per 1000	69 per 1000 (50 to 94)				
Number of participants with any adverse events Follow-up: 96 weeks	Study population		RR 1.00 (0.96 to 1.04)	1651 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	—
	833 per 1000	833 per 1000 (800 to 866)				
Number of participants with any serious adverse events Follow-up: 96 weeks	Study population		RR 0.79 (0.57 to 1.11)	1651 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	—
	87 per 1000	69 per 1000 (50 to 97)				
Number of participants experiencing treatment discontinuation caused by adverse events Follow-up: 96 weeks	Study population		RR 0.58 (0.37 to 0.91)	1651 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	—
	61 per 1000	35 per 1000 (22 to 55)				
Number of participants with gadolinium-enhancing T1 lesions on MRI Follow-up: 96 weeks	Study population		RR 0.27 (0.22 to 0.35)	1656 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,c}	—
	331 per 1000	89 per 1000 (73 to 116)				
Number of participants with new or enlarging T2-hyperintense lesions on MRI Follow-up: 96 weeks	Study population		RR 0.63 (0.57 to 0.69)	1656 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,c}	—
	616 per 1000	388 per 1000 (351 to 425)				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MRI: magnetic resonance imaging; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded one level due to study limitation (a high rate of dropouts existed and reasons of dropouts were unbalanced between arms).
^bDowngraded one level due to imprecision (total number of events (i.e. the number of participants experiencing disability progression, the number of participants with any serious adverse events and the number of participants experiencing treatment discontinuation caused by adverse events) was fewer than 300 (the threshold rule-of-thumb value), and thus the available evidence did not meet the optimal information size (OIS) criteria. Wide 95% confidence intervals).
^cDowngraded one level due to indirectness (changes in MRI (gadolinium-enhancing T1 lesions or new or newly enlarging T2-hyperintense lesions) were not consistently proved closely related to changes in disability progression).

Methodikeranmerkung: Entsprechend der Indikation werden hier ausschließlich die Ergebnisse für RRMS mit aktivem Komparator abgebildet.

Anmerkung/Fazit der Autoren

For people with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), ocrelizumab probably results in a large reduction in relapse rate and probably results in little to no difference in adverse events when compared with interferon beta-1a at 96 weeks (moderate-certainty evidence). Ocrelizumab may result in a large reduction in disability progression, treatment discontinuation caused by adverse events, number of participants with gadolinium-enhancing T1 lesions on magnetic resonance imaging (MRI), and number of participants with new or enlarging T2-hyperintense lesions on MRI; and may result in little to no difference in serious adverse events (low-certainty evidence).

Kommentare zum Review

- Fehlende Subgruppenanalyse und Bewertung Heterogenität “[...] we did not carry out subgroup analyses to consider dosages of ocrelizumab, baseline degree of disability, cointerventions, and types of interferon beta-1a due to lack of available data.”

3.2 Systematische Reviews

Asha MZI et al., 2021 [1].

The comparative efficacy and safety of anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis

Fragestellung

We sought to perform a systematic review and network meta-analysis to investigate the comparative clinical efficacy and safety of anti-CD20 monoclonal antibodies (mAbs) based on the reported data from randomized clinical trials (RCTs) in patients with RRMS to provide deep insights into the most efficacious and safe anti-CD20 medication to reduce relapses.

Methodik

Population:

- RRMS patients

Intervention:

- Monotherapy anti-CD20 antibodies (Rituximab (RTX), Ocrelizumab (OCR), Ofatumumab (OFA), or Ublituximab (UTX))

Komparator:

- other mAbs, interferon beta-1a (INFβ-1a), or placebo

Endpunkte:

- annualized relapse rate (ARR)
- serious adverse events (SAEs)
- proportion of relapse-free patients at 24 weeks,

- proportion of patients with any adverse event (AE) and the proportion of those who had discontinued treatment due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Two independent authors searched Embase, PubMed, and the Cochrane Library database until August 20, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Revised Cochrane's Risk of Bias Tool, namely RoB 2
- certainty of evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five RCTs were included in the meta-analysis

Charakteristika der Population:

- a total of 3938 patients with RRMS were recruited in the eligible trials (67.09% females).
- The mean age of the participants ranged between 37.0 and 40.2 years.
- Three trials were two-arm studies (Hauser et al., 2017; Hauser et al., 2008, 2020), and two articles were three-arm studies (Bar-Or et al., 2018; Kappos et al., 2011). No eligible trials included UTX for RRMS patients.
- Interventions entailed OCR, OFA, RTX, interferon beta-1a (IFN β -1a), teriflunomide, and a placebo intervention. Eligible trials included comparisons of active medications versus a placebo intervention, except one trial (Hauser et al., 2017) which has compared OCR and IFN β -1a. Primary outcomes were reported in all trials (ARR in 3897 and SAEs in 3895 patients).

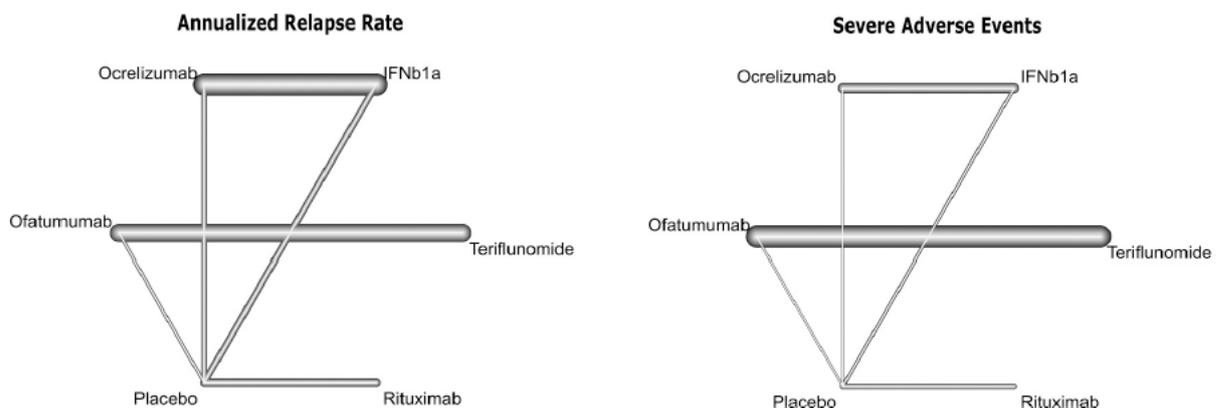


Fig. 2. Network maps of eligible comparisons of the primary outcomes of efficacy (annualized relapse rate) and safety (serious adverse events). The thickness of lines represents the number of studies in each comparison.

Qualität der Studien:

- Regarding the grading of quality of evidence, the confidence in the estimated effects were generally low for OCR due to methodological limitations in study designs, low to moderate for RTX due to limitations in the study designs and imprecision, and high for OFA.

