

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ublituximab (Briumvi®)*

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

### **Modul 3 A**

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger  
Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert  
durch klinischen Befund oder Bildgebung*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 26.01.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	23
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	24
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	25
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	26
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	31
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	31
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	42
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	50
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	52
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	53
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	54
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	55
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	65
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	66
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	67
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	70
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	70
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	71
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	71
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	75

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Häufige MS-Symptome .....	13
Tabelle 3-2: McDonald-Kriterien zur Diagnose einer schubförmigen MS .....	14
Tabelle 3-3: Zur Behandlung der RMS oder RRMS zugelassene Therapieoptionen .....	17
Tabelle 3-4: MS-Prävalenz und -Inzidenz in Deutschland.....	22
Tabelle 3-5: Entwicklung der MS-Prävalenz in Deutschland in den Jahren 2023 bis 2028 ....	23
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	23
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	25
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	32
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	35
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	36
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	42
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	47
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	48
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) [16] .....	51
Tabelle 3-16: Dosis und Behandlungsschema .....	58
Tabelle 3-17: Nebenwirkungen.....	63
Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	67
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	72

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
CD	Cluster of Differentiation
CFP-10	10 kDa Culture Filtrate Antigen
DNA	Deoxyribonucleic Acid [ <i>Desoxyribonukleinsäure</i> ]
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
ESAT-6	Early Secreted Antigenic Target 6 kDa
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Date [ <i>EU-Stichtag</i> ]
Fc-Region	Fragmentkristallisierbare Region
G2-L2-W2	Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung, Wanderung ( <i>Variante 2 der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes</i> )
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HB	Hepatitis B
HBc	Hepatitis B-Core-Antigen
HBs	Hepatitis B-Surface
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBcAb	Hepatitis B Core Antibody [ <i>Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen</i> ]
HBsAg	HBV surface Antigen [ <i>HBV-Oberflächenantigen</i> ]
HLA-DR2	Humanes Leukozytenantigen DR2
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
IRR	Infusion-Related Reaction [ <i>Infusionsbedingte Reaktion</i> ]
IU	International Unit [ <i>Internationale Einheit</i> ]
JCV	John-Cunningham-Virus
k. A.	Keine Angabe
kDa	Kilodalton
KI	Konfidenzintervall
KIS	Klinisch Isoliertes Syndrom
LLN	Lower Limit of Normal [ <i>Untere Normgrenze</i> ]
MAH	Marketing Authorization Holder [ <i>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</i> ]
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities [ <i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i> ]
MHC	Major Histocompatibility Complex [ <i>Haupthistokompatibilitätskomplex</i> ]
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NARCOMS	North American Research Committee on Multiple Sclerosis
NEDA	No Evidence of Disease Activity [ <i>Kein Nachweis einer Krankheitsaktivität</i> ]
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PKV	Private Krankenversicherung
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis [ <i>Primär progrediente Multiple Sklerose</i> ]
PSUR	Periodic Safety Update Report [ <i>Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte</i> ]
Q	Quartal
RMP	Risikomanagement-Plan
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis [ <i>Schubförmige Multiple Sklerose</i> ]
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [ <i>Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</i> ]

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
S1P	Sphingosin-1-phosphat
s. c.	subcutaneous [ <i>subkutan</i> ]
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class [ <i>Systemorganklasse</i> ]
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis [ <i>Sekundär progrediente Multiple Sklerose</i> ]
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen
WHO	World Health Organization [ <i>Weltgesundheitsorganisation</i> ]
USA	United States of America [ <i>Vereinigte Staaten von Amerika</i> ]
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Ublituximab (Briumvi®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung [1].

Gemäß Festlegungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) aus den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung zuletzt veröffentlichten Verfahren der frühen Nutzenbewertung mit identischem Anwendungsgebiet [2, 3] ergibt sich folgende Aufteilung bzw. zVT:

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: Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung.

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

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema zVT hat nicht stattgefunden. Die zVT lässt sich hinreichend in Analogie zur bisherigen Spruchpraxis im Anwendungsgebiet herleiten (siehe unten).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Wortlaut für das Anwendungsgebiet von Ublituximab stimmt vollständig mit dem Zulassungstext von Ponesimod (bezogen auf die Behandlung der RMS) überein [2, 3]. 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.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die in diesem Abschnitt angegebenen Quellen wurden gezielt recherchiert.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. 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](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.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) 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](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.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Definition der Multiplen Sklerose**

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine entzündliche, demyelinisierende Autoimmunerkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS). Sie ist durch neurologische Symptome gekennzeichnet, die das motorische, sensorische, visuelle und vegetative System betreffen [1]. Die MS ist weltweit eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Sie ist eine der Hauptursachen für nicht-traumatische neurologische Behinderungen bei jungen Erwachsenen [2].

### **Ätiologie der Multiplen Sklerose**

Die Ätiologie der MS ist komplex, da sie sowohl Umwelteinflüsse als auch heterogene genetische Faktoren umfasst [3]. Unter den Umweltfaktoren gelten Vitamin-D-Mangel, Adipositas in jungen Jahren, eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und Zigarettenrauchen als die eindeutigsten Prädiktoren [4]. Zu den potenziell relevanten genetischen Faktoren zählen Varianten von HLA-DR2, ein MHC-Klasse-II-Komplex (Major Histocompatibility Complex) auf antigenpräsentierenden Zellen [3].

### **Pathophysiologie der Multiplen Sklerose**

Die Pathologie der MS ist durch konfluierende demyelinisierte Bereiche in der weißen und grauen Substanz des Gehirns und des Rückenmarks gekennzeichnet. Sie werden als Plaques oder Läsionen bezeichnet und weisen auf Schädigung von Myelinscheiden und Oligodendrozyten hin. Im Frühstadium der MS bleiben Axone und Neuronen größtenteils erhalten. Das Fortschreiten der Erkrankung führt aber allmählich zu axonalen Schäden, die mit dem Behinderungsgrad korrelieren. Außerdem entwickelt sich im Laufe der Erkrankung eine Hirnatrophie, die mit einer Vergrößerung der Ventrikel einhergeht [5].

Entzündliche Prozesse sind an allen Stadien der MS beteiligt, in akuten Phasen sind sie jedoch ausgeprägter als in chronischen Phasen. So sind frühe Läsionen Anzeichen für das Eindringen peripherer Immunzellen und eine Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke [5]. Sowohl T-Zellen als auch B-Zellen sind im weiteren Verlauf der Erkrankung am Entzündungsprozess und an der Krankheitsprogression beteiligt. Daneben tragen eine Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten, ein diffuser Myelinabbau und axonale Schädigung zu einer Atrophie der grauen und weißen Substanz bei [5].

B-Zellen sind durch verschiedene Mechanismen an der ZNS-Schädigung beteiligt, vor allem fördern sie die Aktivierung und Vermehrung von T-Zellen und setzen proinflammatorische Zytokine frei [6]. Dadurch verstärken B-Zellen die entzündliche Infiltration des ZNS, was mit fokalen Entzündungen, in der Kernspintomographie (Magnetresonanztomographie, MRT) erkennbaren Läsionen sowie Schüben einhergeht und so zum Fortschreiten der Erkrankung führt [6, 7]. Neben dieser peripher durch Infiltration von Immunzellen getriebenen Inflammation sind B-Zellen auch an einem zweiten Prozess beteiligt: der ZNS-intrinsischen Inflammation. Diese wird durch ZNS-ständige Immunzellen in Kombination mit im ZNS eingeschlossenen Leukozyten vorangetrieben [6].

## Krankheitsverlauf und klinisches Bild

### *Verlaufsformen*

Der klinische Verlauf und die Symptomatik der MS sind heterogen. Anhand der Krankheitspräsentation lassen sich jedoch mehrere Subtypen unterscheiden. Das klinisch Isolierte Syndrom (KIS) ist definiert als die erste klinische Präsentation der Erkrankung, die zwar Merkmale einer entzündlichen Demyelinisierung entsprechend einer MS aufweist, aber noch nicht die Kriterien einer zeitlichen Dissemination erfüllt [8]. Ist auch dieses Kriterium erfüllt, spricht man von einer schubförmig-remittierenden MS (Relapsing-Remitting MS, RRMS). Dies ist die häufigste Verlaufsform und betrifft ungefähr 85 % der MS-Patienten [5]. Klinisch stellt sich die RRMS durch wiederholte Entzündungsepisoden mit deutlicher Verschlechterung der Symptome dar, die als Schübe oder Exazerbationen bezeichnet werden. Dazwischen liegen Phasen teilweiser oder vollständiger Erholung, die als Remissionen bezeichnet werden [5]. Die Schübe gehen mit einer fokalen Entzündung des ZNS und Demyelinisierung einher, die im MRT typischerweise als Läsionen der weißen Substanz zu erkennen sind.

Bei etwa 80 % der RRMS-Patienten entwickelt sich ein bis zwei Jahrzehnte nach der Diagnose eine sekundär-progrediente MS (SPMS). Diese ist gekennzeichnet durch eine schubunabhängige kontinuierliche Behinderungsprogression mit oder ohne überlagerte Schübe [5]. Die fortschreitende neurologische Verschlechterung bei der SPMS ist weniger durch entzündliche Läsionen gekennzeichnet als vielmehr durch ein verringertes Hirnvolumen und eine zunehmende axonale Schädigung [5]. Bei etwa 10 % der MS-Patienten wird initial eine primär-progrediente MS (PPMS) diagnostiziert, bei der von Beginn an eine kontinuierliche Behinderungsprogression ohne klinische Schübe zu beobachten ist [5].

Im Kontext der klinischen Präsentation kann der Erkrankungsverlauf auch als schubförmig oder progredient kategorisiert werden. Die durch klinische Schübe oder bildgebende Verfahren festgestellte Krankheitsaktivität sowie die Behinderungsprogression können hierfür aussagekräftige Deskriptoren sein [8]. KIS, RRMS und SPMS mit überlagerten Schüben (aktive SPMS) werden in diesem Zusammenhang als schubförmige MS (Relapsing MS, RMS) zusammengefasst. Die Unterscheidung zwischen schubförmiger und progredienter Verlaufsform ist therapeutisch relevant, da die meisten Therapien nur für schubförmige Verläufe zugelassen sind (siehe Abschnitt 3.2.2). Ebenfalls von Relevanz für Therapieentscheidungen ist die Krankheitsaktivität, wobei diese meist durch das Vorhandensein von Schüben oder von kontrastmittelaufnehmenden Läsionen in der Bildgebung (Gadolinium [Gd]-anreichernde Läsionen) beschrieben wird.

### *Klinisches Bild*

Die MS ist durch ein breites Spektrum klinischer Manifestationen gekennzeichnet. Die Symptome können sich je nach Ort und Schweregrad der im ZNS auftretenden Läsionen unterscheiden [9]. Im Allgemeinen spiegeln die Bandbreite und der Schweregrad der Manifestationen das Ausmaß der Läsionen, ihre Lage, die Schwere der Gewebeschädigung und das Ausmaß der Akkumulation wider [3].

Zu den anfänglichen Symptomen der MS gehören: Schwäche oder verminderte Funktionsfähigkeit einer oder mehrerer Extremität(en), Empfindungsstörungen, monokularer Sehverlust (Sehnervenentzündung), Doppelbilder, Gangunsicherheit und Ataxie [3]. Bei Fortschreiten der Erkrankung können sich Blasenfunktionsstörungen, Fatigue und Hitzeempfindlichkeit entwickeln [3]. Weitere Symptome sind unter anderem das Lhermitte-Zeichen, faziale Lähmungen oder Schmerzen, Schwindel, kurze tonische Krämpfe und andere paroxysmale Symptome [3]. Auch kognitive Störungen sind häufig, vor allem in fortgeschrittenen Fällen. Hierzu zählen Gedächtnisverlust, Aufmerksamkeitsstörungen, Schwierigkeiten beim Lösen von Problemen, verlangsamte Informationsverarbeitung und Schwierigkeiten beim Wechsel zwischen verschiedenen kognitiven Aufgaben [3]. Die häufigsten klinischen Symptome bei der Erstkonsultation sind sensorischer (40 %), motorischer (39 %) und visueller (30 %) Natur. Außerdem liegt häufig bereits eine Fatigue (30 %) vor [10]. Sekundäre Symptome können als Komplikation der primären Symptome auftreten. Tertiäre Symptome sind solche, die durch die Auswirkungen der Krankheit auf das Leben der Patienten verursacht werden [11]. Tabelle 3-1 fasst häufige primäre, sekundäre und tertiäre Symptome zusammen.

