

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Ublituximab
schubförmige Multiple Sklerose**

Berlin, den 23. Mai 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ublituximab (schubförmige Multiple Sklerose) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1772,
multiple Sklerose

Auftrag: A24-13, Version 1.0, Stand: 25.04.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7468/2024-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ublituximab_D-1036.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-02-01-D-1036:

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

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Bewertung des IQWiG	5
Bewertung der AkdÄ.....	6
Informationspool	6
Studien ULTIMATE 1 und ULTIMATE 2.....	6
Ein-/Ausschlusskriterien	6
Bewertung der AkdÄ	7
Studiendauer	7
Bewertung der AkdÄ	7
Studienpopulation.....	7
Bewertung der AkdÄ	7
Subgruppenanalysen	7
Bewertung der AkdÄ	8
Endpunkte	8
Nutzen.....	8
Bewertung der AkdÄ	9
Schaden.....	10
Bewertung der AkdÄ	11
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Fragestellung 1	11
Bewertung des IQWiG	11
Bewertung der AkdÄ	11
Fragestellung 2	12
Fazit	13
Fragestellung 1	13
Fragestellung 2	13
Literaturverzeichnis	13

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Ublituximab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das CD20-Antigen auf der Oberfläche von B-Lymphozyten gerichtet ist. Ublituximab bindet an die B-Zellen und löst eine Reihe immunologischer Reaktionen aus (einschließlich antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität [ADCC] und komplementabhängiger Zytotoxizität [CDC]), die zur Zerstörung der Zelle führen. Ublituximab fehlen bestimmte Zuckermoleküle (Glyco-Engineering), die normalerweise auf dem Antikörper exprimiert werden. Dies soll die Wirksamkeit von Ublituximab, insbesondere die der ADCC-Aktivität, erhöhen.

Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern gegen CD20 hat sich als wichtiger therapeutischer Ansatz für die Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose (MS) erwiesen, die auf ein abnormales Wachstum oder eine abnormale Funktion von B-Zellen zurückzuführen sind.

Ublituximab ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schubförmiger MS (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellungen der Nutzenbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt [IQWiG Dossierbewertung, S. I.6]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ublituximab

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

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

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

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

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

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

IFN: Interferon; Ig: Immunglobulin; RMS: schubförmige multiple Sklerose

Bewertung des IQWiG

Das IQWiG schätzt ab, dass durch die veränderte Definition der Patientenpopulation für Fragestellung 1 durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) der Anteil von Patienten, welcher der G-BA-Definition entspricht unter 80 % sinkt. Insbesondere gäbe es Hinweise, dass ein höherer Anteil schwerer Erkrankter in diese Gruppe eingeschlossen wurde. Dies sei an den relativ hohen EDSS(Expanded Disability Status Scale)-Werten zu Behandlungsbeginn ablesbar (Median 2,5 bis 3,0). Außerdem sind weitere in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2) genannte Kriterien für eine hohe Krankheitsaktivität nicht im Dossier des pU berücksichtigt worden, zum Beispiel schwere alltagsrelevante Defizite nach einem Schub oder infratentorielle bzw. spinale Herde im MRT (Magnetresonanztomographie). [IQWiG Dossierbewertung, S. I.14]

Bewertung der AkdÄ

Abweichend vom Anwendungsgebiet unterscheidet der G-BA zwei Teilpopulationen (Fragestellungen) mit jeweils unterschiedlicher ZVT.

Die vom G-BA festgelegte ZVT für beide Fragestellungen ist angemessen und entspricht der aktuellen Leitlinie der DGN (2).

Der pU liefert keine Daten für Fragestellung 2. Diese Fragestellung wird daher im Weiteren nicht mehr diskutiert.

Für Fragestellung 1 definiert der pU andere Einschlusskriterien als der G-BA: für die Teilpopulation A1 des G-BA und die vom pU gewählte Teilpopulation entspricht Teriflunomid als ZVT dem derzeitigen Therapiestandard und nationalen und internationalen Leitlinien (2, 3). Diese Wahl ist angemessen. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.14]

Zu hinterfragen ist, warum die vom G-BA definierte Subpopulation in Fragestellung 1 von derjenigen abweicht, die im Jahr 2021 bei der frühen Nutzenbewertung von Ponesimod festgelegt wurde (4).