Studienergebnisse:

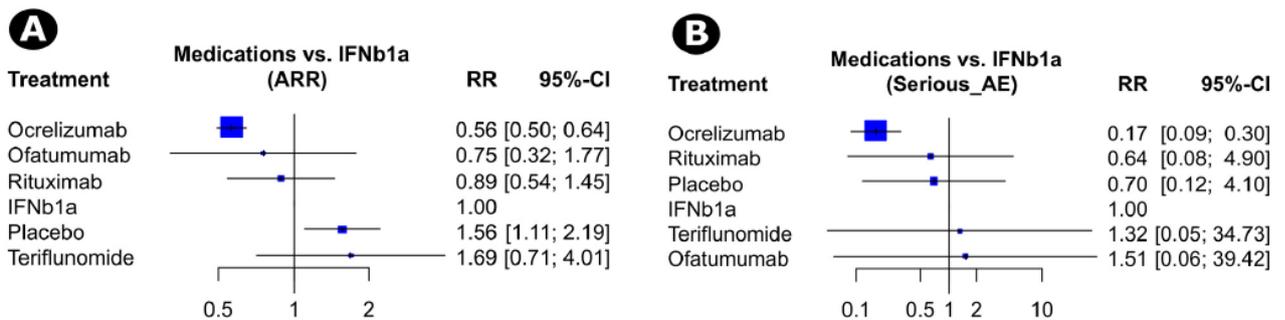
- Primary efficacy and safety outcomes:

ARR

- The included trials showed that the treatment with biological agents was associated with lower ARR compared to other non-biological arms in distinct pairwise comparisons. That is, the rate of ARR was significantly lower with OCR compared to three comparator arms: INF β-1a (RR = 0.56, 95% CI, 0.50–0.64), placebo (RR = 0.36, 95% CI, 0.26–0.51), and teriflunomide (RR = 0.33, 95% CI, 0.14–0.80).
- Additionally, the rate of ARR decreased with OFA compared to teriflunomide (RR = 0.45, 95% CI, 0.38–0.52) and RTX compared to placebo (RR = 0.56, 95% CI, 0.40–0.81).

SAE

- SAEs had generally occurred in 6.73% (262 out of 3895 patients). The incidence of SAEs was similar across anti-CD20 mAbs. However, OCR was associated with a lower risk of SAEs compared to INF β-1a (RR = 0.17, 95% CI, 0.09–0.30).
- The superior efficacy and safety of OCR over INF β-1a was confirmed in the respective forest plots (Fig. 3A and B). Of note, OCR was ranked best on reducing the risk of SAEs



- Secondary efficacy and safety outcomes:

Relapse-free events

- OCR was associated with higher odds of no relapses at week 24 compared to INF β-1a (OR = 2.47, 95% CI, 2.00–3.05), placebo (OR = 5.71, 95% CI, 2.42–13.46), and teriflunomide (OR = 8.52, 95% CI, 2.08–34.94). Besides, a higher proportion of patients experienced no relapse after receiving RTX compared to placebo (OR = 3.08, 95% CI, 1.17–8.10) and teriflunomide (OR = 4.59, 95% CI, 1.04–20.20) and OFA compared to teriflunomide (OR = 2.74, 95% CI, 2.23–3.73)

Safety

- There was no difference in the risk of developing adverse events across different medications.
- Nonetheless, the risk of treatment discontinuation due to adverse events was significantly lower in the OCR arms compared to INF β-1a (RR = 0.60, 95% CI, 0.39–0.93).
- Detailed values of P-scores for the treatment rankings regarding secondary efficacy and safety outcomes indicated that OCR and RTX performed best on increasing the odds of relapse-free events, OFA, IFNβ1a, and OCR on any reducing the risk of AE, and RTX on reducing the risk of discontinuation of treatments due to AEs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the present network meta-analysis showed that anti-CD20 mAbs have exhibited a more favorable benefit-to-risk profile than other included agents. Based on a frequentist approach, OCR had the highest P-score ranking in terms of reducing the ARR and SAEs, with no significant differences than other anti-CD20 mAbs regarding the RR

profile. Although there was no evidence of statistical heterogeneity or inconsistency and no significant disagreement was reported between direct and indirect evidence, the confidence in the estimated outcomes from the network were low to moderate for active mAbs, a matter which was primarily attributable to methodological limitations and the small number of included trials. OCR and other anti-CD20 mAbs may represent a paradigm shift in the principles of targeting B cells in RRMS; however, further long-term safety results are warranted.

Kommentare zum Review

- Transitivity was assessed via evaluating the distribution of potential effect modifiers across trials, (Salanti et al., 2014) including age, time since symptom onset, time since diagnosis, EDSS score, and the number of relapses in the past year
- Focusing on the study of Hauser (2008), although baseline characteristics of patients were balanced, the percentage of patients with gadolinium-enhancing lesions was significantly lower in the active treatment group (RTX) than in the placebo group. This might indicate problems in the randomization process, which might have led to bias in the intervention effect estimate. Assessment of the transitivity assumption showed that the potential effect modifiers were similarly distributed across studies.
- Heterogeneity testing indicated that the I² value was consistently low for all the outcomes.
- The inconsistency with an assumed full design-by-treatment interaction was non-significant, indicating a lack of inconsistency.
- Rates of dropouts over 48 weeks were relatively high in the active treatment arm (23.9%) and very high in the placebo arm (40%), and there was an imbalance in the causes of discontinuation due to AEs between the study arms
- Financial conflicts of interest were reported in two trials, (Hauser et al., 2008; Kappos et al., 2011) and these conflicts might have caused serious concerns in allocation concealment in the study of Hauser et al. (2008) possibly to produce intervention groups which are imbalanced in favour of the active intervention.

3.3 Leitlinien

Hemmer B et al., 2022 [2] und Leitlinienreport [3].

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie

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

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel dieser Leitlinie ist es, das aktuelle Wissen zur Diagnostik und Therapie der MS und verwandter Erkrankungen zusammenzufassen.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen (S2k-Leitlinie). Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz und der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

Update: Living Guideline – Version 6.0; Vollständig überarbeitet November 2022

- Repräsentatives Gremium
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt
- Keine systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (S2k-Leitlinie)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht explizit dargestellt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Gültig bis November 2023 (Aktualisierung erfolgt ca. einmal jährlich bzw. bei Bedarf auch eher)

Recherche/Suchzeitraum:

- Alle Statements und Empfehlungen beruhen auf der im November 2022 verfügbaren Evidenz
- Eine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz ist für die gewählte Leitlinien-Entwicklungsstufe S2k nicht obligatorisch

GoR

- Die Empfehlungen dieser Leitlinie graduieren wie folgt (AWMF-konform):

Nomenklatur	Grad der Empfehlungsstärke
“Soll” / “Soll nicht”	Starke Empfehlung
“Sollte” / “Sollte nicht”	Empfehlung
“Kann“	Offene Empfehlung

Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen und Statements wurden zwischen Februar und November 2022 2021 in acht Videokonferenzen und vier Online-Abstimmungen nach der Delphi-Methode überarbeitet oder neu erstellt.
- Allen Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie liegen PubMed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde (Originalarbeiten und klinische Studien). Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen

Die Konsensstärken wurden nach AWMF-Regelwerk wie folgt klassifiziert:

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

Aktualisierungen und Ergänzungen (Version 6.0)

- Der MRT-Bildgebung wurde in der Beurteilung von Krankheitsaktivität und bei Therapieentscheidungen mehr Gewicht beigemessen (Kapitel A).
- Das zwischenzeitlich neu zugelassene Ofatumumab wurde analog zu den bereits vorhandenen anti-CD20 Antikörpern der Wirksamkeitskategorie 3 zugeordnet.
- Fingolimod, Ozanimod und das ebenfalls neu zugelassene Ponesimod werden zusammen mit Siponimod als Substanzfamilie der S1P-Rezeptor Modulatoren betrachtet (Kapitel A).
- Mitoxantron sollte in der Behandlung der MS nicht mehr eingesetzt werden (Empfehlung A19).
- Die Empfehlungen zur Therapie der MS und der NMOSD in Schwangerschaft und Stillzeit wurden erweitert (Kapitel C und E).
- Die Empfehlungen zur Immuntherapie der AQP4-IgG positiven NMOSD wurden unter Berücksichtigung der neu zugelassenen Antikörper Inebilizumab und Satralizumab komplett überarbeitet (Kapitel E).
- Die Empfehlungen zur Therapie der Symptome wurden unter Hinzuziehung weiterer Fachgesellschaften überarbeitet und ergänzt (Kapitel D).
- Die Beschreibungen der Einzelsubstanzen zur Immuntherapie der MS wurden aktualisiert (Kapitel B).

Empfehlungen

A.2. MS-Schubtherapie

A.2.2.1 Therapie mit Glukokortikosteroiden

Die Wahl des GKS-Präparats

- Empfehlung A4 (Konsens): Die Indikation zur Schubtherapie mittels Glukokortikosteroiden (GKS) soll in Abhängigkeit von der Schubschwere (Auswirkung auf den Gesamt-EDSS oder Scores der einzelnen funktionellen Systeme oder die Lebensqualität beeinträchtigende Symptome), Verträglichkeit und Wirksamkeit einer etwaigen früheren hoch dosierten GKS-Therapie, Komorbiditäten und relativen Kontraindikationen gestellt werden. Therapiestandard ist primär die hochdosierte GKS-Behandlung. Geprüft 2022
- Empfehlung A5 (Konsens): Eine GKS-Therapie sollte möglichst bald nach Beginn der klinischen Symptomatik mit Methylprednisolon in einer Dosis von 500–1.000 mg/Tag über 3–5 Tage begonnen werden. Geprüft 2022

Bewertung des Therapieeffekts/Eskalation der Therapie

- Empfehlung A10 (Konsens): Bei unzureichendem Effekt einer GKS-Therapie und anhaltendem alltagsrelevantem neurologischem Defizit in der standardisierten neurologischen Untersuchung bzw. die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomen soll eine Eskalation der Schubtherapie erfolgen. Geprüft 2022
- Empfehlung A11 (starker Konsens): Für die Eskalation der Schubtherapie kann eine erneute hoch dosierte MP-Therapie mit bis zu 2.000 mg/d über 3–5 Tage erwogen werden, hinsichtlich klinischer Endpunkte gibt es hierfür jedoch keine Evidenz. Je nach Schwere und Dauer der Symptome kann alternativ bzw. konsekutiv die Durchführung einer Plasmapherese oder Immunadsorption erwogen werden. Geprüft 2022

A.3 Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen

A.3.2.2 Einteilung der Immuntherapeutika

- Statement A17 (starker Konsens): Anhand ihrer relativen Reduktion der entzündlichen Aktivität (Schubrate, MRT-Aktivität, schubbedingte Progression) lassen sich die Immuntherapeutika nach drei Wirksamkeitskategorien unterscheiden. Bestätigt 2022
- Empfehlung A18 (starker Konsens): Nach den Effekten auf die Reduktion der Schubrate sollen die Immuntherapeutika in drei Kategorien eingeteilt werden (Modifiziert 2022):
 - Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30–50 %): Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Dimethylfumarat (kombinierte Analyse der Zulassungsstudien) / Diroximelfumarat, Glatiramerolide, Teriflunomid
 - Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 50–60 %): Cladribin, S1P-Rezeptor Modulatoren
 - Wirksamkeitskategorie 3 (Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Placebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1: Alemtuzumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab), Natalizumab

A.3.2.4 Therapieentscheidungen bei schubförmiger MS (RRMS)

- Empfehlung A23 (starker Konsens): Die Immuntherapie der RRMS sollte sich nach der Aktivität der Erkrankung (unter Berücksichtigung von Schubfrequenz, Schubschwere, Ansprechen auf Schubtherapie, Krankheitsprogression und MRT-Befunden) richten. Dabei soll individuell der mögliche Nutzen der Therapie gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden. Modifiziert 2022
- Empfehlung A24 (Konsens): Menschen mit unbehandelter RRMS soll eine Immuntherapie angeboten werden, wenn
 - mindestens ein klinisch objektivierbarer Schub oder
 - MRT-Aktivität in einem Zeitraum von zwei vorausgegangenen Jahren nachweisbar war.

Geprüft 2022

- Empfehlung A25 (starker Konsens): Die Wahl des Medikaments in der Wirkstoffkategorie 1 soll sich in erster Linie nach den Nebenwirkungen und den Präferenzen/Komorbiditäten der oder des Behandelten richten. Geprüft 2022
- Empfehlung A26 (Konsens): Teriflunomid sollte wegen seines teratogenen Potenzials und ausreichend sicherer Alternativen zurückhaltend bei Patientinnen eingesetzt werden, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht. Geprüft 2022
 - Hinweis: In der Wirksamkeitskategorie 1 gibt es hinsichtlich der Wirksamkeit keine Empfehlung für eine Präferenz
- Statement A27 (Konsens): Bei therapienaiven Betroffenen ist eine MS bei folgenden klinischen Charakteristika als wahrscheinlich hochaktiv einzustufen:
 - 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: ≥ 3 in den ersten zwei (circa) Jahren oder ≥ 2 im ersten (circa) Jahr nach Krankheitsbeginn und/oder
 - bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten (circa) Krankheitsjahr und/oder
 - bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr und/oder
 - wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt: ≥ 2 Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen Modifiziert 2022
- Empfehlung A28 (Konsens): Der Beginn einer Immuntherapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 (S1P-Rezeptor Modulatoren, Cladribin) oder 3 (Natalizumab, CD20-Antikörper) soll therapienaiven Patientinnen und Patienten angeboten werden, wenn ein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt. Geprüft 2022

Verlaufsuntersuchungen und Therapieanpassung

- Empfehlung A32 (Konsens): Bei Personen, die unter einer Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 einen entzündlich aktiven Verlauf haben, soll, je nach Ausmaß der Krankheitsaktivität, ein Wechsel auf eine Substanz der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen. Wie auch bei Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 sollen bei den Wirksamkeitskategorien 2 und 3 spezifische individuelle Aspekte der Patientinnen und Patienten (u. a. Nebenwirkungen, Art der Applikation, Monitoring, Wirkdauer, Komorbiditäten) bei der Wahl des Medikaments berücksichtigt werden.

Ein Wechsel innerhalb der Substanzen der Kategorie 1 oder auf ein höher dosiertes Beta-Interferon sollte nur erwogen werden, wenn individuelle Gründe der oder des Behandelten gegen einen Wechsel in die Kategorie 2/3 sprechen. Geprüft 2022

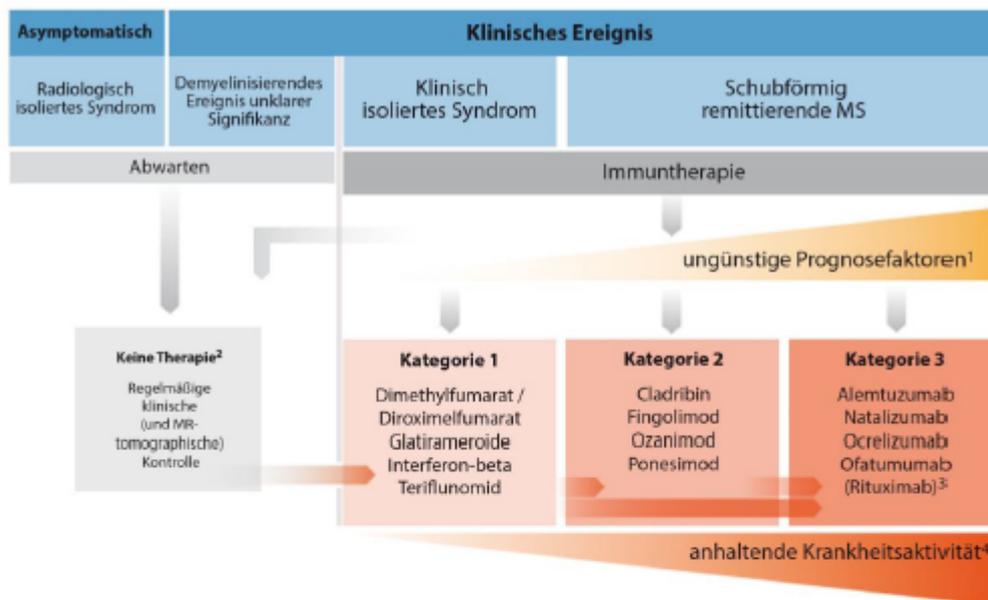
Immuntherapeutika der Wirksamkeitskategorien 2 und 3