Tabelle 3-1: Häufige MS-Symptome

Kategorie	Symptom
Primär	<p>Häufige Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfindungsstörungen (Taubheit, Kribbeln, Jucken, Brennen)</li> <li>• Gangstörungen (aufgrund von Fatigue, Schwäche, Spastik, Gleichgewichtsstörung und Zittern)</li> <li>• Sehstörungen (Doppelbilder, verschwommenes Sehen, Schmerzen beim Bewegen der Augen)</li> <li>• Störungen der Darmfunktion (Verstopfung) und der Blasenfunktion</li> <li>• Kognitive und emotionale Beeinträchtigung (Lernunfähigkeit, Depression)</li> <li>• Schwindelanfälle und Schwindelgefühle</li> <li>• Sexuelle Probleme</li> </ul> <p>Weniger häufige Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schluckbeschwerden</li> <li>• Sprachstörungen</li> <li>• Schwerhörigkeit</li> <li>• Krampfanfälle</li> <li>• Kopfschmerzen</li> </ul>
Sekundär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Harnwegsinfektionen</li> <li>• Inaktivität</li> <li>• Immobilität</li> </ul>
Tertiär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soziale Komplikationen</li> </ul>

Kategorie	Symptom
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berufliche Komplikationen</li> <li>• Psychologische Komplikationen</li> <li>• Depression</li> </ul>

## Diagnose

Die Heterogenität der Manifestationen und deren Veränderlichkeit über die Zeit erschweren die Diagnose [12]. Es gibt für die MS kein pathognomonisches klinisches Merkmal oder einen diagnostischen Labortest. Die Diagnose wird unter Einbeziehung von Befunden aus Klinik, Bildgebung und Labor gestellt [12]. Die MRT ist nach wie vor die sensitivste Methode zur Erkennung von MS-Läsionen [3]. Sie wird eingesetzt zur Diagnose, zur Beurteilung der Läsionslast und der Krankheitsaktivität, zur Messung der Hirnatrophie und zur Verlaufsbeobachtung [3]. Die Untersuchung des Liquors auf oligoklonale Banden ist ein unspezifisches, aber sensitives Hilfsmittel in der Diagnostik. Sie wird unter anderem empfohlen, wenn die klinischen Befunde und die Bildgebung nicht ausreichen, um eine MS-Diagnose zu stützen oder wenn klinische, bildgebende oder labortechnische Merkmale atypisch für MS sind.

Gemäß den McDonald-Kriterien in der Fassung von 2017 erfordert die Diagnose das Auftreten klinischer Symptome und den Nachweis einer zeitlichen und räumlichen Dissemination von Läsionen im ZNS [12]. Das bedeutet, dass mindestens zwei diskrete Episoden entzündlicher Krankheitsaktivität nachgewiesen werden müssen und der Krankheitsprozess mindestens zwei diskrete neuroanatomische Bereiche im ZNS betrifft [3]. Die Kriterien für die Diagnose einer schubförmigen MS sind in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: McDonald-Kriterien zur Diagnose einer schubförmigen MS

Anzahl Schübe und Läsionen	Zusätzliche Kriterien
<b>≥ 2 klinische Schübe</b> <u>und</u> Nachweis von <b>≥ 2 Läsionen</b>	Keine
<b>≥ 2 klinische Schübe</b> <u>und</u> Nachweis <b>einer Läsion</b> mit eindeutigen Hinweisen darauf, dass ein früherer Schub eine Läsion an anderer Stelle annehmen lässt.	Keine
<b>≥ 2 klinische Schübe</b> <u>und</u> Nachweis <b>einer Läsion</b>	Nachweis der räumlichen Dissemination durch einen weiteren klinischen Schub, der eine Läsion an anderer Stelle annehmen lässt, oder durch MRT-Befund.
<b>ein klinischer Schub</b> <u>und</u> Nachweis <b>≥ 2 Läsionen</b>	Nachweis der zeitlichen Dissemination durch einen weiteren klinischen Schub oder durch MRT-Befund oder durch liquor-spezifische oligoklonale Banden.

Anzahl Schübe und Läsionen	Zusätzliche Kriterien
<b>ein klinischer Schub <u>und</u> Nachweis einer Läsion</b>	<p>Nachweis der räumlichen Dissemination durch einen weiteren klinischen Schub, der eine Läsion an anderer Stelle annehmen lässt, oder durch MRT-Befund.</p> <p>Nachweis der zeitlichen Dissemination durch einen weiteren klinischen Schub oder durch MRT-Befund oder durch Nachweis von liquor-spezifischen oligoklonalen Banden.</p>
<p>MRT: Magnetresonanztomographie. Quelle: [12].</p>	

### Komorbiditäten, Krankheitslast und Prognose

Bei MS-Patienten sind Komorbiditäten häufiger als bei Menschen ohne MS. Zu den häufigen Komorbiditäten zählen Sepsis, ischämische Schlaganfälle, Selbstmordversuche, Colitis ulcerosa und Krebserkrankungen einschließlich lymphoproliferative Erkrankungen und Melanome [13]. Die Lebenserwartung von MS-Patienten ist schätzungsweise um sechs bis 14 Jahre verkürzt [14].

Die MS führt bei den meisten Patienten zu dauerhaften neurologischen Beeinträchtigungen und letztlich schweren Behinderungen. Die Mobilität der Patienten nimmt mit zunehmender Krankheitsdauer ab. Daten aus dem NARCOMS-Register (North American Research Committee on Multiple Sclerosis) zeigen, dass im ersten Krankheitsjahr 15 % der Patienten Bedarf an ambulanter Hilfe haben, nur 4 % benötigen bilaterale oder darüberhinausgehende Hilfsleistungen. Nach 45 Krankheitsjahren liegt der Anteil der Patienten, die auf ambulante Hilfe angewiesen sind, bei 76 %. Außerdem benötigen 52 % der Patienten bilaterale oder darüberhinausgehende Hilfsleistungen [15].

Mit ansteigender Krankheitsschwere wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität zunehmend beeinträchtigt [16]. Dies betrifft verschiedene Aspekte des täglichen Lebens, wie das allgemeine Wohlbefinden, soziale Funktionen und psychologische Funktionen [10]. Selbst in frühen Krankheitsstadien, wenn der Grad der physischen Behinderung noch gering ist, können sich kognitive Beeinträchtigung und Fatigue negativ auf die Lebensqualität auswirken [10]. Etwa 40 bis 65 % der MS-Patienten leiden unter kognitiven Behinderungen, die grundlegende und instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens, einschließlich soziale Interaktionen und Arbeitsalltag, ernsthaft beeinträchtigen können [17]. Mehrere Studien bei MS-Patienten haben gezeigt, dass Fatigue, kognitive Funktionen und motorische Funktionen das Arbeitsleben beeinflussen und dass die Arbeitslosigkeit bei MS-Patienten höher ist als in der Allgemeinbevölkerung [10, 16].

### Zielpopulation

Die Zielpopulation des vorliegenden Dokuments sind erwachsene Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (Abschnitt 5.1 der



Fachinformation) [18]. Die Krankheitsaktivität ist im Kontext des Anwendungsgebiets definiert als mindestens zwei Schübe innerhalb der letzten zwei Jahre, als ein Schub innerhalb des letzten Jahres oder als Vorliegen eines Gadolinium(Gd)-aufnehmenden Herdes in T1-Wichtung im vergangenen Jahr (Abschnitt 5.1 der Fachinformation) [18].

Gemäß Spruchpraxis des G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet werden hierbei zwei Populationen unterschieden (siehe Abschnitt 3.1) [19, 20]:

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.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### Therapieziele

Krankheitsmodifizierende Therapien beeinflussen den Verlauf der MS durch Immunsuppression oder -modulation. Insbesondere wirken sie antiinflammatorisch in der schubförmigen Phase der MS und verringern dadurch die Schubrate und die Läsionslast. In gewissem Maße stabilisieren, verzögern und verringern sie die Behinderung [9].

Bereits die Krankheitsaktivität in der frühen Erkrankungsphase trägt zur langfristigen Behinderungsprogression bei und auch subklinische Läsionen können zu dauerhaften klinischen Defiziten führen [10, 21]. Das Ziel der krankheitsmodifizierenden Therapie ist daher die Verringerung der frühen klinischen und subklinischen Krankheitsaktivität. Die frühe Initiierung und Optimierung der Behandlung kann dazu beitragen, axonale Schäden zu minimieren [22]. Das optimale Zeitfenster für die Behandlung liegt daher in der frühen schubförmigen Phase. Dabei besteht das Ziel darin, die Akkumulation des Läsionsvolumens zu verlangsamen, die Anzahl der Schübe zu verringern und der Behinderungsprogression vorzubeugen [23].

#### Verfügbare krankheitsmodifizierende Therapien

Die verordnungsfähigen krankheitsmodifizierenden Therapien können unter anderem unterschieden werden nach Wirksamkeitskategorie, Applikationsweg, Wirkmechanismus und

Anwendungsgebiet. Tabelle 3-3 gibt einen Überblick über die zur Behandlung der RMS oder RRMS zugelassenen Therapieoptionen.

Tabelle 3-3: Zur Behandlung der RMS oder RRMS zugelassene Therapieoptionen

Wirkstoff	Wirksamkeits-kategorie <sup>a</sup>	Applikations-weg	Wirkmechanismus	Relevantes Anwendungs-gebiet
Interferon beta-1a	1	Injektion (s. c. / i. m.)	Immunmodulation (Wirkmechanismus nicht vollständig geklärt)	RMS
Peginterferon beta-1a	1	Injektion (s. c. / i. m.)	Immunmodulation (Wirkmechanismus nicht vollständig geklärt)	RRMS
Interferon beta-1b	1	Injektion s. c.	Immunmodulation (Wirkmechanismus nicht vollständig geklärt)	RMS
Glatirameracetat	1	Injektion s. c.	Immunmodulation (Wirkmechanismus nicht vollständig geklärt)	RRMS
Dimethylfumarat	1	Oral	Immunmodulation (Wirkmechanismus nicht vollständig geklärt)	RRMS
Diroximelfumarat	1	Oral	Immunmodulation (Wirkmechanismus nicht vollständig geklärt)	RRMS
Teriflunomid	1	Oral	Reversible Blockade der Dihydroorotat-Dehydrogenase	RRMS
Fingolimod	2	Oral	S1P-Rezeptor-Modulator	Hochaktive RRMS
Ozanimod	2	Oral	S1P-Rezeptor-Modulator	Aktive RRMS
Ponesimod	2	Oral	S1P-Rezeptor-Modulator	Aktive RMS
Cladribin	2	Oral	Inhibition von DNA-Reparatur und -Synthese	Hochaktive RMS
Ocrelizumab	3	Infusion i. v.	Anti-CD20-Antikörper	Aktive RMS
Ofatumumab	3	Injektion s. c.	Anti-CD20-Antikörper	Aktive RMS
Alemtuzumab	3	Infusion i. v.	Anti-CD52-Antikörper	Hochaktive RRMS
Natalizumab	3	Infusion i. v.	Anti- $\alpha$ 4-Integrin-Antikörper	Hochaktive RRMS
Azathioprin <sup>b</sup>	k. A.	Oral	Antimetabolit	RMS
Mitoxantron <sup>c</sup>	k. A.	Infusion i. v.	u. a. Induktion von DNA-Strangbrüchen und Quervernetzungen	Hochaktive RMS

DNA: Deoxyribonucleic Acid [*Desoxyribonukleinsäure*]; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; RMS: Relapsing Multiple Sclerosis [*Schubförmige Multiple Sklerose*]; RRMS: Relapsing-Remitting

Wirkstoff	Wirksamkeits-kategorie <sup>a</sup>	Applikations-weg	Wirkmechanismus	Relevantes Anwendungs-gebiet
<p>Multiple Sclerosis [<i>Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</i>]; S1P: Sphingosin-1-Phosphat; s. c.: subcutaneous [<i>subkutan</i>].</p> <p>a: Wirksamkeitskategorie 1 – relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30 – 50 %; Wirksamkeitskategorie 2 – relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 50 – 60 %; Wirksamkeitskategorie 3 – Reduktion der Schubrate um &gt; 60 % im Vergleich zu Placebo oder &gt; 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1.</p> <p>b: Nur noch als Reservemittel eingesetzt.</p> <p>c: Nur für Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS, verbunden mit sich rasch entwickelnder Behinderung, für die keine alternativen Therapieoptionen bestehen.</p> <p>Quelle: [24].</p>				

Hochdosierte Beta-Interferone und Glatirameracetat waren in der Vergangenheit die bevorzugten Basistherapien. Mittlerweile gibt es einen größer werdenden Konsens über den Einsatz hochwirksamer krankheitsmodifizierender Therapien als Erstlinienoption für die Mehrheit der Patienten mit aktiver MS [9]. Es hat sich gezeigt, dass eine Erstbehandlung mit einer hochwirksamen krankheitsmodifizierenden Therapie einem Eskalationsansatz überlegen ist. Der Eskalationsansatz sieht zunächst eine Behandlung mit mäßiger oder moderater Wirksamkeit vor, ein Wechsel auf einen potenteren Wirkstoff erfolgt erst bei Krankheitsaktivität trotz Therapie [9]. Daten aus MS-Registern und Beobachtungsstudien zeigten, dass der frühzeitige Einsatz einer hochwirksamen Therapie, z. B. mit monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern, das Fortschreiten der Behinderung und die Schubrate verringern und damit die langfristigen Ergebnisse verbessern kann [25–27].