Informationspool

Studien ULTIMATE 1 und ULTIMATE 2

Zur Beurteilung von Nutzen und Zusatznutzen von Ublituximab wurden für die RMS zwei Studien mit identischem Design, TG1101-RMS301 (ULTIMATE I) und TG1101-RMS302 (ULTIMATE II), herangezogen (5, 6). Ein identisches Studiendesign erlaubte, die individuellen, nicht aggregierten Daten zusammenzuführen. Es handelt sich um multizentrische Studien der Phase III zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit RMS: [IQWiG Dossierbewertung, S. I.16–I.21]

- doppelblind,
- randomisiert,
- Doppel-Dummy,
- zweiarmig: 1:1;
 - Ublituximab 150 mg an Tag 1, gefolgt von 450 mg an Tag 15 und in den Wochen 24, 48, 72 vs. orales Placebo oder
 - Teriflunomid, 14 mg/d oral vs. intravenösem Placebo als Vergleichsmedikation.

Ein-/Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der Studien Ultimate I und II für RMS entsprechen den üblichen Standards für Zulassungsstudien: RMS-Diagnose nach den überarbeiteten McDonald Kriterien (2010), Alter 18–55 Jahre, mindestens zwei dokumentierte Schübe in den letzten zwei Jahren oder ein dokumentierter Schub pro Jahr und mindestens eine Gadolinium(Gd)-anreichernde Läsion im Jahr vor der Randomisierung.

Eingeschlossene Studienteilnehmer waren neurologisch stabil (≥ 30 Tage) mit einem EDSS von 0–5,5. Die MRT-Aufnahme zeigt MS-typische Anomalitäten.

Bewertung der AkdÄ

Das Fehlen eines Placebo-Armes schränkt die Beurteilung der Wirkstärke von Ublituximab ein, ist aber nachvollziehbar aufgrund der behandlungsbedürftigen Krankheitsaktivität.

Ein Vergleich mit einem Wirkstoff der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 gemäß der Leitlinie der DGN bzw. gemäß ZVT für Fragestellung 2 wäre klinisch relevant, liegt jedoch bisher nicht vor (2).

Studiendauer

Bewertung der AkdÄ

Die Studiendauer von 96 Wochen ist ausreichend, um die Wirksamkeit von Ublituximab und seine Überlegenheit gegenüber Teriflunomid nachzuweisen. Was das Vorliegen von sicherheitsrelevanten Daten anbetrifft, sind Studiendauer und Nachbeobachtungszeitraum für den Antrag auf Zulassung zwar angemessen, aber der inzwischen langjährigen Erfahrung mit anderen Wirkstoffen mit ähnlichem Wirkmechanismus, z. B. Ocrelizumab, unterlegen.

Studienpopulation

Die in die Studien Ultimate I und II eingeschlossenen Patienten waren 18 bis 55 Jahre alt (Median 36 Jahre) mit einem EDSS-Score von 0 bis 5,5 (im Mittel 2,9) und mindestens einem Rückfall im vorangehenden Jahr oder zwei Rückfällen in den vorangehenden zwei Jahren oder einer Gd-anreichernden Läsion im MRT. 61 % der Patienten waren weiblich, 97 % weiß. Abgesehen von den Einschränkungen durch üblicherweise viele Ein- und Ausschlusskriterien in Zulassungsstudien (Vorbehandlungen und Vorerkrankungen), dürfte diese Studienpopulation im Wesentlichen der für Deutschland relevanten Zielgruppe entsprechen. In der täglichen Praxis bedürfen allerdings auch Patienten, die unter die oben genannten Ausschlusskriterien fallen, einer Therapie.