- Empfehlung A34 (Konsens): Bei der Auswahl eines Medikaments aus der Kategorie 2 soll in Diskussion mit der Patientin bzw. dem Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Geprüft 2022
- Empfehlung A35 (starker Konsens): Zur Festlegung der Präferenz in Wirksamkeitskategorie 3 soll vor Therapiebeginn der JCV-Antikörperstatus bestimmt werden. Geprüft 2022
- Empfehlung A36 (starker Konsens): Bei JCV-Antikörper-seronegativen Personen soll bei der Auswahl eines Medikaments der Kategorie 3 in Diskussion mit der oder dem Betroffenen eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen Natalizumab und einem CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab oder Rituximab) erfolgen. Geprüft 2022
- Empfehlung A38 (starker Konsens): Personen mit negativem JCV-Antikörperstatus sollen unter Therapie mit Natalizumab regelmäßig klinisch, serologisch (Statuskontrolle alle sechs Monate) und in der cMRT (jährlich) überwacht werden. Geprüft 2022
- Empfehlung A39 (Konsens): Unter Therapie mit Natalizumab soll nach JCV-Serokonversion (Index $\geq 0,9$) eine zeitnahe Umstellung auf eine andere Substanz erfolgen. Bei einer Therapiedauer von unter 24 Monaten soll dies spätestens nach 24 Monaten Gesamttherapiedauer erfolgen. Bei JCV-Serokonversion mit einem Index von $< 0,9$ kann eine Weiterführung der Natalizumab-Therapie auch über eine Gesamtdauer von mehr als 24 Monaten unter engmaschiger Kontrolle des JCV-Antikörperindex erwogen werden, solange der Index unter 0,9 bleibt. Wenn die Behandlung nach mehr als 24 Monaten trotz positivem Anti-JCV-Antikörper-Test und Abwägung von Behandlungsalternativen fortgeführt wird, sollen die zerebralen MRT-Kontrollen mindestens halbjährlich erfolgen. Geprüft 2022
- Empfehlung A40 (Konsens): Bei JCV-Antikörper-seropositiven Patientinnen und Patienten, unabhängig von der Index-Höhe, sollten CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab) in der Wirksamkeitskategorie 3 die Therapie der ersten Wahl sein. Geprüft 2022
- Empfehlung A41 (Konsens): Bei JCV-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten (Index 1,5) soll Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden (starker Konsens). Bei JCV-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten (Index 0,9, $< 1,5$) sollte Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden (starker Konsens). Bei JCV-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit einem Index von $< 0,9$ kann eine Therapie mit Natalizumab über mehr als 24 Monate erwogen werden, wenn der Einsatz von CD20-Antikörpern nicht möglich ist. Geprüft 2022
- Empfehlung A42 (starker Konsens): In der Wirksamkeitskategorie 3 sollte Alemtuzumab nur noch zum Einsatz kommen, wenn eine Therapie mit Natalizumab oder CD20-Antikörpern nicht möglich ist oder diese Therapien wegen Nebenwirkungen oder Therapieversagen beendet werden müssen. Geprüft 2022
- Empfehlung A43 (starker Konsens): Alemtuzumab soll wegen der hohen Nebenwirkungsrate und den damit verbundenen Anforderungen an das Langzeitmonitoring nur in Zentren eingesetzt werden, die über Erfahrung mit dem

Medikament verfügen, die die Möglichkeit der intensivmedizinischen Behandlung haben und die das Langzeitmonitoring sicherstellen können. Geprüft 2022

Zudem ist für alle Wirksamkeitskategorien zu empfehlen:

- Empfehlung A44 (Konsens): Treten unter einem der Immuntherapeutika Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität auf, sollte ein horizontaler Wechsel in einer Wirksamkeitskategorie unter Berücksichtigung möglicher Interaktionen zwischen den Medikamenten vorgenommen werden. Geprüft 2022



¹ Junges Lebensalter und/oder (u./o.) polysymptomatischer Beginn u./o. schlechte Rückbildung des Schubs u./o. hohe Läsionslast u./o. spinale/infratentorielle Läsionen u./o. quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG und IgM) stellen Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub dar (siehe Erläuterung zu A24).

Therapienaive Personen sind als *wahrscheinlich hochaktiv* einzustufen, wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat u./o. bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben u./o. bei hoher Schubfrequenz (≥ 3 in den ersten zwei (circa) Jahren oder ≥ 2 im ersten (circa) Jahr nach Krankheitsbeginn) u./o. bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten (circa) Krankheitsjahr u./o. bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr u./o. wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt: ≥ 2 Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen (A27).

² Argumente für eine Immuntherapie bei RIS sind: OKB-Positivität und wiederholte entzündliche Aktivität in der MRT (A22).

³ off-label

⁴ Als Zeichen von anhaltender Krankheitsaktivität nach mind. sechs Monaten Immuntherapie können folgende Faktoren gelten: ≥ 1 klinisch objektivierbarer Schub o. 1 nicht eindeutig zu objektivierender Schub und ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu ≥ 2 Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT. (A31)

Medikamente in den Kategorien 1–3 sind alphabetisch gelistet, nicht nach einer Priorität.

Abbildung A2: Therapialgorithmus bei Erstinstellung/Eskalation (A20–24, 27, 28, 31, 32)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022 [5].

Multiple sclerosis in adults: management

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing multiple sclerosis in people aged 18 and over. It aims to improve the quality of life for people with multiple sclerosis by promoting prompt and effective symptom management and relapse treatment, and comprehensive reviews

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: 22 June 2022

- Repräsentatives Gremium (siehe Committee membership list), jedoch keine Information bezüglich Patientenvertretung ersichtlich
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargestellt (siehe Evidence reviews – June 2022);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist mittels Evidence reviews dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were conducted in MEDLINE, Embase, and the Cochrane Library
- databased will be searched from 2014 onwards

LoE/GoR:

- adaptation of the ‘Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) toolbox

Table 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Sonstige methodische Hinweise

- We have reviewed the evidence and made new recommendations on diagnosis, information and support, coordination of care and symptom management and rehabilitation. These recommendations are marked [2022].

- The guideline does not cover the use of disease-modifying treatments. However, NICE has published Technology appraisal guidance on these treatments.

Methodikernmerkung: Die aktuellen Empfehlungen und Hintergrundinformationen sind entsprechend extrahiert und unter der Zwischenunterschrift „Disease-modifying treatments“ aufgeführt.