Nach Initiierung der krankheitsmodifizierenden Therapie sollte diese auf unbestimmte Zeit fortgesetzt werden, es sei denn, eine der folgenden Situationen spricht gegen eine Fortführung der Therapie: nicht tolerierbare Nebenwirkungen, unzureichende Adhärenz, Verfügbarkeit einer besser geeigneten Behandlungsoption, negative Nutzen-Risiko-Abwägung und unzureichendes Ansprechen in Form von Schüben oder Krankheitsaktivität in der Bildgebung [28]. Der Wechsel von einer krankheitsmodifizierenden Therapie auf eine andere sollte nur aus den genannten medizinischen Gründen erfolgen [29, 30]. Die frühzeitige Identifizierung von Patienten mit potenziell hochaktivem Krankheitsverlauf ermöglicht eine frühere Berücksichtigung hochwirksamer Therapiestrategien, da in dieser Phase mit Behandlungen das größte Potenzial besteht, langfristige Ergebnisse zu erzielen [22].

### Therapeutischer Bedarf

Eine effektive Behandlung im frühen Stadium der MS trägt dazu bei, die neurologischen Funktionen langfristig zu erhalten [31]. Da die MS in ihren klinischen Erscheinungsformen jedoch sehr heterogen ist, gibt es unter den behandelten Patienten erhebliche Unterschiede hinsichtlich Ansprechen und Wirksamkeit [10]. 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 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 [32, 33]. CD20 ist ein Zelloberflächenantigen, das auf Prä-B-Zellen, naiven B-Zellen und B-Gedächtniszellen, jedoch nicht auf lymphoiden Stammzellen und Plasmazellen exprimiert wird [32, 33]. Anti-CD20-Therapien sind demnach in der Lage, zirkulierende CD20<sup>+</sup>-B-Zellen schnell zu depletieren, haben aber nur begrenzte Auswirkungen auf sekundäre lymphatische Organe [32]. B-Zell-Repletion und humorale Immunität bleiben weitgehend erhalten [32].

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 [34]. 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 [35].

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 [34–36].

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<sup>+</sup>-B-Zellen 24 Stunden nach der ersten Infusion in der Phase-II-Studie im Mittel um 97 % gegenüber dem Ausgangswert reduziert [34]. Die Depletion hielt in den Phase-II- und Phase-III-Studien während der gesamten Dauer der Behandlung auf diesem Niveau an [34, 37]. Gemessen wurde die B-Zell-Zahl anhand von CD19, da die Erkennung von CD20 in Gegenwart von Ublituximab beeinträchtigt wird [18].

Zwischen den Ublituximab-Applikationen wiesen 5,5 % der Patienten in den Phase-III-Studien mindestens zu einem Zeitpunkt eine B-Zell-Repletion auf [18]. Die mediane Zeit bis zur B-Zell-Repletion betrug in den Phase-III-Studien 70 Wochen [18].

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 [34]. 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) [37]. 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 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];  $p = 0,002$ ) [37]. 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 [37]. 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.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

#### **Weltweite Inzidenz und Prävalenz sowie populationsbezogene Unterschiede**

Weltweit wird die Inzidenz der MS von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit 2,5 (Spanne 1,1 bis 4) je 100.000 Einwohner angegeben [38]. Die Erkrankung wird in der Regel im Alter von 20 bis 40 Jahren diagnostiziert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 30 Jahren [38]. Nur ungefähr 10 % der Patienten entwickeln bereits vor dem 18. Lebensjahr MS-Symptome [3]. Die Prävalenz der MS liegt laut WHO weltweit bei 30 (Spanne 5 bis 80) je 100.000 Einwohner [38]. Die tatsächliche Prävalenz dürfte jedoch noch höher liegen, da von einer beträchtlichen Dunkelziffer auszugehen ist [1].

Die Prävalenz weist eine Reihe populationsspezifischer Unterschiede auf. So sind Frauen etwa zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer [38, 39]. Eine Reihe epidemiologischer Studien deutet außerdem eine ungleiche geografische Verteilung der MS an. In den USA ist die höchste MS-Prävalenz im Nordosten und im Mittleren Westen zu finden [39]. In tropischen Breitengraden ist die Prävalenz gering und steigt mit zunehmendem Breitengrad sowohl in der nördlichen als auch in der südlichen Hemisphäre an [3]. Außerdem wurde eine kontinentabhängige Variabilität festgestellt, mit den höchsten Prävalenzen in Westeuropa und in Nordamerika [40]. Eine neuere Studie deutet allerdings darauf hin, dass die beobachteten

regionalen Unterschiede in der MS-Prävalenz eher auf soziodemografische Faktoren zurückzuführen sind, insbesondere auf den Zugang zu medizinischer Versorgung [41]. Die MS-Prävalenz dürfte in Regionen mit eingeschränktem Zugang zu Fachärzten und diagnostischen Möglichkeiten stark unterschätzt sein [41]. Die Prävalenz der MS scheint sich weiterhin nach Abstammung und Ethnie zu unterscheiden. Dies zeigt eine retrospektive Beobachtungsstudie, die von 2010 bis 2016 in Nordkalifornien durchgeführt wurde [42]. In diesem Zeitraum lag die standardisierte MS-Prävalenz bei 288,0 Fällen je 100.000 Einwohner. Die altersbereinigte MS-Prävalenz in den verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen lag bei Werten von 63,9 bis 521,3 je 100.000 Einwohner [42]. Auch hier ist aber anzunehmen, dass soziodemografische Faktoren eine Rolle spielen.

### **Prävalenz und Inzidenz in Deutschland**

Die WHO zählt Deutschland zu den Ländern mit der höchsten MS-Prävalenz und gibt diese mit 149 je 100.000 Einwohner an [38]. Einem Bericht des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) zufolge lag die Prävalenz in Deutschland 2015 deutlich höher, nämlich bei 318 je 100.000 Einwohner. Die Gesamtzahl der MS-Erkrankten in der GKV-Population wurde mit 223.748 angegeben [43]. Frauen waren etwa 2,5-mal häufiger betroffen als Männer. Die höchste Prävalenz war dabei im Alterssegment von 45 bis 54 Jahre zu verzeichnen. Im zuletzt veröffentlichten Verfahren im Anwendungsgebiet (zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers) 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 [44]. Die kumulative Inzidenz betrug im Jahr 2015 laut Analyse des Zi 18,2 je 100.000 GKV-Versicherte [43].

Tabelle 3-4: MS-Prävalenz und -Inzidenz in Deutschland

Quelle	Wert	Populationsbezug	Bezugsjahr
<b>Prävalenz</b>			
WHO [38]	149 je 100.000 Einwohner	Gesamtbevölkerung	k. A.
Zi [43]	318 je 100.000 Einwohner	Gesamtbevölkerung	2015
Zi [43]	438 je 100.000 Einwohner	Frauen	2015
Zi [43]	810 je 100.000 Einwohner	Frauen in der Altersgruppe 45 – 54 Jahre (Prävalenzgipfel)	2015
Zi [43]	185 je 100.000 Einwohner	Männer	2015
Zi [43]	330 je 100.000 Einwohner	Männer in der Altersgruppe 45 – 54 Jahre (Prävalenzgipfel)	2015
Morbi-RSA <sup>a</sup> [44]	334 je 100.000 Einwohner	Gesamtbevölkerung	2019
<b>Kumulierte Inzidenz</b>			
Zi [43]	18,2 je 100.000 Einwohner	Gesamtbevölkerung	2015
Zi [43]	24,1 je 100.000 Einwohner	Frauen	2015
Zi [43]	45,1 (Ost) je 100.000 Einwohner 51,9 (West) je 100.000 Einwohner	Frauen in der Altersgruppe 25 – 29 Jahre (Inzidenzgipfel)	2015
Zi [43]	11,7 je 100.000 Einwohner	Männer	2015
Zi [43]	19,3 (Ost) je 100.000 Einwohner 22,4 (West) je 100.000 Einwohner	Männer in der Altersgruppe 35 – 39 Jahre (Inzidenzgipfel)	2015
Morbi-RSA: morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich; MS: Multiple Sklerose; WHO: Weltgesundheitsorganisation; zi: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. a: Gemäß zuletzt veröffentlichtem Verfahren im Anwendungsgebiet [44].			

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Das Zi stellte im Verlauf der Berichtsjahre 2009 bis 2015 eine stetige Zunahme der Prävalenz um insgesamt rund 30 % fest und bezifferte die mittlere jährliche Zunahme auf etwa 8.600 Fälle [43]. Die im zuletzt veröffentlichten Verfahren im Anwendungsgebiet (zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers) auf Basis des Morbi-RSA errechnete Prävalenzrate zeigt eine weitere Steigerung bis zum Jahr 2019 [44]. Unklar ist, ob es sich um einen tatsächlichen Anstieg der Erkrankungshäufigkeit handelt oder vielmehr eine verbesserte Diagnostik ursächlich ist [45].

In Anlehnung an bisherige Verfahren im Anwendungsgebiet wird von einer gleichbleibenden MS-Prävalenz ausgegangen [44, 46, 47]. Die Anzahl der MS-Patienten in Deutschland wird auf Basis der Angaben im zuletzt veröffentlichten Verfahren im Anwendungsgebiet (MS-Prävalenz von 334 je 100.000 Einwohner) und auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung des

statistischen Bundesamts für das Jahr 2023 sowie für die kommenden fünf Jahre hochgerechnet (Tabelle 3-5) [44, 48].

Tabelle 3-5: Entwicklung der MS-Prävalenz in Deutschland in den Jahren 2023 bis 2028

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Bevölkerung <sup>a</sup>	84.475.500	84.620.800	84.756.900	84.877.900	84.977.400	85.055.900
MS-Prävalenz je 100.000 Einwohner <sup>b</sup>	334	334	334	334	334	334
Anzahl MS-Patienten <sup>c</sup>	282.148	282.633	283.088	283.492	283.825	284.087
MS: Multiple Sklerose. a: Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2) [48]. b: Gemäß zuletzt veröffentlichtem Verfahren im Anwendungsgebiet [44]. c: Eigene Berechnung.						

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ublituximab	A1: 213.000 – 229.000 A2: 24.000 – 26.000	A1: 186.000 – 200.000 A2: 21.000 – 23.000
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie



*Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

**A1: Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist**

Im Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Ponesimod wird die Anzahl der Erwachsenen mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelten Erwachsenen, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, mit 186.000 bis 200.000 angegeben [49]. Da die Teilpopulation A1 im Anwendungsgebiet von Ublituximab identisch definiert ist, wird hierfür ebenfalls eine Patientenzahl in Höhe von 186.000 bis 200.000 (GKV-Versicherte) angenommen.

**A2: Erwachsene mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie**

Im Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Ponesimod wird die Anzahl der Erwachsenen mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie mit 21.000 bis 23.000 angegeben [49]. Da die Teilpopulation A2 im Anwendungsgebiet von Ublituximab identisch definiert ist, wird hier ebenfalls eine Patientenzahl in Höhe von 21.000 bis 23.000 (GKV-Versicherte) angenommen.

Die Gesamtzahl der Patienten einschließlich PKV-Versicherte ergibt sich jeweils aus der Anzahl der Patienten in der GKV unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,4 % (73,6 Millionen GKV-Versicherte bei einer Bevölkerungszahl von 84,2 Millionen im Jahr 2022) [48, 50].

**3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ublituximab	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	186.000 – 200.000
Ublituximab	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	Zusatznutzen nicht belegt	21.000 – 23.000

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.  
a: 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 3.1.1 beschrieben.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV wurde in Abschnitt 3.2.4 beschrieben. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT liegt für das Teilanwendungsgebiet A1 vor (Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen). Für das Teilanwendungsgebiet A2 konnte ein Zusatznutzen nicht belegt werden (Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum*

*der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Informationen, die für den Abschnitt 3.2 herangezogen wurden, stammen aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels, aus öffentlichen Berichten und Datenbanken sowie aus Fachpublikationen. Die Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgten gezielt und nichtsystematisch.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Nicholas JA, Electricwala B, Lee LK, Johnson KM. Burden of relapsing-remitting multiple sclerosis on workers in the US: a cross-sectional analysis of survey data. *BMC Neurology* 2019; 19(1):258. doi: 10.1186/s12883-019-1495-z.
2. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83(11):1022. doi: 10.1212/WNL.0000000000000768.
3. Hunter SF. Overview and diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 2016; 22(6 Suppl):s141-50.
4. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention—An Update. *Semin Neurol* 2016; 36(02):103–14. doi: 10.1055/s-0036-1579693.
5. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology* 2015; 15(9):545–58. doi: 10.1038/nri3871.
6. Häusser-Kinzel S, Weber MS. The Role of B Cells and Antibodies in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders. *Front Immunol* 2019; 10:201. doi: 10.3389/fimmu.2019.00201.

