

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der AkdÄ zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder neu zugelassenen Indikationen bei **Markteinführung** und zu Arzneimitteln nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den G-BA (§ 35a Absatz 1 SGB V). Ziel ist es, Ärztinnen und Ärzten zeitnah unabhängige und transparente Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen. Weitere Informationen dazu: <https://info.bz.oszar.com/arzneimitteltherapie/na>

Ublituximab (Briumvi®) ▼¹ – frühe Nutzenbewertung

In Kürze

- Ublituximab ist zugelassen für die Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS) mit aktivem Erkrankungsverlauf bei Erwachsenen, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.
- Nach Bewertung des IQWiG gibt es für Männer mit RMS, die bislang keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber Teriflunomid, für Frauen zeigt sich kein Anhalt für einen Zusatznutzen.
- Für die AkdÄ ist ein Zusatznutzen für Ublituximab in der Indikation RMS nicht belegt.
- Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschloss bei Erwachsenen mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, keinen Zusatznutzen bei Zeichen für einen schweren Krankheitsverlauf, aber einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei Fehlen der Zeichen für einen schweren Krankheitsverlauf, also für leichtere Verlaufsformen.

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Ublituximab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das CD20-Antigen auf der Oberfläche von B-Lymphozyten gerichtet ist. Diese spielen im neurodegenerativen Entzündungsprozess bei Multipler Sklerose (MS) eine wichtige Rolle. Ublituximab bindet an B-Zellen und löst eine Reihe immunologischer Reaktionen aus, die zur Zerstörung der Zelle führen. Ublituximab wirkt ähnlich wie die bereits zugelassenen Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab, Ofatumumab und Rituximab. Ublituximab fehlen jedoch durch das sogenannte Glyco-Engineering bestimmte Zuckermoleküle, was seine Wirksamkeit erhöhen soll (1).

Der G-BA legte die folgenden Fragestellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) fest:

Literatur

¹ Neuraxpharm Pharmaceuticals S. L. Fachinformation "Briumvi® 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung"; Februar 2024.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ublituximab

Fragestellung	Indikation	ZVT
1	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen	Dimethylfumarat oder Diroximelfumarat oder Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Teriflunomid
2	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren unter Auswahl folgender Wirkstoffe: Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod

Vorgelegte Evidenz

Studien ULTIMATE 1 und ULTIMATE 2

Vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurden zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ublituximab bei RMS die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II vorgelegt (2). Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien der Phase III mit identischem Design, in denen Ublituximab und Teriflunomid jeweils vs. Placebo verglichen wurden.

Primärer Endpunkt der Wirksamkeit war die Anzahl der bestätigten jährlichen Schubraten (annual relapsed rate; ARR) (bis zu 96 Wochen). Die Verminderung der ARR von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid jeweils vs. Placebo ist mit 59 % (ULTIMATE I: relatives Risiko [RR] 0,41; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,27–0,62; $p < 0,001$) bzw. 49 % (ULTIMATE II: RR 0,51; CI 0,33–0,78; $p = 0,002$) jeweils signifikant und in ihrer Ausprägung klinisch relevant.

Bei den sekundären Endpunkten unterschied sich der Anteil der schubfreien Patienten (86 % bzw. 87 %) allerdings nicht signifikant von Teriflunomid (74 % bzw. 72 %). Eine Wirkung auf die Behinderungsprogression wurde ebenfalls nicht nachgewiesen. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (ULTIMATE I Ublituximab 81,8 % vs. Teriflunomid 83,5 %; ULTIMATE II resp. 84,0 % vs. 90,4 %). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten unter einer Behandlung mit Ublituximab numerisch häufiger auf (Gesamt: RR 1,36 (95 % CI 0,66–2,77; $p = 0,404$).

Dossierbewertung des IQWiG (3, 4)

Das IQWiG sah in seiner ersten Bewertung für Ublituximab einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der pU hatte keine relevanten Studien zur Bewertung eines Zusatznutzens für die vom G-BA festgelegten Fragestellungen vorgelegt: Die Studien ULTIMATE I und II enthalten zwar jeweils eine relevante Teilpopulation für die Fragestellung 1, Aussagen zum Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der ZVT sind aber daraus nicht abzuleiten. Dies wird damit begründet, dass weniger als 80 % der Patienten der ULTIMATE I und der ULTIMATE II Studie der relevanten Population für Fragestellung 1 (therapienaiv und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf) zuzuordnen sind.

Nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung reichte der pU Auswertungen zu einer Teilpopulation für die Fragestellung 1 nach. Da bei den vom pU vorgelegten Daten der Anteil an den terapienaiven Patientinnen und Patienten wie vom IQWiG gefordert bei über 80 % liegt, können diese für eine Nutzenbewertung herangezogen werden (3).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Merkmale Alter (< 38 Jahre vs. ≥ 38 Jahre), Geschlecht (Frauen vs. Männer) und EDSS zu Studienbeginn ($\leq 3,5$ vs. $> 3,5$) ausgewertet.