Empfehlungen

1.7 Relapse and exacerbation

Treating acute relapse of MS

1.7.4 Develop local guidance and pathways for timely treatment of relapses of MS. Ensure follow up is included in the guidance and pathway. [2014]

1.7.5 Assess and offer treatment for relapses of MS that affect the person's ability to perform their usual tasks, as early as possible and within 14 days of onset of symptoms. [2014]

1.7.6 Non-specialists should discuss a person's diagnosis of relapse and whether to offer steroids with a healthcare professional with expertise in MS because not all relapses need treating with steroids. [2014]

1.7.7 Offer treatment for relapse of MS with oral methylprednisolone 0.5 g daily for 5 days. [2014]

1.7.8 Consider intravenous methylprednisolone 1 g daily for 3 to 5 days as an alternative for people with MS:

- in whom oral steroids have failed or not been tolerated or
- who need admitting to hospital for a severe relapse or monitoring of medical or psychological conditions such as diabetes or depression. [2014]

1.7.9 Do not prescribe steroids at lower doses than methylprednisolone 0.5 g daily for 5 days to treat an acute relapse of MS. [2014]

1.7.10 Do not give people with MS a supply of steroids to self-administer at home for future relapses. [2014]

Information about treating a relapse with steroids

1.7.11 Discuss the benefits and risks of steroids with the person with MS, taking into account the effect of the relapse on the person's ability to perform their usual tasks and their wellbeing. [2014]

1.7.12 Explain the potential complications of high-dose steroids, for example temporary effects on mental health (such as insomnia, depression, confusion and agitation) and worsening of blood glucose control in people with diabetes. [2014]

1.7.13 Give the person with MS and their family members or carers (as appropriate) information that they can take away about side effects of high-dose steroids in a format that is appropriate for them. [2014]

1.7.14 Ensure that the MS multidisciplinary team is told that the person is having a relapse, because relapse frequency may influence which disease-modifying therapies are chosen and whether they need to be changed. [2014]

1.8 Other treatments

Vitamin D

1.8.1 Do not offer vitamin D solely for the purpose of treating MS. [2014]

Omega fatty acids compounds

1.8.2 Do not offer omega-3 or omega-6 fatty acid compounds to treat MS. Explain that there is no evidence that they affect relapse frequency or progression of MS. [2014]

Disease-modifying treatments (NICE's Technology appraisal guidance)

NICE has published technology appraisal guidance on disease-modifying treatments for MS. For full details, see NICE's technology appraisal guidance on multiple sclerosis.

Diroximel fumarate for treating relapsing–remitting multiple sclerosis (Published: 08 June 2022)

- 1.1 Diroximel fumarate is recommended as an option for treating active relapsing–remitting multiple sclerosis (normally defined as 2 clinically significant relapses in the previous 2 years) in adults, only if they do not have highly active or rapidly evolving severe relapsing–remitting multiple sclerosis [...]
 - Hintergrund: The summary of product characteristics states that diroximel fumarate is expected to be as clinically effective as dimethyl fumarate, which NICE already recommends for active relapsing–remitting multiple sclerosis. Clinical trial evidence suggests that diroximel fumarate causes fewer gastrointestinal side effects than dimethyl fumarate.

Ponesimod for treating relapsing–remitting multiple sclerosis (Published: 02 February 2022)

- 1.1 Ponesimod is recommended for treating relapsing–remitting multiple sclerosis with active disease defined by clinical or imaging features in adults [...]
 - Hintergrund: Clinical trial evidence shows that people who have ponesimod have fewer relapses than people who have teriflunomide. Its effect on disability progression is not clear. Comparisons with other disease-modifying treatments are uncertain because of limitations in the clinical evidence.

Ozanimod for treating relapsing–remitting multiple sclerosis (Published: 09 June 2021)

- 1.1 Ozanimod is not recommended, within its marketing authorisation, for treating relapsing–remitting multiple sclerosis in adults with clinical or imaging features of active disease.
 - Hintergrund: Disease-modifying treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis include alemtuzumab, beta interferons, cladribine, dimethyl fumarate, fingolimod, glatiramer acetate, natalizumab, ocrelizumab and teriflunomide. Treatments aim to reduce the number of relapses, slow the progression of disability and maintain or improve quality of life. Clinical trial evidence shows that ozanimod reduces the number of relapses and brain lesions compared with interferon beta-1a. However, ozanimod's effect on the progression of disability is unclear.

Ofatumumab for treating relapsing multiple sclerosis (Published: 19 May 2021)

- 1.1 Ofatumumab is recommended as an option for treating relapsing–remitting multiple sclerosis in adults with active disease defined by clinical or imaging features. This is only if the company provides ofatumumab according to the commercial arrangement.
 - Hintergrund: Clinical trial evidence shows that, in people with relapsing–remitting multiple sclerosis, ofatumumab reduces the number of relapses and slows disease

progression when compared with teriflunomide. There is no evidence directly comparing ofatumumab with the other treatments listed. But indirect comparisons suggest that ofatumumab reduces the number of relapses and slows disability progression compared with beta interferons, cladribine, dimethyl fumarate, fingolimod, glatiramer acetate and teriflunomide. They also suggest it is as effective as alemtuzumab, natalizumab and ocrelizumab.

Alemtuzumab for treating highly active relapsing remitting multiple sclerosis

- March 2020: A European Medicines Agency safety review has resulted in a change to alemtuzumab's marketing authorisation indications and warnings and precautions for use. [...] The guidance will be considered for review now that the European Medicines Agency has finished its safety review of alemtuzumab.

Peginterferon beta-1a for treating relapsing–remitting multiple sclerosis (Published: 19 February 2020)

- 1.1 Peginterferon beta-1a is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating relapsing–remitting multiple sclerosis in adults.
 - Hintergrund: Peginterferon beta-1a is an established drug for relapsing–remitting multiple sclerosis. There is clinical trial evidence showing that the drug slows disease progression and reduces the frequency of relapses when compared with placebo. There is also an indirect comparison suggesting that there are no differences in effectiveness when comparing peginterferon beta-1a with its main comparators, that is, other beta interferons and glatiramer acetate. However, it involves less frequent injections than other beta interferons, so improves choice for people with relapsing–remitting multiple sclerosis.

Methodikernmerkung: Für Cladribine, Ocrelizumab, Dimethyl fumarate, Teriflunomide, Natalizumab, Fingolimod und Tolebrutinib liegen keine aktuellen (NICE-) Empfehlungen vor bzw. werden derzeit erarbeitet. Sie werden daher nicht in der Evidenzsynopse dargestellt.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2023)
am 18.04.2023

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2	(multiple NEXT scleros*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Apr 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 18.04.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis/therapy[mh]
2	multiple scleros*[ti]
3	(multiple scleros*[tiab]) AND (ms[ti] OR rms[ti] OR rrms[ti] OR spms[ti] OR ppms[ti])
4	(#2 OR #3) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
5	(#1 OR #4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR

#	Suchfrage
	ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	(#5) AND ("2018/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 18.04.2023

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis[mh]
2	multiple scleros*[tiab]
3	(#1 OR #2) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
4	(#3) AND ("2018/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
5	(#4) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 19.04.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Asha MZI, Al-Asaad Y, Khalil SFH.** The comparative efficacy and safety of anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *IBRO Neurosci Rep* 2021;11:103-111.
2. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen - Living Guideline; S2k Leitlinie, Langfassung, Version 6.0 [online]. AWMF-Registernummer 030-050. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 19.04.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050l_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2023-04_01.pdf.
3. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen - Living Guideline; S2k Leitlinie, Leitlinienreport, Version 6.0 [online]. AWMF-Registernummer 030-050. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 19.04.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050m_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2023-04_01.pdf.
4. **Lin M, Zhang J, Zhang Y, Luo J, Shi S.** Ocrelizumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2022(5):Cd013247. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013247.pub2>.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Multiple sclerosis in adults: management [online]. London (GBR): NICE; 2022. [Zugriff: 19.04.2023]. (NICE guideline; Band NG220). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220/resources/multiple-sclerosis-in-adults-management-pdf-66143828948677>.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-087-z