7. Margoni M, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. *Journal of Neurology* 2022; 269(3):1316–34. doi: 10.1007/s00415-021-10744-x.
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3):278–86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
9. Hauser SL, Cree BA. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American Journal of Medicine* 2020; 133(12):1380-1390.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049.
10. 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.
11. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J* 2017; 19(1):1–10. doi: 10.22074/cellj.2016.4867.
12. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018; 17(2):162–73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
13. Capkun G, Dahlke F, Lahoz R, Nordstrom B, Tilson HH, Cutter G et al. Mortality and comorbidities in patients with multiple sclerosis compared with a population without multiple sclerosis: An observational study using the US Department of Defense administrative claims database. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2015; 4(6):546–54. doi: 10.1016/j.msard.2015.08.005.
14. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique* 2016; 172(1):3–13. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006.
15. Kister I, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Bacon TE, Herbert J. Disability in multiple sclerosis. *Neurology* 2013; 80(11):1018. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182872855.
16. Jones E, Pike J, Marshall T, Ye X. Quantifying the relationship between increased disability and health care resource utilization, quality of life, work productivity, health care costs in patients with multiple sclerosis in the US. *BMC Health Services Research* 2016; 16(1):294. doi: 10.1186/s12913-016-1532-1.
17. Korakas N, Tsolaki M. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Review of Neuropsychological Assessments. *Cognitive and Behavioral Neurology* 2016; 29(2):55–67. doi: 10.1097/WNN.0000000000000097.
18. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Briumvi®. Stand: Oktober 2023; 2023.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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/40-268-8510/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Ponesimod\\_D-766\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8510/2022-05-19_AM-RL-XII_Ponesimod_D-766_TrG.pdf), aufgerufen am 05.08.2023.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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/40-268-8079/2021-12-02\\_AM-RL-XII\\_Ponesimod-Pat-b\\_D-702\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8079/2021-12-02_AM-RL-XII_Ponesimod-Pat-b_D-702_TrG.pdf), aufgerufen am 30.08.2023.
  21. Krieger SC, Sumowski J. New Insights into Multiple Sclerosis Clinical Course from the Topographical Model and Functional Reserve. *Neurologic Clinics* 2018; 36(1):13–25. doi: 10.1016/j.ncl.2017.08.003.
  22. Gold R, Wolinsky JS, Amato MP, Comi G. Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2010; 3(6):351–67. doi: 10.1177/1756285610385608.
  23. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2020; 47(4):437–55. doi: 10.1017/cjn.2020.66.
  24. Hemmer B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-opticaSpektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. Entwicklungsstufe: S2k. 1. Aktualisierung als Living Guideline 2023. Version 6.1; 2023. Verfügbar unter: [https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030050\\_Living\\_Guideline\\_MS\\_2023\\_V6.1\\_1683804260184.pdf](https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030050_Living_Guideline_MS_2023_V6.1_1683804260184.pdf), aufgerufen am 29.11.2023.
  25. Spelman T, Magyari M, Piehl F, Svenningsson A, Rasmussen PV, Kant M et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurology* 2021; 78(10):1197–204. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2738.
  26. Piehl F. Current and emerging disease-modulatory therapies and treatment targets for multiple sclerosis. *J Intern Med* 2021; 289(6):771–91. doi: 10.1111/joim.13215.
  27. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, Barzinji I, Danny B, Christensen JR et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Neurology* 2020; 95(8):e1041-e1051. doi: 10.1212/WNL.0000000000010135.
  28. Bowen J, Mehta R, Pelletier C, Tian M, Noxon V, Johnson BH et al. Treatment Patterns Among Patients with Multiple Sclerosis Initiating Second-Line Disease-Modifying Therapy. *Advances in Therapy* 2020; 37(7):3163–77. doi: 10.1007/s12325-020-01367-1.

29. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *Journal of Neurology* 2017; 264(12):2351–74. doi: 10.1007/s00415-017-8594-9.
30. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases* 2015; 3(7):545–55. doi: 10.12998/wjcc.v3.i7.545.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Sun Y, Izadi S, Callahan M, Deperalta G, Weckslers AT. Antibody-receptor interactions mediate antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Biol Chem* 2021; 297(1):100826. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100826.
36. 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.
37. 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.
38. World Health Organization, Multiple Sclerosis International Federation. Atlas : multiple sclerosis resources in the world 2008; 2008. Verfügbar unter: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43968/9789241563758\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43968/9789241563758_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y), aufgerufen am 29.11.2023.
39. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson Lorene M., Langer-Gould A, Marrie RA et al. The prevalence of MS in the United States. A population-based estimate using health claims data 2019; 92(10):e1029–e1040. doi: 10.1212/WNL.0000000000007035.
40. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology* 2010; 9(5):520–32. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8.

41. Hwang S, Garcia-Dominguez MA, Fitzgerald KC, Saylor DR. Association of Multiple Sclerosis Prevalence With Sociodemographic, Health Systems, and Lifestyle Factors on a National and Regional Level. *Neurology* 2022. doi: 10.1212/WNL.0000000000200962.
42. Romanelli RJ, Huang Q, Lacy J, Hashemi L, Wong A, Smith A. Multiple sclerosis in a multi-ethnic population from Northern California: a retrospective analysis, 2010-2016. *BMC Neurology* 2020; 20(1):163. doi: 10.1186/s12883-020-01749-6.
43. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09. Berlin 2017. DOI: 10.20364/VA-17.09.
44. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5263/2021_06_14_Modul_3A_Ponesimod.pdf), aufgerufen am 05.08.2023.
45. Kip M, Schönfelder T, Bleß HH. Weißbuch Multiple Sklerose: Versorgungssituation in Deutschland. Berlin Heidelberg: Springer 2016.
46. Celgene GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ozanimod (Zeposia) - Modul 3A; 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3831/2020-07-10\\_Modul3A\\_Ozanimod.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3831/2020-07-10_Modul3A_Ozanimod.pdf), aufgerufen am 05.08.2023.
47. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ocrelizumab (Ocrevus)- Modul 3A; 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2272/2018-01-10\\_Modul3A\\_Ocrelizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2272/2018-01-10_Modul3A_Ocrelizumab.pdf), aufgerufen am 05.08.2023.
48. 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.
49. 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](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.
50. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; 2023. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2023Bund\\_August\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf), aufgerufen am 12.09.2023.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*



Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>b</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ublituximab	Teilpopulation A1 und Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	kontinuierlich, 1 × alle 24 Wochen	2,17	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten mit RMS ohne hohe Krankheitsaktivität</b>				
Interferon beta-1a	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	kontinuierlich, 1 × wöchentlich	52,00	1
Interferon beta-1b	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	kontinuierlich, alle 2 Tage	182,50	1
Glatirameracetat	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	kontinuierlich, 3 × wöchentlich	156,00	1
Dimethylfumarat	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	kontinuierlich, 2 × täglich	365,00	1
Teriflunomid	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	kontinuierlich, 1 × täglich	365,00	1
Ocrelizumab	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	kontinuierlich, 1 × alle 6 Monate	2,00	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten mit RMS mit hoher Krankheitsaktivität</b>				
Alemtuzumab	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	1. Jahr: 5 aufeinanderfolgende Tage	1,00	5
		2. Jahr (ggf. 3. und 4. Jahr): 3 aufeinanderfolgende Tage	1,00	3
Fingolimod	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	kontinuierlich, 1 × täglich	365,00	1
Natalizumab	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	kontinuierlich, 1 × alle 4 Wochen	13,00	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: 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 3.1.1 beschrieben.</p> <p>b: Für die Berechnung der Anwendungshäufigkeiten pro Jahr gilt Folgendes: Ein Jahr entspricht 365 Tagen, 52 Wochen bzw. 12 Monaten. Die Anzahl der Behandlungen wird gerundet angegeben, die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte mit ungerundeten Werten.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Gemäß Spruchpraxis des G-BA im Anwendungsgebiet werden für die Kostendarstellung nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Bei unbegrenzter Therapiedauer bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt [1, 2]. Es wird eine Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr angesetzt, da es sich bei der vorliegenden Erkrankung um eine chronische Erkrankung handelt (siehe Abschnitt 3.2.1). Für die Berechnung der Anzahl der Behandlungen pro Jahr gilt Folgendes: Ein Jahr entspricht 365 Tagen, 52 Wochen bzw. 12 Monaten. Die Anzahl der Behandlungen wird gerundet angegeben, die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt mit ungerundeten Werten.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die Angaben in Tabelle 3-8 für das zu bewertende Arzneimittel Ublituximab basieren auf der Fachinformation [3]. Ublituximab wird kontinuierlich und zeitlich unbegrenzt einmal alle 24 Wochen in einer Dosierung von 450 mg als intravenöse Infusion verabreicht [3]. Pro Patient ergeben sich daraus 2,17 Behandlungen pro Jahr mit einer Dauer von jeweils einem Tag. Die gemäß Fachinformation initial vorgesehene zusätzliche Applikation von Ublituximab in einer Dosierung von 150 mg wird nicht berücksichtigt (siehe oben).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Angaben in Tabelle 3-8 für die zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen [4–12] und den Angaben in den Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung von Ponesimod [1, 2].

#### ***Interferon beta-1a***

Alle Angaben basieren in Analogie zum Ponesimod-Beschluss auf der Behandlung mit Interferon beta-1a i. m. [1]. Hingegen werden Peginterferon beta-1a s. c. sowie Interferon beta-1a s. c. nicht berücksichtigt. Interferon beta-1a i. m. wird kontinuierlich und zeitlich unbegrenzt einmal wöchentlich in einer Dosierung von 30 µg als intramuskuläre Injektion verabreicht [4]. Pro Patient ergeben sich daraus 52 Behandlungen pro Jahr mit einer Dauer von jeweils einem Tag. Die gemäß Fachinformation vorgesehene Auftitration wird nicht berücksichtigt (siehe oben).

#### ***Interferon beta-1b***

Interferon beta-1b s. c. wird kontinuierlich und zeitlich unbegrenzt alle zwei Tage in einer Dosierung von 250 µg als subkutane Injektion verabreicht [5]. Pro Patient ergeben sich daraus 182,5 Behandlungen pro Jahr mit einer Dauer von jeweils einem Tag. Die gemäß Fachinformation vorgesehene Auftitration wird nicht berücksichtigt (siehe oben).

#### ***Glatirameracetat***

In Analogie zum Ponesimod-Beschluss beziehen sich die Angaben auf die Behandlung mit Glatirameracetat in einer Dosierung von 40 mg [1]. Die Behandlung mit Glatirameracetat in einer Dosierung von 20 mg wird nicht berücksichtigt. Glatirameracetat in einer Dosierung von 40 mg wird kontinuierlich und zeitlich unbegrenzt dreimal wöchentlich als subkutane Injektion

verabreicht [6]. Pro Patient ergeben sich daraus 156 Behandlungen pro Jahr mit einer Dauer von jeweils einem Tag.

### ***Dimethylfumarat***

Dimethylfumarat wird kontinuierlich und zeitlich unbegrenzt zweimal täglich in einer Dosierung von 240 mg oral verabreicht [7]. Pro Patient ergeben sich daraus 365 Behandlungen pro Jahr mit einer Dauer von jeweils einem Tag und einer täglichen Gesamtdosis von 480 mg Dimethylfumarat. Die gemäß Fachinformation vorgesehene Auftitration wird nicht berücksichtigt (siehe oben).

### ***Teriflunomid***

Teriflunomid wird kontinuierlich und zeitlich unbegrenzt einmal täglich in einer Dosierung von 14 mg oral verabreicht [8]. Pro Patient ergeben sich daraus 365 Behandlungen pro Jahr mit einer Dauer von jeweils einem Tag. Die gemäß Fachinformation vorgesehene Auftitration wird nicht berücksichtigt (siehe oben).

### ***Ocrelizumab***

Ocrelizumab wird kontinuierlich und zeitlich unbegrenzt einmal alle sechs Monate in einer Dosierung von 600 mg als intravenöse Infusion verabreicht [9]. Pro Patient ergeben sich daraus zwei Behandlungen pro Jahr mit einer Dauer von jeweils einem Tag. Die gemäß Fachinformation initial vorgesehene Aufteilung der ersten Dosis auf zwei Applikationen wird nicht berücksichtigt (siehe oben).

### ***Alemtuzumab***

Alemtuzumab wird zyklisch in zwei Behandlungsphasen angewendet [10]. In der ersten Behandlungsphase wird Alemtuzumab an fünf aufeinanderfolgenden Tagen jeweils in einer Dosierung von 12 mg als intravenöse Infusion verabreicht. Die zweite Behandlungsphase beginnt zwölf Monate nach der ersten und umfasst die Behandlung mit einer Dosierung von jeweils 12 mg als intravenöse Infusion an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Pro Patient ergeben sich daraus im Regelfall ein Behandlungszyklus mit einer Dauer von fünf Tagen im ersten Jahr und ein Behandlungszyklus mit einer Dauer von drei Tagen im zweiten Jahr. Gemäß Fachinformation [10] können zwei zusätzliche Behandlungsphasen (3. und 4. Jahr) nach Bedarf in Betracht gezogen werden.

### ***Fingolimod***

Fingolimod wird kontinuierlich und zeitlich unbegrenzt einmal täglich in einer Dosierung von 0,5 mg oral verabreicht [11]. Pro Patient ergeben sich daraus 365 Behandlungen pro Jahr mit einer Dauer von jeweils einem Tag.

### ***Natalizumab***

Natalizumab wird kontinuierlich und zeitlich unbegrenzt einmal alle vier Wochen in einer Dosierung von 300 mg als intravenöse Infusion oder subkutane Injektion verabreicht [12, 13]. Pro Patient ergeben sich daraus 13 Behandlungen pro Jahr mit einer Dauer von jeweils einem Tag.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Ublituximab	Teilpopulation A1 <sup>a</sup> und Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	kontinuierlich, 1 × alle 24 Wochen	2,17
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten mit RMS ohne hohe Krankheitsaktivität</b>			
Interferon beta-1a	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	kontinuierlich, 1 × wöchentlich	52,00
Interferon beta-1b	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	kontinuierlich, alle 2 Tage	182,50
Glatirameracetat	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	kontinuierlich, 3 × wöchentlich	156,00
Dimethylfumarat	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	kontinuierlich, 2 × täglich	365,00
Teriflunomid	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	kontinuierlich, 1 × täglich	365,00
Ocrelizumab	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	kontinuierlich, 1 × alle 6 Monate	2,00
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten mit RMS mit hoher Krankheitsaktivität</b>			
Alemtuzumab	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	1. Jahr: 5 aufeinanderfolgende Tage	5,00
		2. Jahr: (ggf. 3. und 4. Jahr) 3 aufeinanderfolgende Tage	3,00
Fingolimod	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	kontinuierlich, 1 × täglich	365,00
Natalizumab	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	kontinuierlich, 1 × alle 4 Wochen	13,00
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>b</sup>
a: 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 3.1.1 beschrieben.			
b: Die Anzahl der Behandlungstage wird gerundet angegeben, die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte mit ungerundeten Werten.			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ublituximab	Teilpopulation A1 <sup>a</sup> und Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	2,17	450 mg	975 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten mit RMS ohne hohe Krankheitsaktivität</b>				
Interferon beta-1a	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	52,00	0,03 mg	1,560 mg
Interferon beta-1b	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	182,50	0,25 mg	45,625 mg
Glatirameracetat	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	156,00	40 mg	6.240 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dimethylfumarat	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	365,00	240 mg	175.200 mg
Teriflunomid	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	365,00	14 mg	5.110 mg
Ocrelizumab	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	2,00	600 mg	1.200 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten mit RMS mit hoher Krankheitsaktivität</b>				
Alemtuzumab	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	1. Jahr: 5,00	12 mg	60 mg
		2. Jahr (ggf. 3. und 4. Jahr): 3,00	12 mg	36 mg
Fingolimod	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	365,00	0,5 mg	182,50 mg
Natalizumab	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	13,00	300 mg	3.900 mg
<p>a: 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 3.1.1 beschrieben.</p> <p>b: Die Anzahl der Behandlungstage wird gerundet angegeben, die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte mit ungerundeten Werten.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Gemäß Spruchpraxis des G-BA im Anwendungsgebiet werden für die Kostendarstellung nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Bei unbegrenzter Therapiedauer bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt [1, 2]. Es wird eine Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr angesetzt, da es sich bei der vorliegenden Erkrankung um eine chronische Erkrankung handelt (siehe Abschnitt 3.2.1).

**Zu bewertendes Arzneimittel**

Die Angaben in Tabelle 3-10 für das zu bewertende Arzneimittel Ublituximab basieren auf der Fachinformation [3]. Die empfohlene Dosierung von Ublituximab beträgt 450 mg einmal alle 24 Wochen [3]. Pro Patient ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 975 mg. Die gemäß Fachinformation initial vorgesehene zusätzliche Applikation von Ublituximab in einer Dosierung von 150 mg wird nicht berücksichtigt (siehe oben).

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Angaben in Tabelle 3-10 für die zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen [4–12] und den Angaben in den Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung von Ponesimod [1, 2].

***Interferon beta-1a***

Alle Angaben basieren in Analogie zum Ponesimod-Beschluss auf der Behandlung mit Interferon beta-1a i. m. [1]. Hingegen werden Peginterferon beta-1a s. c. sowie Interferon beta-1a s. c. nicht berücksichtigt. Die empfohlene Dosierung von Interferon beta-1a i. m. beträgt 30 µg einmal wöchentlich [4]. Pro Patient ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 1,560 mg. Die gemäß Fachinformation vorgesehene Auftitration wird nicht berücksichtigt (siehe oben).

***Interferon beta-1b***

Die empfohlene Dosierung von Interferon beta-1b s. c. beträgt 250 µg alle zwei Tage [5]. Pro Patient ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 45,625 mg. Die gemäß Fachinformation vorgesehene Auftitration wird nicht berücksichtigt (siehe oben).

***Glatirameracetat***

In Analogie zum Ponesimod-Beschluss beziehen sich die Angaben auf die Behandlung mit Glatirameracetat in einer Dosierung von 40 mg [1]. Die Behandlung mit Glatirameracetat in einer Dosierung von 20 mg wird nicht berücksichtigt. Für Glatirameracetat in einer Dosierung von 40 mg wird eine dreimal wöchentliche Anwendung empfohlen [6]. Pro Patient ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 6.240 mg.

***Dimethylfumarat***

Die empfohlene Dosierung von Dimethylfumarat beträgt 240 mg zweimal täglich [7]. Pro Patient ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 175.200 mg. Die gemäß Fachinformation vorgesehene Auftitration wird nicht berücksichtigt (siehe oben).

***Teriflunomid***

Die empfohlene Dosierung von Teriflunomid beträgt 14 mg einmal täglich [8]. Pro Patient ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 5.110 mg. Die gemäß Fachinformation vorgesehene Auftitration wird nicht berücksichtigt (siehe oben).

***Ocrelizumab***

Die empfohlene Dosierung von Ocrelizumab beträgt 600 mg einmal alle sechs Monate [9]. Pro Patient ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 1.200 mg.

***Alemtuzumab***

Die empfohlene Dosierung von Alemtuzumab beträgt 12 mg täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen in der ersten Behandlungsphase (Jahr 1) und 12 mg täglich an drei aufeinanderfolgenden Tagen in der zweiten Behandlungsphase (Jahr 2) [10]. Pro Patient ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 60 mg im ersten Jahr und 36 mg im zweiten Jahr (ggf. 3. und 4. Jahr).

***Fingolimod***

Die empfohlene Dosierung von Fingolimod beträgt 0,5 mg einmal täglich [11]. Pro Patient ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 182,5 mg.

***Natalizumab***

Die empfohlene Dosierung von Natalizumab beträgt 300 mg einmal alle vier Wochen [12]. Pro Patient ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 3.900 mg.

**3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*



Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Ublituximab Briumvi 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück <sup>e</sup>	4.131,06	3.896,43 [2,00 <sup>a</sup> ; 232,63 <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten mit RMS ohne hohe Krankheitsaktivität</b>		
Interferon beta-1a Avonex 30 µg/0,5 ml Injektionslösung ein einem Fertigpen 4 Stück	1.881,25	1.714,11 [2,00 <sup>a</sup> ; 104,15 <sup>b</sup> ; 60,99 <sup>c</sup> ]
Interferon beta-1b Betaferon 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung 3 × 14 Stück	4.472,02	4.253,93 [2,00 <sup>a</sup> ; 216,09 <sup>b</sup> ]
Glatirameracetat Clift 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 36 Stück	2.732,31	2.599,38 [2,00 <sup>a</sup> ; 130,93 <sup>b</sup> ]
Dimethylfumarat Dimethylfumarat STADA 240 mg Magensaftresistente Hartkapseln 56 Stück	517,04	491,04 [2,00 <sup>a</sup> ; 24,00 <sup>b</sup> ]
Teriflunomid Teriflunomid Mylan 14 mg Filmtabletten 28 Stück	610,60	532,76 [2,00 <sup>a</sup> ; 28,44 <sup>b</sup> ; 47,40 <sup>d</sup> ]
Ocrelizumab Ocrevus 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2 Stück	12.621,08	12.619,08 [2,00 <sup>a</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten mit RMS mit hoher Krankheitsaktivität</b>		
Alemtuzumab Lemtrada 12 mg	12.354,78	11.650,49 [2,00 <sup>a</sup> ; 702,29 <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück		
Fingolimod Fingolimod Devatis 0,5 mg Hartkapseln 98 Stück	464,58	441,07 [2,00 <sup>a</sup> ; 21,51 <sup>b</sup> ]
Natalizumab Tysabri 300 mg 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück	2.670,55	2.519,33 [2,00 <sup>a</sup> ; 149,22 <sup>b</sup> ]
<p>Abs: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch.  a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt).  b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel bzw. für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel).  c: Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium).  d: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Generikaabschlag).  e: Das Inverkehrbringen einer N1-Packung mit 3 Stück ist vorgesehen.</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Zur Ermittlung der Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis angerechnet (sofern zutreffend):

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V.
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V.
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium).
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Generikaabschlag).

Der aktuelle Apothekenabgabepreis sowie die Höhe der Rabatte wurden der Lauer-Taxe mit Stand vom 01. Januar 2024 entnommen [14].

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ublituximab	Teilpopulation A1 <sup>a</sup> und Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	2,17
		100 mg Methylprednisolon i. v.	1	2,17

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1	1
		anti-HBs- Antikörper (GOP 32617)	1	1
		anti-HBc- Antikörper (GOP 32614)	1	1
		HBV-DNA (GOP 32817)	1	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten mit RMS ohne hohe Krankheitsaktivität</b>				
Interferon beta-1a	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	Keine	-	-
Interferon beta-1b	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	Keine	-	-
Glatirameracetat	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	Keine	-	-
Dimethylfumarat	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	Keine	-	-
Teriflunomid	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	Keine	-	-
Ocrelizumab	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	2
		100 mg Methylprednisolon i. v.	1	2
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1	1
		anti-HBs- Antikörper (GOP 32617)	1	1
		anti-HBc- Antikörper (GOP 32614)	1	1
		HBV-DNA (GOP 32817)	1	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten mit RMS mit hoher Krankheitsaktivität</b>				
Alemtuzumab	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	<u>1. Jahr:</u> Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen	1	5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
		Lösung mit monoklonalen Antikörpern		
		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis- complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	1
		<u>2. Jahr:</u> Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	3
Fingolimod	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	Keine	-	-
Natalizumab	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	13
<p>BCG: Bacillus Calmette-Guérin; GKV: CFP-10: 10 kDa Culture Filtrate Antigen; DNA: Deoxyribonucleic Acid [<i>Desoxyribonukleinsäure</i>]; ESAT-6: Early Secreted Antigenic Target 6 kDa; Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition. HbC: Hepatitis B-Core-Antigen; HBs: Hepatitis B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; i. v.: intravenös.</p> <p>a: 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 3.1.1 beschrieben.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern diese regelhaft anfallen.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die Angaben in Tabelle 3-12 für das zu bewertende Arzneimittel Ublituximab basieren auf der Fachinformation [3].

Für Ublituximab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) an. Die in diesem Zusammenhang relevanten Untersuchungen wurden in Analogie zu den Angaben für Ocrelizumab aus dem Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Ponesimod übernommen [1]. Demnach besteht eine sinnvolle serologische Stufendiagnostik initial aus der Untersuchung auf HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörper. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist der Patient auf das HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Zur Reduktion infusionsbedingter Reaktionen soll vor der Verabreichung von Ublituximab folgende Prämedikationen verabreicht werden: 100 mg intravenöses Methylprednisolon oder 10 bis 20 mg Dexamethason (oder ein Äquivalent) circa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion sowie Diphenhydramin circa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion. In der Fachinformation wird die Prämedikation mit Diphenhydramin nicht weiter konkretisiert, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind (siehe auch Angaben zu Ocrelizumab im Beschluss zu Ponesimod) [1, 3].

Bei jeder Anwendung von Ublituximab fallen außerdem Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern an.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Angaben in Tabelle 3-12 für die zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen [4–12] und den Angaben in den Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung von Ponesimod [1, 2].

#### ***Interferon beta-1a***

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [4].

#### ***Interferon beta-1b***

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [5].

#### ***Glatirameracetat***

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [6].

#### ***Dimethylfumarat***

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [7].

***Teriflunomid***

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [8].

***Ocrelizumab***

Für Ocrelizumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf Hepatitis-B-Infektionen an [9]. Die in diesem Zusammenhang relevanten Untersuchungen wurden in Analogie zu den Angaben für Ocrelizumab aus dem Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Ponesimod übernommen [1].

Zur Reduktion infusionsbedingter Reaktionen müssen laut Fachinformation von Ocrelizumab folgende Vorbehandlungen erfolgen: 100 mg intravenöses Methylprednisolon circa 30 Minuten vor jeder Infusion sowie ein Antihistaminikum circa 30 bis 60 Minuten vor jeder Infusion. In der Fachinformation wird zur Prämedikation mit einem Antihistaminikum keine weitere konkretisierende Angabe gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten laut Ponesimod-Beschluss nicht zu beziffern sind [1, 9].

Bei jeder Anwendung von Ocrelizumab fallen außerdem Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern an [9].

***Alemtuzumab***

Für Alemtuzumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an [10]. Gemäß Angaben im Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Ponesimod [2] handelt es sich dabei um einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex [außer BCG]). Der Tuberkulin-Hauttest wird gemäß G-BA-Sprachpraxis aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Bei jeder Anwendung von Alemtuzumab fallen außerdem Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern an [10].

***Fingolimod***

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [11].