Die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) diskutiert Zweifel an der Generalisierbarkeit der Daten, weil ca. 90 % der Studienteilnehmer aus osteuropäischen Ländern (Russland, Ukraine, Belarus, Georgien) stammten. Allerdings seien die Wirksamkeitsdaten bezüglich der ARR (Annual relapse rate) für Ublituximab konsistent für USA/Westeuropa verglichen mit Osteuropa (5).

Bewertung der AkdÄ

Insgesamt dürfte eine ausreichende Übertragbarkeit auf den hiesigen Versorgungskontext gegeben sein.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (ARR) erfassten das Geschlecht, Abstammung, Alter (< 38 vs. ≥ 38 Jahre), Region (USA und Westeuropa vs. Osteuropa), basale EDSS-Werte (≤ 3,5, > 3,5), Anzahl der Schübe in zwei Jahren vor Studienbeginn (≤ 1, 2 und ≥ 3), Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln und Anzahl der Gd-aufnehmenden Läsionen (0, ≥ 1).

Bewertung der AkdÄ

Für die Teriflunomid-Gruppe fiel auf, dass die ARR von 0,035 in den USA und in Westeuropa niedriger war als in Osteuropa. Aller-dings ergaben sich konsistente Ergebnisse für die wesentlichen sekundären Endpunkte (5).

Endpunkte

Nutzen

Primärer Endpunkt der Wirksamkeit war die Anzahl der durch ein unabhängiges Panel bestätigten ARR vom Tag der Randomisierung bis zum letzten Studientag (bis zu 96 Wochen).

Sekundäre Endpunkte in hierarchischer Anordnung waren:

1. Anzahl der Gd-anreichernden T1-Läsionen im MRT-Scan in Woche 96,
2. Anzahl neuer und sich vergrößernder T2-hyperintenser Läsionen (NEL) im MRT-Scan in Woche 96,
3. Anteil von Patienten mit nach zwölf Wochen bestätigter Behinderungsprogression Risikoreduktion (gepoolte Analyse),
4. Anteil von Patienten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität (No Evidence of Disease Activity, NEDA) von Woche 24 bis Woche 96,
5. Anteil von Patienten mit Verschlechterung des Symbol Digit Modalities Test (SDMT) in Woche 96 gegenüber Baseline,
6. prozentuale Veränderung des Hirnvolumens in Woche 96 gegenüber Baseline.

Tabelle 2: Ergebnisse Endpunkte Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II (6, 7)

Endpunkte	Studie 1 (ULTIMATE I)		Studie 2 (ULTIMATE II)	
	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg
Klinische Endpunkte¹				
Jährliche Schubrate (Annualised Relapse Rate, ARR) (primärer Endpunkt)	0,076	0,188	0,091	0,178
Relative Reduktion	59 % (p < 0,0001)		49 % (p = 0,0022)	
Anteil von schubfreien Patienten nach 96 Wochen	86 %	74 %	87 %	72 %
Anteil von Patienten mit nach 12 Wochen bestätigter Behinderungsprogression ^{2,3}	5,2 % Ublituximab vs. 5,9 % Teriflunomid			
Risikoreduktion (gepoolte Analyse) ⁴	16 % (p = 0,5099)			
Anteil von Patienten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität (No Evidence of Disease Activity, NEDA)	45 %	15 %	43 %	11 %
	(p < 0,0001) ⁷		(p > 0,0001) ⁷	

