

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ublituximab (Briumvi®)

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Bewertung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Teilanwendungsgebiet A1).....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9-HPT	Nine-Hole-Peg-Test
24W-CDI	24-Week Confirmed Disability Improvement [<i>Über 24 Wochen bestätigte Verbesserung der Behinderung</i>]
24W-CDP	24-Week Confirmed Disability Progression [<i>Nach 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression</i>]
AMNutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of Differentiation
ED	Encephalomyelitis disseminata
EMA	European Medicines Agency [<i>Europäische Arzneimittel-Agentur</i>]
Fc-Region	Fragmentkristallisierbare Region
FIS	Fatigue Impact Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IRR	Infusion Related Reaction [<i>Infusionsbedingte Reaktion</i>]
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mental Component Summary [<i>Summenscore der mentalen Komponente</i>]
MHCS	Mental Health Composite Score [<i>Summenscore der mentalen Komponente</i>]
MID	Minimal Important Difference [<i>Kleinster bedeutsamer Unterschied</i>]
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSQoL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life 54 [<i>Fragebogen</i>]
NEDA	No Evidence of Disease Activity [<i>Kein Nachweis einer Krankheitsaktivität</i>]
PCS	Physical Component Summary [<i>Summenscore der physischen Komponente</i>]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PHCS	Physical Health Composite Score [<i>Summenscore der physischen Komponente</i>]
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial [<i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>]
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis [<i>Schubförmige Multiple Sklerose</i>]
RR	Relatives Risiko
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SF-36	Short-Form 36 [<i>Fragebogen</i>]
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Anschrift:	Elisabeth-Selbert-Straße 23 40764 Langenfeld

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Anschrift:	Avda. Barcelona 69 08970 Sant Joan Despí – Barcelona Spanien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ublituximab
Handelsname:	Briumvi®
ATC-Code:	L04AG14
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42303
Pharmazentralnummer (PZN)	08819521
ICD-10-GM-Code	<p>G35.- Multiple Sklerose</p> <p>G35.1 Multiple Sklerose mit vorherrschenden schubförmigem Verlauf</p> <p style="padding-left: 20px;">G35.10 Multiple Sklerose mit vorherrschenden schubförmigem Verlauf ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression</p> <p style="padding-left: 20px;">G35.11 Multiple Sklerose mit vorherrschenden schubförmigem Verlauf mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression</p> <p>G35.3 Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf</p> <p style="padding-left: 20px;">G35.30 Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression</p> <p style="padding-left: 20px;">G35.31 Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression</p> <p>G35.9 Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alpha-ID	
	I135354 Akute multiple Sklerose Typ Marburg mit vorherrschend schubförmigem Verlauf
	I135357 Multiple Sklerose im Kindesalter mit vorherrschend schubförmigem Verlauf
	I98549 Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf
	I133734 Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf, ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
	I133735 Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf, mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
	I98551 Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf
	I133732 Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf, ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
	I133733 Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf, mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
	I128985 Akute multiple Sklerose Typ Marburg
	I99337 Aszendierende Multiple Sklerose
	I99325 Bulbäre Multiple Sklerose
	I99349 Disseminierte Entmarkungsenzephalomyelitis
	I109005 Disseminierte Gehirnsklerose
	I99341 Disseminierte Hirnsklerose
	I99346 Disseminierte Multiple Sklerose
	I99351 Disseminierte Myelosklerose des Zentralnervensystems
	I99324 Disseminierte Rückenmarksklerose
	I99333 Disseminierte Sklerose
	I99323 Disseminierte zerebrospinale Sklerose
	I99347 ED [Encephalomyelitis disseminata]
	I99350 Encephalomyelitis disseminata
	I99348 Encephalomyelitis periaxialis sclerotica disseminata
	I99329 Generalisierte Multiple Sklerose
	I99335 Hemiplegische Multiple Sklerose
	I108550 Insulare Gehirnsklerose
	I99343 Insulare Hirnsklerose
	I99331 Insuläre Sklerose
	I99320 Lumbosakrale Multiple Sklerose