***Natalizumab***

Für Natalizumab fallen bei jeder Anwendung der intravenösen Applikation Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern an [12]. Bei Anwendung der Fertigspritzen zur subkutanen Anwendung fallen entsprechende Kosten nicht an. Die Jahrestherapiekosten reduzieren sich in diesem Fall um die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern [13].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	71,00
100 mg Methylprednisolon i. v.	9,99 <sup>a</sup>
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50
anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90
HBV-DNA (GOP 32817)	89,50
Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00
BCG: Bacillus Calmette-Guérin; GKV: CFP-10:10 kDa Culture Filtrate Antigen; DNA: Deoxyribonucleic Acid [ <i>Desoxyribonukleinsäure</i> ]; ESAT-6: Early Secreted Antigenic Target 6 kDa; Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition. HBc: Hepatitis B-Core-Antigen; HBs: Hepatitis B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; i. v.: intravenös. a: z. B. Preis pro Einheit Methylprednisolon Hikma 250 mg (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung; 10 Stück) nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (AVP: 106,37 Euro; Pflichtrabatt nach § 130 SGBV 2,00 Euro; Pflichtrabatt nach § 130a SGBV 4,51 Euro) [14].	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern

Bezugnehmend auf den Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Ponesimod wird für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ein Zuschlag von 71 Euro



pro applikationsfertiger Einheit angesetzt [1, 2]. Dieser Wert stellt eine Näherung an die tatsächlichen anfallenden Kosten dar und basiert auf der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung] vom 01. Oktober 2009).

### Prämedikation mit 100 mg Methylprednisolon i. v.

Zur Berechnung der Kosten für die Prämedikation mit 100 mg Methylprednisolon i. v. wird der Apothekenverkaufspreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte herangezogen. Der aktuelle Apothekenabgabepreis sowie die Höhe der Rabatte wurden der Lauer-Taxe mit Stand vom 01. Januar 2024 entnommen [14].

### Untersuchungen auf HBV-Infektionen und Tuberkuloseinfektionen

Die relevanten Gebührenordnungspositionen (GOP) für die anfallenden Laboruntersuchungen auf HBV-Infektionen und Tuberkuloseinfektionen wurden dem Beschluss zu Ponesimod entnommen [1, 2]. Die Kosten für die jeweiligen GOP wurden der aktuellen Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) mit Stand 2024/Q1 entnommen [15].

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Ublituximab	Teilpopulation A1 <sup>a</sup> und Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	153,83
		100 mg Methylprednisolon i. v.	21,65
		HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50
		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		HBV-DNA (GOP 32817)	89,50
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten mit RMS ohne hohe Krankheitsaktivität</b>			
Interferon beta-1a	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	Keine	Nicht zutreffend
Interferon beta-1b	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	Keine	Nicht zutreffend
Glatirameracetat	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	Keine	Nicht zutreffend
Dimethylfumarat	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	Keine	Nicht zutreffend
Teriflunomid	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	Keine	Nicht zutreffend
Ocrelizumab	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	142,00
		100 mg Methylprednisolon i. v.	19,98
		HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50
		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90
		HBV-DNA (GOP 32817)	89,50
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten mit RMS mit hoher Krankheitsaktivität</b>			
Alemtuzumab	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	<u>1. Jahr:</u> Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	355,00
		<u>1. Jahr:</u> Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex	58,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		(außer BCG) (GOP 32670)	
		<u>2. Jahr</u> (ggf. 3. und 4. Jahr); Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	213,00
Fingolimod	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	Keine	Nicht zutreffend
Natalizumab	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	923,00

BCG: Bacillus Calmette-Guérin; GKV: CFP-10:10 kDa Culture Filtrate Antigen; DNA: Deoxyribonucleic Acid [*Desoxyribonukleinsäure*]; ESAT-6: Early Secreted Antigenic Target 6 kDa; Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition. HBC: Hepatitis B-Core-Antigen; HBs: Hepatitis B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; i. v.: intravenös.

a: 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 3.1.1 beschrieben.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) [16]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Ublituximab	Teilpopulation A1 <sup>a</sup> und Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	25.326,80	128,05	153,83	25.608,67
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten mit RMS ohne hohe Krankheitsaktivität</b>					
Interferon beta-1a	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	22.283,43	0,00	0,00	22.283,43
Interferon beta-1b	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	18.483,33	0,00	0,00	18.483,33
Glatirameracetat	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	11.263,11	0,00	0,00	11.263,11
Dimethylfumarat	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	6.401,20	0,00	0,00	6.401,20
Teriflunomid	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	6.945,06	0,00	0,00	6.945,06
Ocrelizumab	Teilpopulation A1 <sup>a</sup>	25.238,16	126,38	142,00	25.506,54
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten mit RMS mit hoher Krankheitsaktivität</b>					
Alemtuzumab	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	1. Jahr: 58.252,45	58,00	355,00	58.665,45
		2. Jahr (ggf. 3. und 4. Jahr): 34.951,47	0,00	213,00	35.164,47
Fingolimod	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	1.642,54	0,00	0,00	1.642,54
Natalizumab	Teilpopulation A2 <sup>a</sup>	32.751,29	0,00	923,00	33.674,29
a: 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 3.1.1 beschrieben.					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ublituximab wird eingesetzt zur Behandlung erwachsener Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung. Die Anzahl der Patienten, die Ublituximab im Versorgungsalltag erhalten werden, wird aufgrund verschiedener Einflussfaktoren geringer sein als die in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (207.000 bis 223.000 erwachsene RMS-Patienten mit aktiver Erkrankung innerhalb des Anwendungsgebiets von Ublituximab).

#### **Versorgungssituation**

Für Patienten im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet stehen neben Ublituximab weitere krankheitsmodifizierende Behandlungsoptionen zur Verfügung (siehe Abschnitt 3.2.2). Der erwartete Versorgungsanteil von Ublituximab im Vergleich zu diesen anderen Optionen ist derzeit nicht valide abschätzbar.

#### **Therapieabbrüche**

Informationen zu Therapieabbrüchen ergeben sich aus den Zulassungsstudien von Ublituximab im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet. In den Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II (siehe Modul 4A) brachen 4,2 % der mit Ublituximab behandelten Patienten die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab.

#### **Kontraindikationen**

In der Fachinformation von Ublituximab [3] werden Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 (der Fachinformation) genannten sonstigen Bestandteile, schwere aktive Infektionen, ein stark immungeschwächter Zustand und bekannte aktive maligne Erkrankungen als Kontraindikationen für eine Therapie mit Ublituximab angegeben. Es wird angenommen, dass sich hierdurch kein relevanter Einfluss auf den Versorgungsanteil ergibt.

#### **Patientenpräferenz**

Die Patientenpräferenz wird neben der Wirksamkeit der Therapie und den damit zu erwartenden Verbesserungen im Krankheitsverlauf besonders durch behandlungsbedingte Einschränkungen und Belastungen im Alltag bestimmt. So können zum Beispiel Nebenwirkungen, die Applikationsform und -frequenz oder die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrolluntersuchungen

eine Rolle spielen. Der Einfluss dieser Aspekte auf den Versorgungsanteil von Ublituximab ist derzeit nicht valide quantifizierbar.

### **Versorgungsbereich**

Die Therapie mit Ublituximab erfolgt überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es können keine validen Angaben hinsichtlich der Änderung der Jahrestherapiekosten gemacht werden, da der erwartete Versorgungsanteil des zu bewertenden Arzneimittels derzeit nicht abschließend quantifiziert werden kann.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Informationen, die für den Abschnitt 3.3 herangezogen wurden, stammen aus den Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie aus öffentlichen Berichten und Datenbanken. Die Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgten gezielt und nichtsystematisch.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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/40-268-8510/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Ponesimod\\_D-766\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8510/2022-05-19_AM-RL-XII_Ponesimod_D-766_TrG.pdf), aufgerufen am 05.08.2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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/40-268-8079/2021-12-02\\_AM-RL-XII\\_Ponesimod-Pat-b\\_D-702\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8079/2021-12-02_AM-RL-XII_Ponesimod-Pat-b_D-702_TrG.pdf), aufgerufen am 30.08.2023.
3. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Briumvi®. Stand: Oktober 2023; 2023.
4. Biogen. Fachinformation Avonex™ 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung. Stand: Dezember 2022.
5. Bayer. Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml. Stand: Dezember 2022.
6. Viatrix. Fachinformation Clift 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: März 2023.
7. Stadapharm. Fachinformation Dimethylfumarat STADA 240 mg magensaftresistente Hartkapseln. Stand: Januar 2023.
8. Mylan. Fachinformation Teriflunomid Mylan 14 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2023.
9. Roche. Fachinformation Ocrevus®. Stand: April 2023.
10. Sanofi. Fachinformation Lemtrada® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2023.
11. Devatis. Fachinformation Fingolimod Devatis 0,5 mg Hartkapseln. Stand: September 2022.
12. Biogen. Fachinformation Tysabri™ 300 mg. Stand: Mai 2022.
13. Biogen. Fachinformation Tysabri™ 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Mai 2022.
14. Lauer. Auszug Lauer-Taxe. Stand 1. Januar 2024.

15. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2024. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2024.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf), aufgerufen am 08.01.2024.
16. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten; 2024.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ublituximab (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 der Fachinformation) [1].

#### **Anforderungen an die Qualifikation und Infrastruktur**

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.

#### **Anforderungen an die Dosierung und die Art der Anwendung**

##### ***Prämedikation gegen infusionsbedingte Reaktionen***

Vor jeder Infusion müssen die beiden folgenden Prämedikationen verabreicht werden (oral, intravenös, intramuskulär oder subkutan), um die Häufigkeit und Schwere von IRR zu reduzieren (weitere Maßnahmen zur Reduktion von IRR siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation):

- 100 mg Methylprednisolon oder 10 – 20 mg Dexamethason (oder ein Äquivalent) ungefähr 30 – 60 Minuten vor jeder Infusion;
- Diphenhydramin ungefähr 30 – 60 Minuten vor jeder Infusion.

Zusätzlich kann auch eine Vorbehandlung mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol) in Betracht gezogen werden.



## ***Dosierung***

### *Erste und zweite Dosis*

Die erste Dosis wird als intravenöse Infusion zu 150 mg (erste Infusion) verabreicht, gefolgt von einer intravenösen Infusion zu 450 mg (zweite Infusion) zwei Wochen später (Tabelle 3-16).

### *Folgedosen*

Folgedosen werden als intravenöse Einzelinfusionen zu 450 mg alle 24 Wochen verabreicht (Tabelle 3-16). 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.

## ***Anpassung der Infusionen im Fall von IRR***

### *Lebensbedrohliche IRR*

Sollten während einer Infusion Anzeichen einer lebensbedrohlichen oder zu Behinderungen führenden IRR auftreten, muss die Infusion unverzüglich abgebrochen und der Patient angemessen behandelt werden. Die Behandlung muss bei diesen Patienten endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### *Schwere IRR*

Falls es bei einem Patienten zu einer schweren IRR kommt, muss die Infusion unverzüglich unterbrochen und der Patient symptomatisch behandelt werden. Die Infusion darf erst fortgesetzt werden, nachdem alle Symptome abgeklungen sind. Bei Wiederaufnahme der Behandlung sollte die Infusionsgeschwindigkeit bei der Hälfte der Infusionsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt des Auftretens der IRR liegen. Wenn die Infusionsgeschwindigkeit vertragen wird, sollte sie wie in Tabelle 1 der Fachinformation beschrieben erhöht werden.

### *Leichte bis mittelschwere IRR*

Falls es bei einem Patienten zu einer leichten bis mittelschweren IRR kommt, sollte die Infusionsgeschwindigkeit auf die Hälfte der Infusionsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt des Auftretens der IRR reduziert werden. Diese reduzierte Infusionsgeschwindigkeit ist über mindestens 30 Minuten beizubehalten. Wenn die reduzierte Infusionsgeschwindigkeit vertragen wird, kann sie anschließend wie in Tabelle 1 der Fachinformation beschrieben erhöht werden.

## ***Dosisanpassungen während der Behandlung***

Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Eine Unterbrechung der Infusion oder Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit aufgrund einer IRR führt zu einer längeren Gesamtdauer der Infusion, aber nicht zu einer Änderung der Gesamtdosis.

***Verspätete oder versäumte Dosen***

Wenn eine Infusion versäumt wird, ist diese so bald wie möglich nachzuholen. Nach einer verspäteten oder versäumten Dosis sollte mit der Verabreichung nicht bis zur nächsten geplanten Dosis abgewartet werden. Zwischen den Dosen sollte das Behandlungsintervall von 24 Wochen (mindestens 5 Monaten) eingehalten werden (Tabelle 3-16).

***Besondere Patientengruppen******Erwachsene im Alter von über 55 Jahren und Ältere***

Auf Grundlage der begrenzten vorliegenden Daten (siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2 der Fachinformation) wird bei Patienten im Alter von über 55 Jahren eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten.

***Nierenfunktionsstörung***

Es wird davon ausgegangen, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

***Leberfunktionsstörung***

Es wird davon ausgegangen, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Briumvi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

***Art der Anwendung***

Nach der Verdünnung wird Briumvi als intravenöse Infusion über einen hierfür vorgesehenen Zugang verabreicht. Die Infusion sollte nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinfusion erfolgen.