	Studie 1 (ULTIMATE I)		Studie 2 (ULTIMATE II)	
Endpunkte	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg
MRT-Endpunkte⁵				
Mittlere Anzahl Gd-aufnehmender T1-Herde in der MRT-Aufnahme ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250
Relative Reduktion	97 % (p < 0,0001)		97 % (p < 0,0001)	
Mittlere Anzahl neuer und/oder sich vergrößernder T2-hyperintenser Herde in der MRT-Aufnahme ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831
Relative Reduktion	92 % (p < 0,0001)		90 % (p < 0,0001)	
<p>1: Auf Grundlage der modifizierten Intent-to-Treat(mITT)-Population, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhalten haben und von denen mindestens eine Wirksamkeitsbeurteilung zum Zeitpunkt des Studienbeginns und danach vorlag. ULTIMATE I: Ublituximab (N = 271), Teriflunomid (N = 274). ULTIMATE II: Ublituximab (N = 272), Teriflunomid (N = 272).</p> <p>2: Prospektiv gepoolte Daten aus Studie 1 und Studie 2: Ublituximab (N = 543), Teriflunomid (N = 546)</p> <p>3 Definiert als Anstieg des EDSS-Score um mindestens 1,0 Punkte gegenüber dem EDSS-Ausgangsscore bei Patienten mit einem Ausgangsscore von 5,5 oder weniger, oder um mindestens 0,5 Punkte bei einem Ausgangsscore von > 5,5, Kaplan-Meier-Schätzer in Woche 96.</p> <p>4: Auf Grundlage der Hazard Ratio.</p> <p>5: Auf Grundlage der MRT-mITT-Population (mITT-Patienten mit MRT zu Studienbeginn und danach). ULTIMATE I: Ublituximab (N = 265), Teriflunomid (N = 270). ULTIMATE II: Ublituximab (N = 272), Teriflunomid (N = 267).</p> <p>6: In Woche 96</p> <p>7: Nominaler p-Wert</p>				

Bewertung der AkdÄ

Der primäre Endpunkt der Studien ULTIMATE I und II wurde erfüllt. Die Verminderung der ARR gegenüber Teriflunomid ist mit 59 % und 49 % signifikant und in ihrer Ausprägung klinisch relevant. Der Anteil der schubfreien Patienten (86 % bzw. 87 %) unterschied sich nicht signifikant von dem bereits hohen Wert unter Teriflunomid (74 % bzw. 72 %). Eine Wirkung auf die Behinderungsprogression wurde nicht nachgewiesen, vermutlich aufgrund der niedrigen Werte in beiden Studienarmen. Der höhere Anteil an Patienten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität (NEDA; 45 % und 43 % unter Ublituximab vs. 15 % und 11 % unter Teriflunomid) ist hoch signifikant, aber als sekundärer Endpunkt in einer hierarchischen Beurteilung nur als exploratorisch anzusehen.

Insgesamt unterstützen die sekundären klinischen und neuroradiologischen Endpunkte den positiven Eindruck hinsichtlich der Wirksamkeit. Es wird beides erreicht: die in Leitlinien geforderte Reduktion der klinischen Krankheitsaktivität und die Reduktion der mittels MRT messbaren subklinischen Krankheitsaktivität. Die Reduktion der klinischen und subklinischen Aktivität ist entscheidend für die Langzeitprognose und für die langfristige Lebensqualität, eher als für die kurzfristige bereits im Studienverlauf messbare Lebensqualität (2, 3).

Die Wirksamkeit auf Schübe bei Patienten mit sekundär progressiver MS kann wegen der geringen Anzahl entsprechender Patienten nicht beurteilt werden.

Schaden

Das Auftreten von mindestens einem Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE) war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (Ublituximab 89,2 %, Teriflunomid 91,4 %). TEAE des Grades ≥ 3 waren unter Ublituximab-Behandlung häufiger (21,3 % vs. 14,1 %), TEAE vom Grad 4 (2,2 % vs. 0,7 %), schwere TEAE wurden für 10,8 % der Patienten in der Ublituximab-Gruppe und für 7,3 % der Teriflunomid-Gruppe berichtet.

1. Die häufigsten TEAE (≥ 10 % der Studienteilnehmer) waren Kopfschmerz (Ublituximab 34,3 %; Teriflunomid 26,6 %), Nasopharyngitis (Ublituximab 18,3 %; Teriflunomid 17,9 %), Fieber (Ublituximab 13,9 %; Teriflunomid 4,9 %), Nausea (Ublituximab 10,6 %; Teriflunomid 7,8 %), Diarrhoe (Ublituximab 8,1 %; Teriflunomid 10,6 %) und Alopezie (Ublituximab 3,5 %; Teriflunomid 15,3 %).
2. Schwere TEAE traten bei 10,8 % in der Ublituximab-Gruppe und bei 7,3 % in der Teriflunomid-Gruppe auf, u. a. COVID-19, Pneumonie, akute Sinusitis und neurologische Symptome.
3. Die schwersten TEAE (Grad ≥ 3) waren verminderte Lymphozytenzahl (Ublituximab 5,5 %; Teriflunomid 0) und Lymphopenie (Ublituximab 4,0 %; Teriflunomid 0,5 %) bedingt durch den Wirkmechanismus von Ublituximab.
4. Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (UE) waren mit 43,3 % bei der ersten Applikation häufig, aber beherrschbar (Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerz, grippeähnliche Symptome). Opportunistische Infektionen wurden bisher nicht berichtet. Veränderungen von Immunglobulinen und Leukozyten sind bei dem existierenden Wirkmechanismus zu erwarten, aber ebenfalls akzeptabel.
5. TEAE führten unter Ublituximab in 4,2 % zum Therapieabbruch, jedoch nur in 0,7 % unter Teriflunomid. Es handelte sich um anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktionen, Myalgie und Tracheobronchitis.
6. Todesfälle: Bis zum 20. November 2020 starben drei Patienten in der Ublituximab-Gruppe (Encephalitis, Pneumonie, Salpingitis), keine Patienten in der Teriflunomid-Gruppe. Bei der Pneumonie wurde ein möglicher Zusammenhang mit Ublituximab gesehen, bei den beiden anderen Todesfällen hingegen nicht. 19 zusätzliche Todesfälle ereigneten sich im Zusammenhang mit COVID-19. Ein kausaler Zusammenhang mit der jeweiligen MS-Medikation ist hier naturgemäß schwer zu beurteilen. Anhand der vorgelegten Daten kann eine erhöhte Mortalität noch nicht ausgeschlossen werden. Die Größe der vorgelegten Studien ist nicht ausreichend, Unterschiede zwischen neuer Therapie und etablierten Therapien aufzuzeigen (5, 6).
7. Es werden, neben drei infektionsbedingten Todesfällen in der Ublituximab-Gruppe, 19 Studienteilnehmer erwähnt, die „im Zusammenhang mit COVID-19“ gestorben sind. Dabei handelt es sich um eine separate Gruppe von 974 Patienten, die bis März 2022 in Phase-III-Studien mit Ublituximab behandelt wurden (EPAR (5), S. 116). Das sind mindestens zehnfach mehr als in dieser Altersgruppe (18–55 Jahre, Median 36 Jahre) zu erwarten gewesen wären (8). Die Erkrankung RMS selbst kann diese hohen Raten kaum

erklären, da es sich hier nicht um schwer-behinderte bettlägerige Patienten handelte. Ein Zusammenhang mit der immunsuppressiven Therapie ist wahrscheinlicher. Daraus ergeben sich Fragen zum Schadenspotenzial: Hat es sich um isolierte COVID-19-Infektionen oder Mischinfektionen mit anderen Erregern gehandelt, die bei immunsupprimierten Patienten gehäuft auftreten?

Zur Bewertung des Schadenspotenzials sollte der G-BA den pU verpflichten, weitere Daten zu diesen Todesfällen vorzulegen.

Bewertung der AkdÄ

Ublituximab ist der Therapie der MS mit Teriflunomid hinsichtlich Wirksamkeit überlegen bei etwas höherem, insgesamt noch nicht ausreichend bekanntem Schadenspotenzial. Auch das Auftreten von Malignomen unter einer Therapie mit Ublituximab kann noch nicht endgültig beurteilt werden.

Es fehlt ein direkter Vergleich von Ublituximab mit stärker wirksamen MS-Medikationen, speziell einem anderen Anti-CD20-Antikörper (z. B. Ocrelizumab oder Ofatumumab).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung 1

Bewertung des IQWiG

Das IQWiG sieht für Ublituximab einen Zusatznutzen als nicht belegt an. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.25]

1. Bei der Überprüfung des Studienpools seien keine für die Bewertung eines Zusatznutzens relevanten Studien im Vergleich zur ZVT identifiziert worden:

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

2. Darüber hinaus konstatiert das IQWiG, dass für die Umsetzung einer „patientenindividuellen Therapie“ in einer direkt vergleichenden Studie zu erwarten ist, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen sollte (Multi-Komparator-Studie).