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I108551 Miliare Gehirnsklerose I99342 Miliare Hirnsklerose I99326 MS [Encephalomyelitis disseminata] I109014 Multiple Gehirnsklerose I99344 Multiple Hirnsklerose I99339 Multiple Sklerose I99332 Multiple Sklerose des Hirnstamms I99352 Multiple Sklerose des Rückenmarks I99322 Multiple zerebrospinale Sklerose I99330 Paraplegische Multiple Sklerose I99327 Polysklerose I99328 Sclérose en plaques I99336 Sklerotische Plaques I99321 Spinale Multiple Sklerose I99353 Zerebrale Multiple Sklerose I99338 Progressive bulbäre Sklerose
--	--

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Briumvi wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1). ^b	31.05.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Aufgrund des Umfangs des Abschnitts 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird dieser nicht angegeben. Die Angaben können der Fachinformation entnommen werden.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^c
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung ^b	
A	Teilpopulation A1	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder <u>Teriflunomid</u> oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung
	Teilpopulation A2	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Teilpopulation A1 umfasst alle Patienten im Teilanwendungsgebiet 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. Die Teilpopulation A2 umfasst alle Patienten im Teilanwendungsgebiet A2: Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.
c: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der Wortlaut für das Anwendungsgebiet von Ublituximab stimmt vollständig mit dem Zulassungstext von Ponesimod (bezogen auf die Behandlung der RMS) überein. Seither gab es keine weitere Arzneimittelzulassung für das hier vorliegende Anwendungsgebiet und dementsprechend kein jüngeres Nutzenbewertungsverfahren. Daher ergibt sich die zVT für Ublituximab in Analogie zur bisherigen Spruchpraxis im Anwendungsgebiet. Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema zVT hat nicht stattgefunden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Teilanwendungsgebiet A1

Die Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt für das Teilanwendungsgebiet A1 auf Basis der gepoolten Analyse der beiden Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II. Tabelle 1-7 fasst die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse der gepoolten Analyse zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Bewertung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Teilanwendungsgebiet A1)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ublituximab vs. Teriflunomid Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet A1		
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
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ublituximab vs. Teriflunomid Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet A1		
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	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		
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.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Teilanwendungsgebiet A2

Für das Teilanwendungsgebiet A2 liegen keine Daten zum Vergleich mit der zVT vor.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A1	Ja
	Teilpopulation A2	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Teilanwendungsgebiet A1

Die Wahrscheinlichkeit der Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wird für das Teilanwendungsgebiet A1 als Beleg eingestuft, da sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene aller Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt und das Ausmaß auf Basis von Evidenz der Stufe Ia aus einer gepoolten Analyse zweier RCT (ULTIMATE I und II) bewertet wird. In Tabelle 1-7 wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ublituximab gegenüber der zVT Teriflunomid basierend auf den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnissen der gepoolten Analyse dargestellt.

Mortalität

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Ublituximab und Teriflunomid im Endpunkt *Todesfälle*.

Morbidität

Krankheitsschübe

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab im Endpunkt *Krankheitsschübe* einen signifikanten Vorteil von Ublituximab mit einer Schubratenreduktion um 54,3 % gegenüber Teriflunomid (Rate Ratio 0,457; 95%-KI [0,322; 0,592]; $p < 0,0001$). Der Schubratenreduktion liegt eine jährliche Schubrate unter Ublituximab in Höhe von 0,084 zugrunde. Das heißt, dass bei den mit Ublituximab behandelten Patienten lediglich circa alle zwölf Jahre mit einem Schub zu rechnen ist, unter Teriflunomid hingegen mit einem Schub circa alle fünf Jahre (Schubrate 0,183). Dabei lag die Schubrate im Kontrollarm der ULTIMATE-Studien deutlich niedriger, als aus den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER zu Teriflunomid zu erwarten war. 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.