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
Datum der Erstellung	8. Mai 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Die Multiple Sklerose ist eine chronische Erkrankung des Zentralnervensystems, bei der in der Frühphase entzündliche, später neurodegenerative Veränderungen den Krankheitsprozess dominieren. In den letzten Jahren wurden erhebliche Fortschritte in der Behandlung der Erkrankung erzielt. Die Behandlung der Multiplen Sklerose umfasst vier Komponenten: neben allgemeinen Maßnahmen spielen die Schubtherapie und Immuntherapie in der Frühphase und die symptomatische Therapie in den späteren Phasen der Erkrankung eine zentrale Rolle.</p> <p>Im Sinne der Fragestellung werden sich die weiteren Ausführungen auf die Komponente der immunmodulatorische Dauertherapie der MS beschränken. Hier wurden in den letzten drei Jahrzehnten wesentliche Fortschritte erzielt, so dass inzwischen eine breite Palette von Immuntherapeutika zur Verfügung steht. Die Innovationen in der Immuntherapie haben die Behandlung der MS nachhaltig verbessert, gehen aber bezüglich der Auswahl und Steuerung mit zunehmend komplexeren Anforderungen an die Behandler einher. Die aktuelle konsensbasierte S2k Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (AWMF-Registernummer: 030/050) (im Folgenden bezeichnet als „MS-Leitlinie“) unterstützt die behandelnden Neurologinnen und Neurologen mit konkreten Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie, um so eine optimale Behandlung der Erkrankung zu ermöglichen [1].</p> <p>Beim Einsatz der Immuntherapeutika sind einige Grundprinzipien zu beachten. Grundsätzlich wirken die Immuntherapeutika primär auf das periphere Immunsystem und entfalten ihre Wirksamkeit in erster Linie in der Frühphase der MS, in der die Schädigung primär durch das periphere Immunsystem getrieben wird. Klinische Korrelate sind das Auftreten von Schüben und das Auftreten neuer Läsionen im ZNS, die durch die MRT (Magnetresonanztomographie) sichtbar gemacht werden können. Viele Studien deuten darauf hin, dass die Therapieeffekte besonders groß in der Frühphase der Erkrankung bzw. im jüngeren Lebensalter sind. Mit zunehmender Krankheitsdauer, höherem Alter und bei progredienten Verläufen nehmen die Therapieeffekte ab bzw. verschwinden komplett. Im Gegenzug ist von einem zunehmenden Risiko möglicher Komplikationen einer Immuntherapie</p>

(z.B. Infektionen) im Rahmen der Immunseneszenz bei älteren Patienten auszugehen. Darüber hinaus wissen wir heute, dass die MS einen sehr variablen Verlauf nehmen kann und die Prognose sich insgesamt deutlich über die letzten Jahrzehnte verbessert hat. Dies liegt nicht nur an den besseren Behandlungsmöglichkeiten, sondern auch an der Modifikation der Diagnosekriterien, die inzwischen eine sehr frühe Diagnose erlauben, aber auch mit einer geringeren Spezifität einhergehen.

Um die Auswahl eines geeigneten Immuntherapeutikums zu ermöglichen, nimmt die MS-Leitlinie eine Stratifizierung der Immuntherapeutika nach ihrer mutmaßlichen Wirkstärke vor. Da es keine kontrollierten Vergleichsstudien zwischen nahezu allen Präparaten gibt (s. a. [2]), wurde für die Klassifizierung der Therapeutika der schubförmig-remittierenden MS (RRMS) die Reduktion der Schubrate in den jeweiligen Zulassungsstudien herangezogen, auch wenn die Ergebnisse der einzelnen Studien nicht einfach zu vergleichen sind. Es erfolgte eine Gruppierung in insgesamt drei Wirkkategorien, die auch den praktischen Erfahrungen der Leitlinienautoren entspricht:

- Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30–50 %): Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Dimethylfumarat (kombinierte Analyse der Zulassungsstudien) / Diroximelfumarat, Glatiramerolide, Teriflunomid
- Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 50–60 %): Cladribin, S1P-Rezeptor Modulatoren
- Wirksamkeitskategorie 3 (Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Placebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1: Alemtuzumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab), Natalizumab

(Empfehlung A18 in [1])

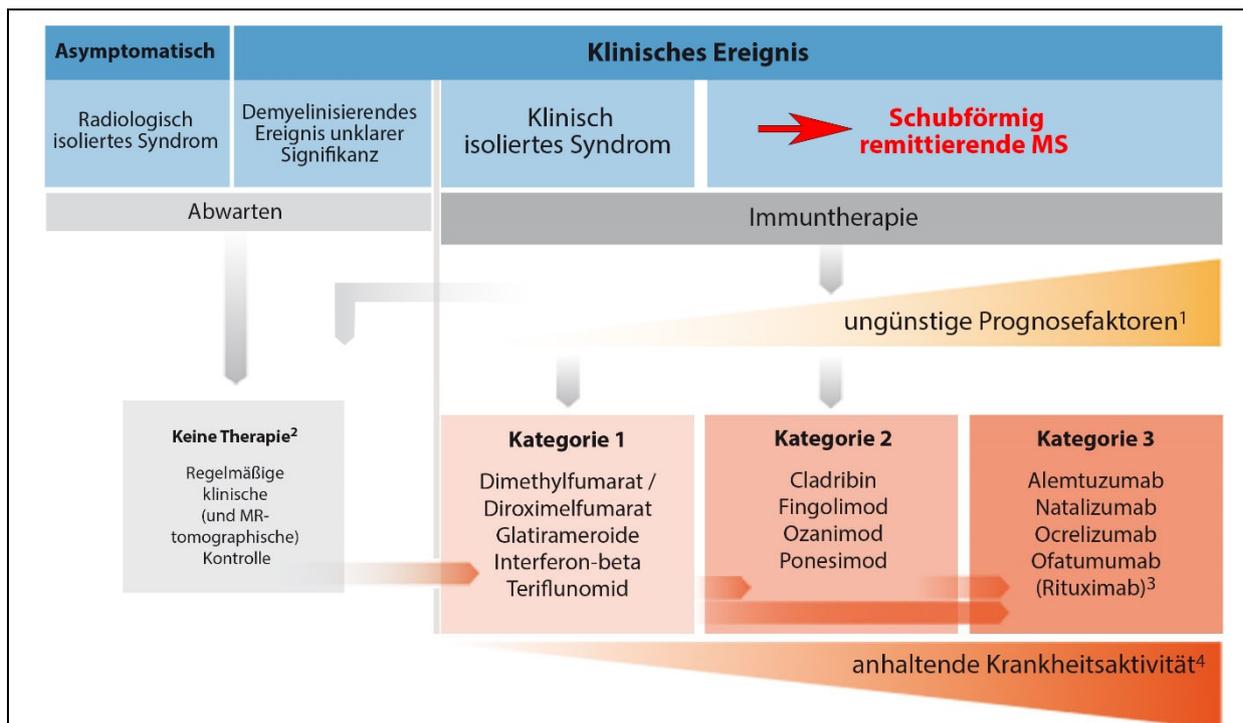
Zur regelhaften Behandlung der MS nicht mehr empfohlen werden: Azathioprin, intravenöse Immunglobuline und Mitoxantron (Empfehlung A19 in [1]).

Wenn auch die Multiple Sklerose heute nicht heilbar ist, ist es ein individuell erreichbares Ziel, durch eine adäquate Immuntherapie die Krankheitsaktivität der MS vollständig zu unterdrücken. Dieses Ziel gilt im klinischen Alltag als erreicht, wenn beim jeweiligen Patienten / der jeweiligen Patientin 1. keine MS-Schübe auftreten, 2. keine schubunabhängige Progression neurologischer Defizite auftritt und 3. in der MRT keine Zeichen einer anhaltenden Entzündungsaktivität nachweisbar sind (sogenannter NEDA („no evidence of disease’)-3 Status).

