

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ublituximab (Briumvi®)

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	8
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of Differentiation
EU	Europäische Union
Fc-Region	Fragment crystallizable region [<i>Fragmentkristallisierbare Region</i>]
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
KI	Konfidenzintervall
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online [<i>Datenbank</i>]
PZN	Pharmazentralnummer
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis [<i>Schubförmige Multiple Sklerose</i>]
SGB	Sozialgesetzbuch

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ublituximab
Handelsname:	Briumvi®
ATC-Code:	L04AG14

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
08819521	EU/1/23/1730/001	150 mg	Eine Durchstechflasche

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Ublituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der selektiv gegen CD20-exprimierende Zellen gerichtet ist [1]. CD20 ist ein Zelloberflächenantigen, das auf Prä-B-Zellen, naiven B-Zellen und B-Gedächtniszellen, jedoch nicht auf lymphoiden Stammzellen und Plasmazellen exprimiert wird [2, 3]. 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 [2, 3].

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 [4]. 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 [5].

Ublituximab ist durch ein spezifisches Glykosylierungsmuster der Fc-Region charakterisiert. So ist Ublituximab nicht fucosyliert, d. h. 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 [4–6].

Die Behandlung mit Ublituximab führt bereits ab dem ersten Tag nach Behandlungsbeginn 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 [4]. Die Depletion hielt in den Phase-II- und Phase-III-Studien während der gesamten Dauer der Behandlung auf diesem Niveau an [4, 7]. Gemessen wurde die B-Zellzahl anhand von CD19, da die Erkennung von CD20 in Gegenwart von Ublituximab beeinträchtigt wird [1].

Zwischen den Ublituximab-Applikationen wiesen 5,5 % der Patienten in den Phase-III-Studien mindestens zu einem Zeitpunkt eine B-Zell-Repletion auf [1]. Die mediane Zeit bis zur B-Zell-Repletion betrug in den Phase-III-Studien 70 Wochen [1].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 [4]. In den Phase-III-Studien ULTIMATE I und II konnte die jährliche Schubrate im Vergleich zu Teriflunomid signifikant um 59 % bzw. 49 % zu 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]; $p = 0,002$) [7].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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	nein	31.05.2023	A
a: Fortlaufende 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 [1] entnommen werden.			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation (Stand: Oktober 2023) entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

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

Die Angaben wurden der Fachinformation (Stand: Oktober 2023) entnommen [1].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die administrativen Angaben und die Informationen zum Zulassungsstatus wurden der Fachinformation zu Ublituximab (Briumvi®) entnommen. Angaben zum Wirkmechanismus stammen ebenfalls aus der Fachinformation sowie aus Literatur, die mittels unsystematischer Recherche in der Datenbank MEDLINE identifiziert wurde.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Briumvi®. Stand: Oktober 2023; 2023.
2. 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.
3. 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.
4. Fox E, Lovett-Racke AE, Gormley M, Liu Y, Petracca M, Cocozza 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.