Insgesamt ergibt sich im Endpunkt *Krankheitsschübe* ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT.

Über 24 Wochen bestätigte Verbesserung der Behinderung (24W-CDI)

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab für den Endpunkt *24W-CDI* einen statistisch signifikanten Vorteil von Ublituximab mit einer um das 1,88-Fache erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des Behinderungsgrads im Vergleich zu Teriflunomid (HR 1,88; 95%-KI [1,19; 2,97]; $p = 0,006$). Im Sinne der AMNutzenV stellt dies eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. einer für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung dar.

Insgesamt ergibt sich im Endpunkt *24W-CDI* ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT.

MSFC (Responderanalysen)

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab im Endpunkt *MSFC* einen signifikanten Vorteil von Ublituximab gegenüber Teriflunomid hinsichtlich der Verschlechterung im MSFC-z-Score. Das Risiko für eine Verschlechterung im MSFC-z-Score war demnach bei Patienten unter Ublituximab um 25 % niedriger als unter Teriflunomid (RR 0,75; 95%-KI [0,60; 0,93]; $p = 0,009$). Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Effekt zuungunsten von Ublituximab hinsichtlich der Verschlechterung im 9-HPT. Hierbei war das Risiko für eine Verschlechterung im 9-HPT unter Ublituximab um 59 % höher als unter Teriflunomid (RR 1,59; 95%-KI [1,19; 2,12]; $p = 0,002$). 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. Im Endpunkt *MSFC* ergibt sich im Sinne der AMNutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Abschwächung von schwerwiegenden Symptomen, was einem beträchtlichen Zusatznutzen entspricht. Da der in der Subskala 9-HPT beobachtete geringere Nutzen von Ublituximab auch in den MSFC-z einfließt und sich in diesem gesamthaft ein statistisch signifikanter Vorteil von Ublituximab gegenüber der zVT ergibt, wird insgesamt von einem Beleg für einen mindestens geringen Zusatznutzen im Endpunkt *MSFC* ausgegangen.

FIS (Responderanalysen)

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab im Endpunkt *FIS* einen statistisch signifikanten Vorteil von Ublituximab gegenüber Teriflunomid hinsichtlich der Verbesserung in der physischen Dimension der *FIS* sowie der Verbesserung im Gesamtscore. Demnach war der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung in der physischen Dimension erreicht hatten, unter Ublituximab um 26 % höher als unter Teriflunomid (RR 1,26; 95%-KI [1,04; 1,54]; $p = 0,023$). Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Gesamtscore war um 37 % höher (RR 1,37; 95%-KI [1,07; 1,74]; $p = 0,012$). Die Fatigue stellt insgesamt das häufigste benannte Symptom bei der Multiplen Sklerose dar und beeinflusst das Leben vieler Patienten dauerhaft. Im Sinne der AMNutzenV bedeutet dies eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung in Form einer Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung dar. Insgesamt ergibt sich im Endpunkt *FIS* ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT.

Weitere Endpunkte

In weiteren Endpunkten aus der Kategorie Morbidität (*24W-CDP*, *SDMT*) konnten für das Teilanwendungsgebiet A1 keine statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

- signifikant mehr Patienten eine Verbesserung in den Skalen PHCS, physische Gesundheit, Energie, physische Rolleneinschränkung, Schmerzen, gesundheitliche Belastung, emotionales Wohlbefinden und kognitive Funktion des *MSQoL-54*;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- signifikant weniger Patienten eine Verschlechterung in den Skalen PHCS, MHCS, physische Gesundheit, Gesundheitswahrnehmung, physische Rolleneinschränkung und soziale Funktion des *MSQoL-54*;
- signifikant mehr Patienten eine Verbesserung im PCS und MCS des *SF-36* sowie signifikant weniger Patienten eine Verschlechterung im PCS des *SF-36*.