Bewertung der AkdÄ

Grundsätzlich sieht die AkdÄ aus ärztlich-klinischer Sicht einen anhaltenden Bedarf für die Neuentwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung von Patienten mit RMS und begrüßt, dass

mit der Zulassung von Ublituximab dem behandelnden Arzt eine weitere wirksame Therapieoption für die RMS zur Verfügung steht.

Ad 1.:

Die von der Vorgabe des G-BA abweichende Definition der Fragestellung 1 durch den pU veranlasst das IQWiG keinen Zusatznutzen festzustellen. Dies könnte als allzu formalistische Betrachtungsweise eingeschätzt werden. Allerdings zeigt das IQWiG, dass sich die Krankheitsschwere in dieser Gruppe durch die Neudefinition erhöht. Das IQWiG führt jedoch nicht aus, in welcher Richtung dadurch die Ergebnisse beeinflusst werden könnten. Nach Einschätzung der AkdÄ tritt bei Patienten mit höherer Krankheitsaktivität der Vorteil eines hochwirksamen Wirkstoffs gegenüber Teriflunomid stärker hervor. Bei Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität mit seltenen Schüben ist therapieunabhängig ein größerer Anteil ohne jegliche Krankheitsaktivität zu erwarten, so dass ein potenter Wirkstoff seine höhere Wirksamkeit nur in einem deutlich größeren Kollektiv zeigen könnte. Daher sieht die AkdÄ auch eine inhaltliche Relevanz der Neudefinition der Fragestellung 1 durch den pU.

Zu hinterfragen bleibt, warum die vom G-BA definierte Subpopulation von derjenigen abweicht, die bei der frühen Nutzenbewertung von Ponesimod festgelegt wurde (4).

Ad 2.:

Der zur Nutzenbewertung vorgelegte Wirkstoff Ublituximab zeigt zwar eine Verbesserung der klinisch relevanten Endpunkte (z. B. ARR), aber auch nur im Vergleich zu dem Wirkstoff Teriflunomid, dem in den Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation RMS kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT Interferon-beta bescheinigt wurde (9).

Aber aus den in der IQWiG-Dossierbewertung angeführten methodischen Gründen und anhand der vom pU bisher vorgelegten Daten bzw. Subgruppen-Auswertungen lässt sich keine belastbare Abschätzung des therapeutischen Stellenwertes von Ublituximab im Kontext mit den bereits zur Verfügung stehenden Behandlungsstandards für RMS (inkl. CD20-orientierter Strategien) ableiten. Für die Beurteilung des patientenrelevanten Zusatznutzens sind daher entsprechende Vergleichsstudien zu fordern. Dies könnte wie vom IQWiG angeführt auch eine Single-Komparator-Studie (siehe oben Tabelle 1, Fußnote c) sein. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.14, I.16, I.17–I.19]

Die AkdÄ folgt daher der Bewertung des IQWiG: ein Zusatznutzen für Ublituximab ist nicht belegt.

Die AkdÄ schließt sich zudem der Forderung des IQWiG an, dass für die vom G-BA definierte Fragestellung 1 die relevante Teilpopulation der Zulassungsstudien erneut analysiert werden sollten.

Fragestellung 2

Die AkdÄ sieht übereinstimmend mit dem IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU für diese Fragestellung keine Daten vorlegt.

Fazit

Fragestellung 1

Die AkdÄ sieht für Ublituximab im Vergleich mit der ZVT bei Erwachsenen mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, einen **Zusatznutzen als nicht belegt** an.

Fragestellung 2

Die AkdÄ sieht für Ublituximab im Vergleich mit der ZVT bei Erwachsenen mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie bei Erwachsenen, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen, einen **Zusatznutzen als nicht belegt** an.

Literaturverzeichnis

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