Tabelle 3-16: Dosis und Behandlungsschema

	<b>Menge und Volumen</b>	<b>Infusionsgeschwindigkeit</b>	<b>Dauer<sup>a</sup></b>
Erste Infusion	150 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn mit 10 ml pro Stunde über die ersten 30 Minuten.</li> <li>• Steigern auf 20 ml pro Stunde über die nächsten 30 Minuten.</li> <li>• Steigern auf 35 ml pro Stunde über die nächste Stunde.</li> <li>• Steigern auf 100 ml pro Stunde über die restlichen zwei Stunden.</li> </ul>	4 Stunden
Zweite Infusion (zwei Wochen später)	450 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn mit 100 ml pro Stunde über die ersten 30 Minuten.</li> <li>• Steigern auf 400 ml pro Stunde über die restlichen 30 Minuten.</li> </ul>	1 Stunde
Folgeinfusionen (einmal alle 24 Wochen) <sup>b</sup>	450 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn mit 100 ml pro Stunde über die ersten 30 Minuten.</li> <li>• Steigern auf 400 ml pro Stunde über die restlichen 30 Minuten.</li> </ul>	1 Stunde
<p>a: Die Infusionsdauer kann länger ausfallen, wenn die Infusion unterbrochen oder verlangsamt wird.</p> <p>b: Die erste Folgeinfusion sollte 24 Wochen nach der ersten Infusion gegeben werden.</p>			

**Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere aktive Infektion (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Patienten in einem stark immungeschwächten Zustand (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Bekannte aktive maligne Erkrankungen.

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

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

***Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)***

Symptome einer IRR können Pyrexie, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Tachykardie, Übelkeit, Abdominalschmerz, Rachenreizung, Erythem und anaphylaktische Reaktion umfassen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sollten mit einem Kortikosteroid und einem Antihistaminikum vorbehandelt werden, um die Häufigkeit und Schwere von IRR zu verringern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Zusätzlich kann auch ein Antipyretikum (z. B. Paracetamol) in Betracht gezogen werden. Patienten, die eine Behandlung mit Ublituximab erhalten, sollten während der Infusionen beobachtet werden. Zudem sollten sie nach Abschluss der ersten beiden Infusionen mindestens eine Stunde lang überwacht werden. Bei den Folgeinfusionen ist eine Überwachung nach der Infusion nur dann erforderlich, wenn IRR und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen bereits aufgetreten sind. Ärzte sollten Patienten darauf hinweisen, dass auch in den 24 Stunden nach einer Infusion noch eine IRR auftreten kann.

Hinweise zur Dosierung bei Patienten mit Symptomen einer IRR siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

***Infektion***

Die Verabreichung muss bei Patienten mit einer aktiven Infektion verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Es wird empfohlen, vor der Verabreichung den Immunstatus des Patienten zu überprüfen, da stark immungeschwächte Patienten (z. B. signifikante Neutropenie oder Lymphopenie) nicht behandelt werden dürfen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8 der Fachinformation).

Ublituximab kann potenziell schwerwiegende, mitunter lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die meisten schwerwiegenden Infektionen, die in kontrollierten klinischen Studien bei schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) auftraten, sind ausgeheilt. Es gab drei infektionsbedingte Todesfälle, allesamt bei Patienten, die mit Ublituximab behandelt wurden. Bei den tödlich verlaufenden Infektionen handelte es sich um postinfektiöse Masernenzephalitis, Pneumonie und postoperative Salpingitis nach ektoper Schwangerschaft.

***Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)***

Fälle einer PML infolge einer Infektion mit dem John-Cunningham-Virus (JCV) wurden bei Patienten, die mit Anti-CD20-Antikörpern behandelt wurden, nur sehr selten beobachtet und waren meist mit bestimmten Risikofaktoren assoziiert (z. B. Patientenpopulation, Lymphopenie, fortgeschrittenes Alter, Polytherapie mit Immunsuppressiva).

Ärzte sollten aufmerksam auf frühe Anzeichen und Symptome einer PML achten, darunter neu auftretende oder sich verschlimmernde neurologische Anzeichen und Symptome, da diese einer MS-Erkrankung ähneln können.

Bei Verdacht auf eine PML muss die Behandlung mit Ublituximab ausgesetzt werden. Es sollte eine Abklärung mittels Magnetresonanztomographie (MRT), vorzugsweise kontrastmittelverstärkt (im Vergleich zur MRT vor der Behandlung), sowie mittels confirmatorischer Liquoruntersuchung auf JCV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) und wiederholter neurologischer Untersuchungen in Erwägung gezogen werden. Wird eine PML bestätigt, muss die Behandlung endgültig abgesetzt werden.

#### *Hepatitis-B-Reaktivierung*

Bei mit Anti-CD20-Antikörpern behandelten Patienten wurde über eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) berichtet, die in manchen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führte.

Bei allen Patienten ist vor Beginn der Behandlung ein HBV-Screening gemäß örtlichen Leitlinien durchzuführen. Patienten mit aktiver HBV-Erkrankung (d. h. einer aktiven Infektion, bestätigt durch positiven HBsAg- und Anti-HB-Test) dürfen nicht mit Ublituximab behandelt werden. Patienten mit positiver Serologie (d. h. HBsAg-negativ und HB-Kernantikörper-positiv [HBcAb+] oder HBV-Träger [Oberflächenantigen-positiv, HBsAg+]) sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokalen medizinischen Standards überwacht und behandelt werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

#### *Impfungen*

Die Sicherheit einer Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen während oder nach der Therapie wurden nicht untersucht. Eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen wird während der Behandlung und bis zur B-Zell-Repletion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Alle Impfungen sollten gemäß Impfpfempfehlung erfolgen und mindestens vier Wochen im Fall von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bzw. möglichst mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung im Fall von inaktivierten Impfstoffen abgeschlossen sein.

#### *Impfung von Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Ublituximab behandelt wurden*

Säuglinge, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Ublituximab behandelt wurden, sollten erst mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen geimpft werden, nachdem eine Normalisierung der B-Zell-Spiegel bestätigt wurde. Die B-Zell-Depletion bei diesen Säuglingen kann die mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen verbundenen Risiken erhöhen. Bei Neugeborenen und Säuglingen wird vor einer Impfung eine Messung der CD19-positiven B-Zell-Spiegel empfohlen.

Inaktivierte Impfstoffe können, wenn angezeigt, vor der Normalisierung der B-Zell-Depletion verabreicht werden. Allerdings sollte eine Bewertung der impfinduzierten Immunantwort unter Hinzuziehung eines qualifizierten Spezialisten in Betracht gezogen werden, um festzustellen, ob eine schützende Immunantwort erzielt wurde.

Die Sicherheit und der Zeitpunkt der Impfung sollten mit dem zuständigen Kinderarzt besprochen werden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

### ***Natrium***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

### ***Impfungen***

Die Sicherheit einer Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen nach der Therapie mit Ublituximab wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen wird während der Behandlung oder bis zur B-Zell-Repletion nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

### ***Immunsuppressiva***

Mit Ausnahme von Kortikosteroiden zur symptomatischen Behandlung von Schüben wird die gleichzeitige Gabe von anderen Immunsuppressiva und Ublituximab nicht empfohlen.

Wenn Briumvi nach einer immunsuppressiven Therapie eingeleitet wird oder wenn nach Briumvi mit einer immunsuppressiven Therapie begonnen wird, sollte die Möglichkeit von sich überlagernden pharmakodynamischen Wirkungen bedacht werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation, Pharmakodynamische Eigenschaften). Die Verschreibung von Briumvi sollte vorsichtig und unter Berücksichtigung der Pharmakodynamik anderer krankheitsmodifizierender MS-Therapien erfolgen.

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

#### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ublituximab und bis mindestens vier Monate nach der letzten Infusion eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe unten und Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

#### ***Schwangerschaft***

Ublituximab ist ein monoklonaler Antikörper des Immunglobulin-G1-Subtyps, und Immunglobuline überwinden bekanntermaßen die Plazentaschranke.

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ublituximab bei Schwangeren vor. Bei Neugeborenen und Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft Ublituximab erhalten haben, sollte ein Aufschub der Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen erwogen werden. Zu Neugeborenen und Säuglingen, die Ublituximab ausgesetzt waren, liegen keine Daten zur B-Zell-Zahl vor und die eventuelle Dauer einer B-Zell-Depletion bei Neugeborenen und Säuglingen ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit anderen Anti-CD20-Antikörpern behandelt wurden, wurde über eine vorübergehende periphere B-Zell-Depletion und Lymphozytopenie berichtet.

In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Briumvi soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Ublituximab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliches IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch ausgeschieden wird, wobei die Konzentration kurz danach auf niedrige Werte sinkt; daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Ublituximab während der Stillzeit angewendet werden, sofern klinisch erforderlich.

### ***Fertilität***

Basierend auf Studien zur allgemeinen Toxizität an Cynomolgus-Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für die Reproduktionsorgane erkennen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Briumvi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die wichtigsten und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind IRR (45,3 %) und Infektionen (55,8 %).

#### ***Tabellarische Liste der Nebenwirkungen***

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Ublituximab gemeldet wurden, sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse und Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit angegeben.

Tabelle 3-17: Nebenwirkungen

<b>MedDRA-Systemorganklasse (SOC)</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Infektionen der oberen Atemwege, Atemwegsinfektionen	Herpes-Virus-Infektionen, Infektionen der unteren Atemwege
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Neutropenie
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		Schmerzen in einer Extremität
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	Infusionsbedingte Reaktionen <sup>a</sup>	
SOC: System Organ Class [ <i>Systemorganklasse</i> ].		
a: Symptome, die innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion als IRR berichtet wurden, sind unten im Abschnitt „Infusionsbedingte Reaktionen“ beschrieben.		

### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

#### *Infusionsbedingte Reaktionen*

In aktiv kontrollierten RMS-Studien bestanden IRR-Symptome in Pyrexie, Schüttelfrost, Kopfschmerz, Tachykardie, Übelkeit, Abdominalschmerz, Rachenreizung, Erythem und anaphylaktischer Reaktion. IRR wiesen überwiegend einen leichten bis mittleren Schweregrad auf. Die Inzidenz von IRR belief sich bei Patienten, die mit Ublituximab behandelt wurden, auf 45,3 %, wobei die höchste Inzidenz bei der ersten Infusion zu beobachten war (40,4 %). Bei der zweiten Infusion lag die Inzidenz von IRR bei 8,6 % und nahm danach ab. Bei 1,7 % der Patienten wurde die Behandlung aufgrund von IRR unterbrochen. Schwerwiegende IRR traten bei 0,4 % der Patienten auf. Es wurden keine tödlichen IRR verzeichnet.

#### *Infektion*

In aktiv kontrollierten RMS-Studien belief sich der Anteil von Patienten mit einer schwerwiegenden Infektion auf 5,0 % unter Ublituximab gegenüber 2,9 % unter Teriflunomid. Die Gesamtinzidenz von Infektionen war bei Patienten unter Ublituximab ähnlich wie bei Patienten unter Teriflunomid (55,8 % bzw. 54,4 %). Die Infektionen wiesen überwiegend einen leichten bis mittleren Schweregrad auf und bestanden primär in Atemwegsinfektionen (meist Nasopharyngitis und Bronchitis). Infektionen der oberen Atemwege wurden bei 33,6 % der Patienten unter Ublituximab und bei 31,8 % der Patienten unter Teriflunomid beobachtet. Infektionen der unteren Atemwege traten bei 5,1 % der Patienten unter Ublituximab und bei 4,0 % der Patienten unter Teriflunomid auf.



### *Auffällige Laborwerte*

#### Verminderung von Immunglobulinen

In aktiv kontrollierten RMS-Studien induzierte die Behandlung mit Ublituximab während der kontrollierten Phase der Studien eine Verminderung der Gesamtimmunglobuline, die vorrangig auf eine Reduktion des IgM-Spiegels zurückzuführen war. Der Anteil der mit Ublituximab behandelten Patienten, die zu Studienbeginn IgG-, IgA- und IgM-Spiegel unterhalb der unteren Normgrenze (LLN) aufwiesen, betrug 6,3 %, 0,6 % bzw. 1,1 %. Nach der Behandlung belief sich der Anteil der mit Ublituximab behandelten Patienten, die in Woche 96 IgG-, IgA- und IgM-Spiegel unterhalb der LLN aufwiesen, auf 6,5 %, 2,4 % bzw. 20,9 %.

#### Lymphozyten

In aktiv kontrollierten RMS-Studien zeigte sich in Woche 1 bei 91 % der Patienten unter Ublituximab eine vorübergehende Verminderung der Lymphozyten. Die Abnahme der Lymphozyten wurde bei den mit Ublituximab behandelten Patienten mehrheitlich nur ein einziges Mal beobachtet und bildete sich bis Woche 2 zurück; zu diesem Zeitpunkt wiesen nur 7,8 % der Patienten eine verringerte Lymphozytenzahl auf. Sämtliche Verringerungen der Lymphozytenzahl entsprachen hinsichtlich ihrer Schwere dem Grad 1 (< LLN von 800 Zellen/mm<sup>3</sup>) und 2 (zwischen 500 und 800 Zellen/mm<sup>3</sup>).