Dies entspricht einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapie relevanten 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 1,51; 95%-KI [1,16; 1,97]; $p = 0,002$), die Gesamtrate der SUE (RR 1,48; 95%-KI [1,01; 2,18]; $p = 0,045$) und die Gesamtrate der Studienabbrüche aufgrund von UE (RR 5,78; 95%-KI [2,01; 16,61]; $p < 0,001$). Die Auswertung der UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse ergab nur für die Gesamtrate der schweren UE einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid (RR 1,49; 95%-KI [1,14; 1,94]; $p = 0,003$), nicht aber in der Gesamtrate der SUE, so dass für letztere in der Gesamtschau nicht von einem geringeren Nutzen ausgegangen wird. Hinsichtlich der Gesamtrate der schweren UE zeigt sich eine wesentliche Überschneidung mit den im unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse „Zytopenien“ enthaltenen Ereignissen (siehe unten). Zudem zeigte sich eine wesentliche Überschneidung hinsichtlich der in der Gesamtrate der schweren UE und der Gesamtrate der SUE enthaltenen Ereignisse. Dies ist bei der Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse entsprechend zu berücksichtigen.

Außerdem haben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid ergeben für folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Zytopenien gesamt (RR 1,58; 95%-KI [1,25; 2,01]; $p < 0,001$) und schwer (RR 5,10; 95%-KI [2,85; 9,14]; $p < 0,001$) sowie infusionsbedingte Reaktionen gesamt (RR 3,67; 95%-KI [2,91; 4,63]; $p < 0,001$) und nicht schwer (RR 3,67; 95%-KI [2,91; 4,63]; $p < 0,001$).

In der Gesamtschau waren die unter Ublituximab aufgetretenen Zytopenien bzw. Lymphopenien nicht schwer und gingen im Vergleich zu Teriflunomid nicht mit statistisch signifikant häufigeren 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 Studienmedikation aufgrund einer Zytopenie erfolgt. Es zeigte sich kein zeitlicher Zusammenhang zwischen reduzierten Lymphozyten-Werten und den beobachteten Infektionen. Zudem zeigten sich keine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Einschränkungen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, vielmehr jedoch gab es diesbezüglich statistisch signifikante Vorteile von Ublituximab gegenüber Teriflunomid.

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 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.

Im Zuge des Zulassungsprozesses hat auch die EMA das Sicherheitsprofil von Ublituximab als handhabbar bewertet.

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.

Fazit

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 krankheitsmodifizierende Therapien mit hoher Wirksamkeit und angemessenen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen.

Auf Basis der zuvor beschriebenen Ergebnisse der ULTIMATE-Studien zu den Endpunkten *Krankheitsschübe*, *24W-CDI* und *FIS* ergibt sich 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

rechtfertigen die Ergebnisse in der Kategorie **Sicherheit und Verträglichkeit** keine bedeutsame Herabstufung des Zusatznutzens.

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 therapierelevanten 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 entsprechendem, akzeptablem 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 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet.

In der Gesamtschau ergibt sich für Ublituximab ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT für alle Patienten im Teilanwendungsgebiet A1.

Teilanwendungsgebiet A2

Ein Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT ist für das Teilanwendungsgebiet A2 nicht belegt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation des vorliegenden Dokuments sind erwachsene Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (Abschnitt 5.1 der Fachinformation) Die Krankheitsaktivität ist im Kontext des Anwendungsgebiets definiert als mindestens zwei Schübe innerhalb der letzten zwei Jahre, ein Schub innerhalb des letzten Jahres oder Vorliegen eines Gadolinium(Gd)-aufnehmenden Herdes in T1-Wichtung im vergangenen Jahr (Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Gemäß Spruchpraxis des G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet werden hierbei zwei Populationen unterschieden:

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.