Herausforderung im klinischen Alltag ist es nun, für jeden Patienten so schnell wie möglich die Therapie zu finden, die unter Berücksichtigung von Wirkstärke und Nebenwirkung am besten geeignet ist, NEDA-3 zu erreichen („Treat-to-target“ Strategie) (s. a. Abbildung; modifiziert aus [1]). Hierfür wurden Kriterien für den Beginn von Immuntherapien in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung vom radiologisch isolierten Syndrom, über die „klassische“ schubförmig-remittierende MS (der häufigsten Form der MS) bis hin zu progredienten Formen der MS definiert.

Bei der schubförmig remittierenden MS erfolgt eine Ersttherapie in der Regel mit einem Medikament aus der Wirkkategorie 1 (moderate Wirksamkeit). Allerdings sind auch Kriterien definiert, die bereits bei Diagnosestellung auf einen schweren MS Verlauf hindeuten und eine Erstbehandlung mit einem Medikament der Wirkkategorie 2 (hochwirksam) oder 3 (höchstwirksam) begründen. Um den Erfolg der gewählten Immuntherapie zu überprüfen und sicherzustellen, sind dann engmaschige Kontrollen angezeigt. Diese sollten neben klinischen Untersuchungen auch MRT-Verlaufskontrollen umfassen, um subklinische Krankheitsaktivität frühzeitig zu detektieren. In der Regel werden Schubaktivität oder der zweimalige Nachweis neuer Läsionen als Therapieversagen gewertet (s.a. unten). In diesem Falle sollte eine zeitnahe Anpassung der Immuntherapie erfolgen. Je nach Ausmaß und Schwere der Krankheitsaktivität soll auf ein Medikament der Kategorie 2 oder Kategorie 3 eskaliert werden.

Bezüglich der Praxistauglichkeit und -akzeptanz der MS-Leitlinie liegen bereits erste Evaluationen vor. Hier zeigte sich eine hohe Relevanz der vorgeschlagenen Einteilung der Immuntherapeutika und der Algorithmen der Therapiesteuerung [3]. Dies erlaubt die Annahme, dass die in der MS-Leitlinie empfohlenen Behandlungsstandards sich auch der Versorgungsrealität widerspiegeln.



¹ Junges Lebensalter und/oder (u./o.) polysymptomatischer Beginn u./o. schlechte Rückbildung des Schubs u./o. hohe Läsionslast u./o. spinale/infratentorielle Läsionen u./o. quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG und IgM) stellen Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub dar. Therapienaive Personen sind als wahrscheinlich hochaktiv einzustufen, wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat u./o. bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben u./o. bei hoher Schubfrequenz (≥ 3 in den ersten zwei (circa) Jahren oder ≥ 2 im ersten (circa) Jahr nach Krankheitsbeginn) u./o. bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten (circa) Krankheitsjahr u./o. bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr u./o. wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt: ≥ 2 Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen.

² Argumente für eine Immuntherapie bei RIS sind: OKB-Positivität und wiederholte entzündliche Aktivität in der MRT.

³ off-label

⁴ Als Zeichen von anhaltender Krankheitsaktivität nach mind. sechs Monaten Immuntherapie können folgende Faktoren gelten: ≥ 1 klinisch objektivierbarer Schub o. 1 nicht eindeutig zu objektivierender Schub und ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu ≥ 2 Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT.

Medikamente in den Kategorien 1–3 sind alphabetisch gelistet, nicht nach einer Priorität.

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

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Ja. Die Leitlinie [1] gibt hierzu folgende Empfehlungen (Begründungen siehe dort):

1. Zur Entscheidung der grundsätzlichen Behandlungsindikation:

„Bei Personen mit KIS [Anm. d. Verfassers: ‚Klinisch isoliertes Syndrom‘] oder MS soll eine Immuntherapie begonnen werden. Ein Zuwarten ohne Immuntherapie kann unter engmaschiger Überwachung des Verlaufs nach Diskussion mit dem Betroffenen mit KIS oder MS erwogen werden, wenn aus der initialen Präsentation und/oder im zeitlichen Verlauf eher von einem milden Verlauf ausgegangen werden kann. Hierbei sollten die Schwere des ersten Schubes, dessen Rückbildung, Anzahl der Schübe im Verlauf, MRT-Parameter (Läsionslast, Aktivität) und Liquorparameter in die Entscheidung einbezogen werden.“ (Empfehlung A16 in [1])

2. Zur Entscheidung des Therapiebeginns bei schubförmig-remittierender MS (RRMS):

„Die Immuntherapie der RRMS sollte sich nach der Aktivität der Erkrankung (unter Berücksichtigung von Schubfrequenz, Schubschwere, Ansprechen auf Schubtherapie, Krankheitsprogression und MRT-Befunden) richten. Dabei soll individuell der mögliche Nutzen der Therapie gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden.“ (Empfehlung A23 in [1])

„Menschen mit unbehandelter RRMS soll eine Immuntherapie angeboten werden, wenn

- mindestens ein klinisch objektivierbarer Schub oder
- MRT-Aktivität

in einem Zeitraum von zwei vorausgegangenen Jahren nachweisbar war.“ Empfehlung A24 in [1])

Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub sind:

- junges Lebensalter
- ein polysymptomatischer Beginn
- eine schlechte Rückbildung des Schubs
- eine hohe Läsionslast
- spinale oder infratentorielle Läsionen
- eine quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG oder IgM)

3. Zur Entscheidung des Therapiebeginns bei wahrscheinlich hochaktiver schubförmig-remittierender MS (RRMS):

„Der Beginn einer Immuntherapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 (S1P-Rezeptor Modulatoren, Cladribin) oder 3 (Natalizumab, CD20-Antikörper) soll therapienaiven Patientinnen und Patienten angeboten werden, wenn ein *wahrscheinlich hochaktiver* Verlauf vorliegt.“ (Empfehlung A28 in [1]).

„Bei therapienaiven Betroffenen ist eine MS bei folgenden klinischen Charakteristika als *wahrscheinlich hochaktiv* einzustufen:

- 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: ≥ 3 in den ersten zwei (circa) Jahren oder ≥ 2 im ersten (circa) Jahr nach Krankheitsbeginn und/oder
- bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten (circa) Krankheitsjahr* und/oder
- bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr* und/oder
- wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt: ≥ 2 Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen“.

*bei retrospektiver Beurteilung zum Entscheidungszeitpunkt (keine prospektive Beobachtung bzw. kein Abwarten) (Statement A27 in [1]).

4. Zur Frage der Kontrollen / Therapieüberprüfung bei schubförmiger MS (RMS/ RRMS):

„Bei *unbehandelten*, neu diagnostizierten Personen mit schubförmiger MS sollte nach 6 Monaten und dann alle 12 Monate eine klinische und MRT-gestützte Verlaufskontrolle zur Beurteilung der Krankheitsaktivität erfolgen. (Empfehlung A29 in [1]). Das Auftreten von klinischer oder MRT-Aktivität bei bisher unbehandelten Betroffenen stellt ein Argument für das Einleiten einer Immuntherapie dar.“

„Bei *behandelten* RMS-Betroffenen sollten nach Einleiten der Therapie oder nach Wechsel des Medikaments regelmäßige (z. B. alle drei bis sechs Monate) klinische Kontrollen erfolgen. Zusätzlich sollten MRT-Kontrollen sechs Monate und 18 Monate nach Therapiestart erfolgen. Anschließend sollte die Frequenz von MRT-Kontrolluntersuchungen abhängig gemacht werden vom Verlauf der Erkrankung und dem Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen.“ (Empfehlung A30 in [1]).