#### Neutrophilenzahl

In aktiv kontrollierten RMS-Studien wurde bei 15 % der Patienten unter Ublituximab eine Verminderung der Neutrophilenzahl < LLN beobachtet, verglichen mit 22 % der Patienten unter Teriflunomid. Die Abnahme der Neutrophilenzahl war zumeist vorübergehender Natur (und wurde bei den mit Ublituximab behandelten Patienten mehrheitlich nur ein einziges Mal beobachtet) und entsprach hinsichtlich ihrer Schwere dem Grad 1 (zwischen < LLN und 1.500 Zellen/mm<sup>3</sup>) und 2 (zwischen 1.000 und 1.500 Zellen/mm<sup>3</sup>). Bei ungefähr 1 % der Patienten in der Ublituximab-Gruppe wurde eine Neutropenie des Grades 4 dokumentiert, verglichen mit 0 % der Patienten in der Teriflunomid-Gruppe. Ein Patient unter Ublituximab mit einer Neutropenie des Grades 4 (< 500 Zellen/mm<sup>3</sup>) benötigte eine spezifische Behandlung mit einem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor.

### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **Überdosierung**

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen aus klinischen RMS-Studien zu Dosierungen vor, welche die zugelassene intravenöse Dosis von Ublituximab übersteigen. Die höchste bisher bei RMS-Patienten getestete Dosis beträgt 600 mg (Phase-II-Dosisfindungsstudie bei RMS). Die

Nebenwirkungen standen im Einklang mit dem Sicherheitsprofil von Ublituximab in den zulassungsrelevanten klinischen Studien.

Es steht kein spezifisches Antidot für den Fall einer Überdosierung zur Verfügung; die Infusion ist unverzüglich zu unterbrechen und der Patient auf IRR zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Angaben wurden dem Anhang IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [2]:

- Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

In Anhang IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) sind folgende Anforderungen genannt [2]:

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder; MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der EPAR zu Ublituximab (Briumvi®) enthält keinen Annex IV. Die nachfolgenden Angaben wurden dem Anhang IID (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [2]:

#### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu den Maßnahmen zur Risikominimierung von Ublituximab (Briumvi®) wurden der Zusammenfassung des Risikomanagement-Plans (RMP) aus dem EPAR entnommen [3]:

Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Maßnahmen
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Infusionsbedingte Reaktionen	<p><u>Routinemaßnahmen</u></p> <p><i>Kommunikation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>in der Fachinformation (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8) und in der Gebrauchsinformation (Abschnitte 2, 3 und 4).</li> </ul> <p><i>Klinische Maßnahmen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wie beschrieben in der Fachinformation (Abschnitt 4.2) bzw. Gebrauchsinformation (Abschnitt 3): Prämedikation und angemessene Ressourcen zur Behandlung schwerer Infusionsreaktionen;</li> <li>wie beschrieben in der Fachinformation (Abschnitt 4.4): Beobachtung der Patienten über mindestens eine Stunde nach den ersten beiden Infusionen;</li> <li>wie beschrieben in der Fachinformation (Abschnitt 4.4) bzw. Gebrauchsinformation (Abschnitt 4): Information der Patienten über die Möglichkeit von Infusionsreaktionen innerhalb von bis zu 24 Stunden.</li> </ul> <p><i>Eingeschränkte ärztliche Verschreibung</i></p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen</u></p> <p>Keine</p>	<p><u>Routinemaßnahmen (abgesehen von der Erfassung unerwünschter Arzneimittelreaktionen)</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen</u></p> <p>Keine</p>

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Maßnahmen
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Schwerwiegende Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen (z. B. PML; HBV-Reaktivierung)	<p><u>Routinemaßnahmen</u></p> <p><i>Kommunikation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>in der Fachinformation (Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8) und in der Gebrauchsinformation (Abschnitte 2 und 4).</li> </ul> <p><i>Klinische Maßnahmen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wie beschrieben in der Fachinformation (Abschnitt 4.3 und 4.4) bzw. Gebrauchsinformation (Abschnitt 2): Verschieben der Anwendung bei aktiver Infektion bis nach deren Abklingen;</li> <li>wie beschrieben in der Fachinformation (Abschnitt 4.4) bzw. Gebrauchsinformation (Abschnitt 2): Überwachen auf Anzeichen und Symptome einer PML; Unterbrechung bei Verdacht auf PML und Durchführung angemessener diagnostischer Maßnahmen einschließlich MRT; Behandlungsende bei bestätigter PML;</li> <li>wie beschrieben in der Fachinformation (Abschnitt 4.3 und 4.4) bzw. Gebrauchsinformation (Abschnitt 2): Untersuchung auf HBV vor Beginn; Rücksprache mit Expertem für Lebererkrankungen bei positiver Hepatitis-Serologie.</li> </ul> <p><i>Eingeschränkte ärztliche Verschreibung</i></p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen</u></p> <p>Keine</p>	<p><u>Routinemaßnahmen (abgesehen von der Erfassung unerwünschter Arzneimittelreaktionen)</u></p> <p>PML-bezogener Fragebogen zur Nachbeobachtung</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen</u></p> <p>Langzeitsicherheitsstudie (TG1101-RMS402)</p>
Malignitäten	<p><u>Routinemaßnahmen</u></p> <p><i>Kommunikation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>in der Fachinformation (Abschnitt 4.3) und in der Gebrauchsinformation (Abschnitt 2).</li> </ul>	<p><u>Routinemaßnahmen (abgesehen von der Erfassung unerwünschter Arzneimittelreaktionen)</u></p> <p>Keine</p>

<b>Risiko</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanz-Maßnahmen</b>
	<p><i>Klinische Maßnahmen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wie beschrieben in der Fachinformation (Abschnitt 4.3) bzw. Gebrauchsinformation (Abschnitt 2): Patienten mit bekannter aktiver Krebserkrankung sollten nicht mit Ublituximab behandelt werden.</li> </ul> <p><i>Eingeschränkte ärztliche Verschreibung</i></p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen</u> Keine</p>	<p><u>Zusätzliche Maßnahmen</u> Langzeitsicherheitsstudie (TG1101-RMS402)</p>
<b>Fehlende Informationen</b>		
Langzeitsicherheit von Ublituximab	<p><u>Routinemaßnahmen</u> <i>Kommunikation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><i>Klinische Maßnahmen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><i>Eingeschränkte ärztliche Verschreibung</i></p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen</u> Keine</p>	<p><u>Routinemaßnahmen (abgesehen von der Erfassung unerwünschter Arzneimittelreaktionen)</u> Keine</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen</u> Langzeitsicherheitsstudie (TG1101-RMS402)</p>
Sicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit, einschließlich Risiken für den Fötus	<p><u>Routinemaßnahmen</u> <i>Kommunikation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in der Fachinformation (Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3) und in der Gebrauchsinformation (Abschnitt 2)</li> </ul> <p><i>Klinische Maßnahme:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wie beschrieben in der Fachinformation (Abschnitt 4.6) bzw. Gebrauchsinformation (Abschnitt 2): Empfängnisverhütung bis mindestens vier Monate nach der letzten Infusion bei potenziell gebärfähigen Frauen;</li> <li>• wie beschrieben in der Fachinformation (Abschnitt 4.6) bzw. Gebrauchsinformation (Abschnitt 2): Maßnahmen während der Anwendung von Ublituximab in der Stillzeit;</li> <li>• wie beschrieben in der Fachinformation (Abschnitt 4.4) bzw.</li> </ul>	<p><u>Routinemaßnahmen (abgesehen von der Erfassung unerwünschter Arzneimittelreaktionen)</u> Keine</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen</u> Studien zur Sicherheit in der Schwangerschaft (TG1101-RMS403 und TG1101-RMS404)</p>

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Maßnahmen
	Gebrauchsinformation (Abschnitt 2): Maßnahmen für den Fall, dass ein Kind <i>in utero</i> Ublituximab ausgesetzt war.  <i>Eingeschränkte ärztliche Verschreibung</i>  <u>Zusätzliche Maßnahmen</u> Keine	

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen wurden der Fachinformation sowie dem EPAR bzw. dessen Anhängen zu Ublituximab (Briumvi®) entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. European Medicines Agency. Briumvi. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.; 2023. Verfügbar unter:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briumvi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briumvi-epar-product-information_de.pdf), aufgerufen am 29.11.2023.
3. European Medicines Agency. Assessment report. Briumvi. International non-proprietary name: ublituximab; 2023. Verfügbar unter:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/briumvi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/briumvi-epar-public-assessment-report_en.pdf), aufgerufen am 21.11.2023.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.



Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Prämedikation	<p><u>Prämedikation gegen infusionsbedingte Reaktionen</u></p> <p>Vor jeder Infusion müssen die beiden folgenden Prämedikationen verabreicht werden (oral, intravenös, intramuskulär oder subkutan), um die Häufigkeit und Schwere von IRR zu reduzieren (weitere Maßnahmen zur Reduktion von IRR, siehe Abschnitt 4.4):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg Methylprednisolon oder 10 – 20 mg Dexamethason (oder ein Äquivalent) ungefähr 30 – 60 Minuten vor jeder Infusion;</li> <li>• Diphenhydramin ungefähr 30 – 60 Minuten vor jeder Infusion.</li> </ul> <p>(Seite 2, Abschnitt 4.2)</p>	Ja
2	Prämedikation	<p><u>Prämedikation gegen infusionsbedingte Reaktionen</u></p> <p>(...) Zusätzlich kann auch eine Vorbehandlung mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol) in Betracht gezogen werden.</p> <p>(Seite 3, Abschnitt 4.2)</p>	Nein
3	Herstellung einer parenteralen Lösung	<p><u>Art der Anwendung</u></p> <p>(...) Die intravenöse Infusionslösung wird durch Verdünnung des Arzneimittels in einem Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) auf eine Endkonzentration von 0,6 mg/ml für die erste Infusion bzw. 1,8 mg/ml für die zweite und alle folgenden Infusionen zubereitet.</p> <p>(Seite 5, Abschnitt 4.2)</p>	Ja
4	Überprüfung des Immunstatus	<p><u>Infektion</u></p> <p>(...) Es wird empfohlen, vor der Verabreichung den Immunstatus des</p>	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Patienten zu überprüfen, da stark immungeschwächte Patienten (z. B. signifikante Neutropenie oder Lymphopenie) nicht behandelt werden dürfen</p> <p>(Seite 5, Abschnitt 4.4)</p>	
5	Überwachung auf Infusionsreaktionen	<p><u>Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)</u></p> <p>(...) Patienten, die eine Behandlung mit Ublituximab erhalten, sollten während der Infusionen beobachtet werden. Zudem sollten sie nach Abschluss der ersten beiden Infusionen mindestens eine Stunde lang überwacht werden. Bei den Folgeinfusionen ist eine Überwachung nach der Infusion nur dann erforderlich, wenn IRR und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen bereits aufgetreten sind. Ärzte sollten Patienten darauf hinweisen, dass auch in den 24 Stunden nach einer Infusion noch eine IRR auftreten kann.</p>	Ja, bei den ersten beiden Infusionen
6	Untersuchung auf PML	<p><u>Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)</u></p> <p>Ärzte sollten aufmerksam auf frühe Anzeichen und Symptome einer PML achten, darunter neu auftretende oder sich verschlimmernde neurologische Anzeichen und Symptome, da diese einer MS-Erkrankung ähneln können.</p> <p>Bei Verdacht auf eine PML muss die Behandlung mit Ublituximab ausgesetzt werden. Es sollte eine Abklärung mittels Magnetresonanztomographie (MRT), vorzugsweise kontrastmittelverstärkt (im Vergleich zur MRT vor der Behandlung), sowie mittels confirmatorischer Liquoruntersuchung auf JCV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) und wiederholter neurologischer Untersuchungen in Erwägung gezogen werden. Wird eine PML bestätigt, muss</p>	Ja, bei klinischen Anzeichen

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		die Behandlung endgültig abgesetzt werden. (Seite 6, Abschnitt 4.4)	
7	Untersuchung auf HBV-Infektion	<u>Hepatitis-B-Reaktivierung</u> Bei allen Patienten ist vor Beginn der Behandlung ein HBV-Screening gemäß örtlichen Leitlinien durchzuführen. (Seite 6, Abschnitt 4.4)	Ja
8	Überwachung von HBV-seropositiven Patienten	<u>Hepatitis-B-Reaktivierung</u> (...) Patienten mit positiver Serologie (d. h. HBsAg-negativ und HB-Kernantikörper-positiv [HBcAb+] oder HBV-Träger [Oberflächenantigen-positiv, HBsAg+]) sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokalen medizinischen Standards überwacht und behandelt werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern. (Seite 6, Abschnitt 4.4)	Ja, bei positiver Serologie
DNA: Deoxyribonucleic Acid [ <i>Desoxyribonukleinsäure</i> ]; HB: Hepatitis B; HBV: Hepatitis-B-Virus; HBcAb: Hepatitis B Core Antibody [ <i>Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen</i> ]; HBsAg: HBV surface Antigen [ <i>HBV-Oberflächenantigen</i> ]; IRR: Infusion-Related Reaction [ <i>Infusionsbedingte Reaktion</i> ]; JCV: John-Cunningham-Virus; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; PML: Progressive multifokale Leukenzephalopathie.			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben in Tabelle 3-19 wurden der Fachinformation mit Stand Oktober 2023 entnommen [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Im Rahmen der Anwendung von Ublituximab fallen gegenwärtig keine Leistungen an, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

2024/Q1 [2]

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Es liegen nach Einschätzung von Neuraxpharm Arzneimittel GmbH gegenwärtig keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand 2024/Q1) [2] abgebildet sind.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Briumvi®. Stand: Oktober 2023; 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2024. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2024.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf), aufgerufen am 08.01.2024.