A2): Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Therapeutischer Bedarf

Eine effektive Behandlung im frühen Stadium der MS trägt dazu bei, die neurologischen Funktionen langfristig zu erhalten. Da die MS in ihren klinischen Erscheinungsformen jedoch sehr heterogen ist, gibt es unter den behandelten Patienten erhebliche Unterschiede hinsichtlich Ansprechen und Wirksamkeit. Trotz Verfügbarkeit von krankheitsmodifizierenden Therapien mit verschiedenen Wirkmechanismen, unterschiedlicher Wirksamkeit sowie Unterschieden im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheitsprofil und den Anforderungen an das Monitoring besteht nach wie vor Bedarf für krankheitsmodifizierende Therapien mit hoher Wirksamkeit und günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen.

Bedarfsdeckung durch Ublituximab

B-Zellen spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Multiplen Sklerose und sind daher ein relevantes therapeutisches Ziel. Anti-CD20-Antikörper sind besonders geeignet, um dieses Ziel zu adressieren. CD20 ist ein Zelloberflächenantigen, das auf Prä-B-Zellen, naiven B-Zellen und B-Gedächtniszellen, jedoch nicht auf lymphoiden Stammzellen und Plasmazellen exprimiert wird. Anti-CD20-Therapien sind demnach in der Lage, zirkulierende CD20+-B-Zellen schnell zu depletieren, haben aber nur begrenzte Auswirkungen auf sekundäre lymphatische Organe. B-Zell-Repletion und humorale Immunität bleiben weitgehend erhalten.

Ublituximab bindet an ein anderes Epitop auf dem CD20-Antigen als andere zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose zugelassene Anti-CD20-Antikörper, darunter Ocrelizumab und Ofatumumab. Nach der Bindung von Ublituximab an CD20 kommt es zur Lyse der CD20-exprimierenden B-Zellen, überwiegend durch antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität und in geringerem Maß durch komplementabhängige Zytotoxizität.

Ublituximab ist durch ein spezifisches Glykosylierungsmuster der Fc-Region charakterisiert. So ist Ublituximab nicht fucosyliert, das heißt funktionsbeeinträchtigende Fucosegruppen, wie sie normalerweise auf Antikörpern vorhanden sind, sind bei Ublituximab nicht präsent. Dadurch weist Ublituximab eine erhöhte Affinität für Effektorzellen auf, was zu einer effizienten Depletion von B-Zellen bei niedrigen Dosen führt.

Die Behandlung mit Ublituximab führt bereits ab dem ersten Tag nach Beginn zu einer raschen Depletion von B-Zellen. So wurde die Anzahl der CD19⁺-B-Zellen 24 Stunden nach der ersten Infusion in der Phase-II-Studie im Mittel um 97 % gegenüber dem Ausgangswert reduziert. Die Depletion hielt in den Phase-II- und Phase-III-Studien während der gesamten Dauer der Behandlung auf diesem Niveau an. Gemessen wurde die B-Zell-Zahl anhand von CD19, da die Erkennung von CD20 in Gegenwart von Ublituximab beeinträchtigt wird.

Zwischen den Ublituximab-Applikationen wiesen 5,5 % der Patienten in den Phase-III-Studien mindestens zu einem Zeitpunkt eine B-Zell-Repletion auf. Die mediane Zeit bis zur B-Zell-Repletion betrug in den Phase-III-Studien 70 Wochen.

Die Ublituximab-induzierte B-Zell-Depletion geht klinisch einher mit einer effizienten Senkung der Schubrate. In der Phase-II-Studie, die zu zwei Dritteln aus vorbehandelten Patienten bestand, konnte die Schubrate durch Ublituximab von 1,45 im Vorjahr auf eine jährliche Schubrate von 0,07 zu Woche 48 gesenkt werden. In den Phase-III-Studien ULTIMATE I und II lag die jährliche Schubrate über 96 Wochen auf ähnlich niedrigem Niveau (0,08 und 0,09). Ublituximab ist damit die erste und bislang einzige krankheitsmodifizierende Therapie, die die jährliche Schubrate in zwei Phase-III-Studien auf unter 0,10 senkt. Im Vergleich zu Teriflunomid konnte die jährliche Schubrate signifikant um 59 % bzw. 49 % zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Woche 96 reduziert werden (ULTIMATE I: Rate Ratio 0,41; 95%-KI [0,27; 0,62]; $p < 0,001$ bzw. ULTIMATE II: Rate Ratio 0,51; 95%-KI [0,33; 0,78]; $p = 0,002$). Die Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen sowie der neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen konnte durch Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid signifikant verringert werden. Der Anteil der Patienten, die einen NEDA-Status (kein Nachweis einer Krankheitsaktivität) erreichten, war unter Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid höher. Der Anteil der Patienten mit Behinderungsprogression war ähnlich niedrig wie unter Teriflunomid bei gleichzeitig höherem Anteil an Patienten mit einer bestätigten Verbesserung der Behinderung unter Ublituximab. Darüber hinaus zeigt Ublituximab ein der Substanzklasse entsprechendes Sicherheitsprofil, wobei es sich durch einen bisweilen geringeren Überwachungsbedarf ab der zweiten Verabreichung auszeichnet und nach der ersten Dosis als Infusion von einstündiger Dauer verabreicht werden kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A1	186.000 – 200.000
	Teilpopulation A2	21.000 – 23.000
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation A1	Teilpopulation A1	Beträchtlich	186.000 – 200.000
	Teilpopulation A2	Teilpopulation A2	Nicht belegt	21.000 – 23.000

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A1 ^b	25.608,67
A	Teilpopulation A2 ^b	25.608,67

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Teilpopulation A1 umfasst alle Patienten im Teilanwendungsgebiet A1, die Teilpopulation A2 umfasst alle Patienten im Teilanwendungsgebiet A2. Die Unterteilung des Anwendungsgebiets in A1 und A2 ist in Abschnitt 1.6 beschrieben.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation A1 ^b	Interferon beta-1a	Patienten mit RMS ohne hohe Krankheitsaktivität	22.283,43
A	Teilpopulation A1 ^b	Interferon beta-1b	Patienten mit RMS ohne hohe Krankheitsaktivität	18.483,33
A	Teilpopulation A1 ^b	Glatirameracetat	Patienten mit RMS ohne hohe Krankheitsaktivität	11.263,11
A	Teilpopulation A1 ^b	Dimethylfumarat	Patienten mit RMS ohne hohe Krankheitsaktivität	6.401,20
A	Teilpopulation A1 ^b	Teriflunomid	Patienten mit RMS ohne hohe Krankheitsaktivität	6.945,06
A	Teilpopulation A1 ^b	Ocrelizumab	Patienten mit RMS ohne hohe Krankheitsaktivität	25.506,54
A	Teilpopulation A2 ^b	Alemtuzumab	Patienten mit RMS mit hoher Krankheitsaktivität	1. Jahr. 58.665,45
				2. Jahr (ggf. 3. und 4. Jahr): 35.164,47
A	Teilpopulation A2 ^b	Fingolimod	Patienten mit RMS mit hoher Krankheitsaktivität	1.642,54
A	Teilpopulation A2 ^b	Natalizumab	Patienten mit RMS mit hoher Krankheitsaktivität	33.674,29

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Teilpopulation A1 umfasst alle Patienten im Teilanwendungsgebiet A1, die Teilpopulation A2 umfasst alle Patienten im Teilanwendungsgebiet A2. Die Unterteilung des Anwendungsgebiets in A1 und A2 ist in Abschnitt 1.6 beschrieben.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Ublituximab kann potenziell schwerwiegende, mitunter lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen verursachen. Die Behandlung muss bei aktiven Infektionen bis zu deren Abklingen verschoben werden. Alle empfohlenen Impfungen sollten mindestens vier Wochen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Lebendimpfstoffe oder attenuierte Lebendimpfstoffe) bzw. möglichst mindestens zwei Wochen (inaktivierte Impfstoffe) vor Beginn der Behandlung abgeschlossen sein.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Präklinische Daten lassen keine besonderen Gefahren für die Reproduktionsorgane erkennen.

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

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