5. Zur Entscheidung der Therapieanpassung bei schubförmiger MS (RMS/ RRMS):

„Der Verlauf der RMS ist als *entzündlich aktiv* einzustufen, wenn bei behandelten Personen zu einem Zeitpunkt nach dem sechsten Monat nach dem Beginn einer Immuntherapie

- mindestens ein klinisch eindeutig objektivierbarer Schub oder
- ein klinischer Schub (der sich klinisch /zusatzdiagnostisch nicht eindeutig objektivieren lässt) und ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT oder
- zu mindestens zwei Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion¹³ in der MRT in einem Zeitraum von bis zu zwei (circa) Jahren nachweisbar sind oder
- zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT nachweisbar ist.“

(Statement A31 in [1])

„Bei Personen, die unter einer Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 einen *entzündlich aktiven* Verlauf haben, soll, je nach Ausmaß der Krankheitsaktivität, ein Wechsel auf eine Substanz der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen. Wie auch bei Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 sollen bei den Wirksamkeitskategorien 2 und 3 spezifische individuelle Aspekte der Patientinnen und Patienten (u. a. Nebenwirkungen, Art der Applikation, Monitoring, Wirkdauer, Komorbiditäten) bei der Wahl des Medikaments berücksichtigt werden. Ein Wechsel innerhalb der Substanzen der Kategorie 1 oder auf ein höher dosiertes Beta-Interferon sollte nur erwogen werden, wenn individuelle Gründe der oder des Behandelten gegen einen Wechsel in die Kategorie 2/3 sprechen.“ (Empfehlung A32 in [1])

6. Zum Stellenwert der gepulsten Immuntherapien bei schubförmiger MS (RMS/ RRMS):

„Die gepulst durchgeführten Therapien mit Alemtuzumab und Cladribin verfolgen das Ziel der Immunrekonstitution, die zu einer langfristigen Stabilität der Erkrankung ohne weitere Immuntherapie nach Applikation der zugelassenen Therapiezyklen führen soll. Dieses Therapieziel wird von einem Teil der behandelten Personen erreicht. Kontrollierte prospektive Studien, die Therapiestrategien bei erneutem Auftreten von Krankheitsaktivität vor sowie nach Ausschöpfen der zugelassenen Therapiezyklen untersuchen, existieren nicht. Das Langzeitrisiko der Substanzen ist noch nicht ausreichend bekannt. Insgesamt kann daher bislang noch keine Aussage darüber getroffen werden, ob eine gepulste Therapiestrategie einer Dauertherapie überlegen ist.“ (Statement A33 in [1])

7. Zur Auswahl der Immuntherapeutika der Wirksamkeitskategorie 2 und 3 bei schubförmiger MS (RMS/ RRMS):

„Bei der Auswahl eines Medikaments aus der Kategorie 2 soll in Diskussion mit der Patientin bzw. dem Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.“ (Empfehlung A34 in [1]).

Für die Medikamente der Wirksamkeitskategorie 3 sind Sicherheitsaspekte zu beachten, hier in erster Linie die Gefahr einer therapieassoziierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) unter Natalizumab und komplikativer Verläufe nach einer Therapie mit Alemtuzumab.

„Zur Festlegung der Präferenz in Wirksamkeitskategorie 3 soll vor Therapiebeginn der JCV-Antikörperstatus bestimmt werden.“ (Empfehlung A35 in [1])

„Bei *JCV-Antikörper-seronegativen* Personen soll bei der Auswahl eines Medikaments der Kategorie 3 in Diskussion mit der oder dem Betroffenen eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen Natalizumab und einem CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab oder Rituximab) erfolgen.“ (Empfehlung A36 in [1]).

„Bei *JCV-Antikörper-seropositiven* Patientinnen und Patienten, unabhängig von der Index-Höhe, sollten CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab) in der Wirksamkeitskategorie 3 die Therapie der ersten Wahl sein.“ (Empfehlung A40 in [1]):

„In der Wirksamkeitskategorie 3 sollte Alemtuzumab nur noch zum Einsatz kommen, wenn eine Therapie mit Natalizumab oder CD20-Antikörpern nicht möglich ist oder diese Therapien wegen Nebenwirkungen oder Therapieversagen beendet werden müssen.“ (Empfehlung A42 in [1])

„Treten unter einem der Immuntherapeutika Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität auf, sollte ein horizontaler Wechsel in einer Wirksamkeitskategorie unter Berücksichtigung möglicher Interaktionen zwischen den Medikamenten vorgenommen werden.“ (Empfehlung A44 in [1])

8. Zur Frage der Therapie der schubförmigen MS (RMS/ RRMS) mit Natalizumab:

„Personen mit *negativem JCV-Antikörperstatus* sollen unter Therapie mit Natalizumab regelmäßig klinisch, serologisch (Statuskontrolle alle sechs Monate) und in der cMRT (jährlich) überwacht werden.“ (Empfehlung A38 in [1]). „Bereits vor Beginn der Therapie mit Natalizumab sollen Betroffene über die Möglichkeit der Serokonversion und die Risiken im Kontext einer dann möglicherweise notwendigen Therapieumstellung aufgeklärt werden.“ (Empfehlung A37 in [1])

„Unter Therapie mit Natalizumab soll nach JCV-Serokonversion (Index $\geq 0,9$) eine zeitnahe Umstellung auf eine andere Substanz erfolgen. Bei einer Therapiedauer von unter 24 Monaten soll dies spätestens nach 24 Monaten Gesamttherapiedauer erfolgen. Bei JCV-Serokonversion mit einem Index von $< 0,9$ kann eine Weiterführung der Natalizumab-Therapie auch über eine Gesamtdauer von mehr als 24 Monaten unter engmaschiger Kontrolle des JCV-Antikörperindex erwogen werden, solange der Index unter 0,9 bleibt. Wenn die Behandlung nach mehr als 24 Monaten trotz positivem Anti-JCV-Antikörper-Test und Abwägung von Behandlungsalternativen fortgeführt wird, sollen die zerebralen MRT-Kontrollen mindestens halbjährlich erfolgen.“ (Empfehlung A39 in [1])

„Bei *JCV-Antikörper-positiven* Patientinnen und Patienten (Index $\geq 1,5$) soll Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden (starker Konsens). Bei *JCV-Antikörper-positiven* Patientinnen und Patienten (Index $\geq 0,9$, $< 1,5$) sollte Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden (starker Konsens). Bei *JCV-Antikörper-positiven* Patientinnen und Patienten mit einem Index von $< 0,9$ kann eine Therapie mit Natalizumab über mehr als 24 Monate erwogen werden, wenn der Einsatz von CD20-Antikörpern nicht möglich ist.“ (Empfehlung A41 in [1])

Im Übrigen stellt die MS-Leitlinie auch Empfehlungen zur Deeskalation oder Beendigung einer Immuntherapie und zur Therapiewahl in Spezialsituationen (höheres Lebensalter, Schwangerschaft und Stillzeit) bereit.

Referenzliste:

- [1] Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 1. Aktualisierung (2023) In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien
- [2] IQWiG (2023) Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose. Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) A20-60 Version 1.0 vom 06.04.2023. Online: www.iqwig.de
- [3] Mokry C, Warnke C, Gehring K, et al. (2022) Implementation study of the 2021 German guideline for diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;57:103434. doi:10.1016/j.msard.2021.103434