Dabei zeigte sich für Männer bei dem primären Endpunkt (bestätigte Krankheitsschübe) ein Beleg für einen beträchtlichen, bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MSQ oL-54) für einen geringen Zusatznutzen und in der Kategorie Nebenwirkungen (nicht schwerwiegend/nicht schwer) bezüglich des Endpunktes Alopezie für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen zwei negative Effekte in der Kategorie Nebenwirkungen. Diese stellen aber nach Auffassung des IQWiG die Vorteile nicht infrage. Zusammen-

2 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.

3 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ublituximab (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Addendum zum Projekt A24-13 (Dossierbewertung); A24-68; Version 1.0; Nr. 1821. Köln; 8.7.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7673/2024-08-01_Addendum-IQWiG_Ublituximab_D-1036.pdf.

4 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ublituximab (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung; A24-13; Version 1.0; Nr. 1772. Köln; 25.4.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7468/2024-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ublituximab_D-1036.pdf.

fassend sieht das IQWiG für die Teilpopulation Männer einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber Teriflunomid.

Bei Frauen hingegen zeigt sich für den primären Endpunkt (bestätigte Krankheitsschübe) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Für die Fragestellung 2 liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor (3).

Stellungnahme der AkdÄ (5)

Die AkdÄ sieht für Ublituximab in beiden Fragestellungen keinen Zusatznutzen. Ublituximab ist der Therapie der MS mit Teriflunomid hinsichtlich Wirksamkeit zwar überlegen, allerdings bei etwas höherem, insgesamt noch nicht ausreichend bekanntem Schadenspotenzial. Auch das schwerwiegende Auftreten von Malignomen unter einer Therapie mit Ublituximab kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Zudem fehlt ein direkter Vergleich von Ublituximab mit stärker wirksamen MS-Medikationen, speziell einem anderen Anti-CD20-Antikörper (z. B. Ocrelizumab oder Ofatumumab).

⁵ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der AkdÄ zu Ublituximab (multiple Sklerose) – frühe Nutzenbewertung § 35a SGB V. Berlin; 23.5.2024. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMN_OG/A-Z/Ublituximab/20240523-Ublituximab.pdf.

Fragestellung 1

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, sodass ein potenter Wirkstoff seine höhere Wirksamkeit nur in einem deutlich größeren Kollektiv zeigen könnte. 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.

Insgesamt lässt sich für die AkdÄ daraus keine belastbare Abschätzung des therapeutischen Stellenwertes von Ublituximab im Vergleich zu den bereits zur Verfügung stehenden Behandlungsstandards für RMS (inklusive CD20-orientierter Strategien) ableiten.

Da das Addendum des IQWiG erst mit der Veröffentlichung des Beschlusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom G-BA publiziert wird, hatte die AkdÄ keine weitere Möglichkeit einer Stellungnahme zu den vom pU nachgereichten Daten und konnte diese somit nicht bewerten.

Fragestellung 2

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

Beschluss des G-BA (6, 7)

Fragestellung 1

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für den G-BA ein Vorteil von Ublituximab für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (ARR); keine Unterschiede ergeben sich für die Endpunkte bestätigte Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung und Fatigue. Hinsichtlich der Lebensqualität ergeben sich Vorteile von Ublituximab für den körperlichen Summenscore des MSQoL-54.

⁶ Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – schubförmige Multiple Sklerose. Berlin; 1.8.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6756/2024-08-01_AM-RL-XII_Ublituximab_D-1036.pdf.

Bezüglich der Nebenwirkungen liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Endpunkte schwere UE bzw. SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE vor.

Die Vorteile von Ublituximab in den Endpunkten bestätigte Krankheitsschübe und bei der Lebensqualität MSQoL-54 spiegeln sich nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie Behinderungsprogression oder Fatigue wider und werden daher vom G-BA im Ausmaß als gering eingeschätzt.

In den vorgelegten Auswertungen zeigen sich Unterschiede beim Merkmal Geschlecht: Der Vorteil von Ublituximab im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe bestätigt sich lediglich in der Subgruppe der Männer, wohingegen sich in der Subgruppe der Frauen ein Nachteil im Endpunkt SUE ergibt.

Zusammenfassend wird vom G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber Teriflunomid festgestellt (siehe Tabelle 2).

⁷ Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – schubförmige Multiple Sklerose. Berlin; 1.8.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10705/2024-08-01_AM-RL-XII_Ublituximab_D-1036_TrG.pdf.

Tabelle 2: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Ublituximab, Fragestellung 1

Dossierbewertung des IQWiG	Stellungnahme der AkdÄ	Beschluss des G-BA
Männer: Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen Frauen: Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt	Hinweis auf geringen Zusatznutzen

Fragestellung 2

Für diese Patientengruppe konnten keine geeigneten Studien für einen Vergleich von Ublituximab gegenüber der ZVT identifiziert werden.

Ein Zusatznutzen ist für den G-BA nicht belegt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Ublituximab, Fragestellung 2

Dossierbewertung des IQWiG	Stellungnahme der AkdÄ	Beschluss des G-BA
Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt