

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ublituximab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.01.2024 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ublituximab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ublituximab

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
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 <sup>c, d</sup> unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren <sup>e</sup> unter Auswahl folgender Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod</li> </ul>

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

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

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 zweckmäßige Vergleichstherapie 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie 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)

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; Ig: Immunglobulin; RMS: schubförmige multiple Sklerose

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten ohne Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf
- Fragestellung 2: therapienaive Patientinnen und Patienten mit Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf und vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit aktivem Krankheitsverlauf

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der verschiedenen Fragestellungen sowie zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Der pU bezieht sich dabei auf die jüngsten Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet

zum Wirkstoff Ponesimod und beschreibt, dass sich die zweckmäßige Vergleichstherapie in Analogie zur bisherigen Spruchpraxis im Anwendungsgebiet herleiten lasse. Das Vorgehen des pU zur Aufteilung der Patientenpopulation ist nicht sachgerecht, die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten Fragestellungen (Populationen und zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapien).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen.

### **Fragestellung 1: therapienaive Patientinnen und Patienten ohne Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf**

#### ***Ergebnisse***

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurden die Studien RMS 301 (nachfolgend ULTIMATE I) und RMS 302 (nachfolgend ULTIMATE II) zum direkten Vergleich von Ublituximab gegenüber Teriflunomid identifiziert, die jeweils eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten. Dennoch sind die vom pU vorgelegten Daten zu den Studien nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen für die relevante Population für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu treffen. Im Folgenden werden zunächst die Studien beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung begründet.

#### *Vom pU vorgelegte Evidenz – Studien ULTIMATE I und II*

Bei den 2 ULTIMATE-Studien handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studien zum Vergleich von Ublituximab mit Teriflunomid. Es wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 55 Jahren eingeschlossen, bei denen eine RMS mittels der revidierten McDonald-Kriterien von 2010 diagnostiziert worden war. Zudem sollten die Patientinnen und Patienten eine aktive Erkrankung aufweisen. Diese war gekennzeichnet durch das Vorliegen von mindestens 2 Schüben in den letzten 2 Jahren vor Screening oder 1 Schub im letzten Jahr vor Screening und / oder mindestens 1 Gadolinium(Gd)-anreichernden Läsion in der Magnetresonanztomografie (MRT) zum Screening. Des Weiteren durften die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings einen Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von maximal 5,5 aufweisen.

In der Studie ULTIMATE I wurden insgesamt 549 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf die 2 Behandlungsarme Ublituximab (N = 274) und Teriflunomid (N = 275) randomisiert. In der Studie ULTIMATE II wurden insgesamt 545 Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsarme randomisiert, Ublituximab (N = 272) und Teriflunomid (N = 273).

Die Behandlung mit Ublituximab entsprach weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung mit Teriflunomid erfolgte gemäß Fachinformation.

Primärer Endpunkt in den Studien war die jährliche Schubrate. Sekundäre Endpunkte umfassten gemäß den Angaben in Modul 4 A Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

*Vorgelegte Auswertungen zu Studien ULTIMATE I und II für die Nutzenbewertung nicht geeignet*

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 zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Dies ist darin begründet, dass weniger als 80 % der Patientinnen und 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. Dies wird nachfolgend erläutert.

*Daten zur Gesamtpopulation der ULTIMATE I und II für die Nutzenbewertung nicht geeignet*

Abweichend von den vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 definiert der pU im Dossier folgende Populationen (vom pU als Teilpopulationen A1 und A2 bezeichnet):

- A1: Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist
- A2: Erwachsene mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie

Die ULTIMATE-Studien umfassen jeweils Patientinnen und Patienten beider vom pU definierten Teilpopulationen. Der pU gibt in Modul 4 A an, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Teilpopulation A2) in den gepoolten ULTIMATE-Studien bei 6,4 % läge (ULTIMATE I: 5,5 %; ULTIMATE II: 7,4 %). Dementsprechend ergebe sich für die Teilpopulation A1 ein Anteil von 93,6 % aller Patientinnen und Patienten der gepoolten ULTIMATE-Studien. Da gemäß Angaben des pU damit bei mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten in den Studien das Einschlusskriterium für die Teilpopulation A1 gemäß seiner Definition erfüllt sei, zieht der pU die Daten der Gesamtpopulation der jeweiligen Studien heran. Seine Berechnungen basieren jedoch nicht auf der Unterteilung der

Patientenpopulationen gemäß den Fragestellungen des G-BA, sein Vorgehen ist somit nicht sachgerecht. Für die vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 ergeben sich vielmehr von der Berechnung des pU abweichende Anteile an Patientinnen und Patienten der ULTIMATE-Studien, die den Fragestellungen 1 bzw. 2 zuzuordnen sind. Eine solche Abschätzung basierend auf den im Dossier vorliegenden Informationen zu Vorbehandlungen und Schwere des Krankheitsverlaufs wird im Folgenden beschrieben.

*Abschätzung des Anteils an Patientinnen und Patienten der ULTIMATE I und II, der der Population für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht*

Gemäß G-BA sind von Fragestellung 1 Patientinnen und Patienten mit RMS umfasst, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen. Aus Angaben des pU zu Patientenzahlen für das Subgruppenmerkmal „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (ja; nein)“ geht hervor, dass ein Anteil von ca. 68 % der Patientinnen und Patienten der ULTIMATE I bzw. ein Anteil von ca. 65 % der Patientinnen und Patienten der ULTIMATE II keine Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten hat (= therapienaiv). Therapienaive Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sind nach Unterteilung des G-BA Fragestellung 1 zuzuordnen. Therapienaive Patientinnen und Patienten, die Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sind hingegen Fragestellung 2 zuzuordnen. Unter der Annahme, dass alle therapienaiven Patientinnen und Patienten der ULTIMATE-Studien keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufwiesen, entspräche ein Anteil von ca. 68 % der Patientinnen und Patienten der ULTIMATE I bzw. ca. 65 % der Patientinnen und Patienten der ULTIMATE II der relevanten Population für Fragestellung 1. Durch die Annahme, dass *alle* therapienaiven Patientinnen und Patienten der ULTIMATE-Studien keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sind diese Anteile als Obergrenzen zu verstehen. Demnach entsprechen weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen ULTIMATE-Studien der relevanten Population für Fragestellung 1, sodass die Gesamtpopulationen der Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

*Ergebnisse der Subgruppe „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie – nein“ für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet*

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, legt der pU im Dossier Auswertungen zu dem Subgruppenmerkmal „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (ja; nein)“ vor. Daher wurde geprüft, ob die Ergebnisse der Subgruppe „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie – nein“ (therapienaiv) annäherungsweise für die relevante Population für Fragestellung 1 herangezogen werden können. Dies wäre dann der Fall, wenn der Anteil an therapienaiven Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf haben, in dieser Subgruppe in den ULTIMATE-Studien I und II jeweils bei mehr als 80 % läge.

Zur Abschätzung des Anteils an therapienaiven Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf, wurde der EDSS-Wert zu Studienbeginn als eine mögliche Annäherung für die Beurteilung der Schwere des Krankheitsverlaufs herangezogen. Gemäß aktueller Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Diagnose und Therapie der multiplen Sklerose ist bei therapienaiven Betroffenen von einem wahrscheinlich hochaktiven Verlauf auszugehen, wenn z. B. der EDSS im (ca.) 1. Krankheitsjahr bei  $\geq 3,0$  liegt. Die EDSS-Skala reicht von 0 bis 10 Punkten und steigt ab einem EDSS-Wert von 1,0 in 0,5-Punkteschritten an, wobei eine niedrige Punktzahl eine geringe Krankheitsschwere bedeutet. Der EDSS-Wert der Patientinnen und Patienten lag zu Studienbeginn im Median bei 3,0 in beiden Armen der ULTIMATE I, d. h. höchstens 50 % der Patientinnen und Patienten der Studie hatten zu Studienbeginn einen EDSS-Wert  $< 3,0$  und wiesen daher gemäß aktueller Leitlinie keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf auf. In der ULTIMATE II lag der EDSS-Wert der Patientinnen und Patienten im Median bei 2,5 vs. 3,0 im Interventions- vs. Vergleichsarm, d. h. höchstens 50 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm hatten zu Studienbeginn einen EDSS-Wert  $< 3,0$  und wiesen daher gemäß aktueller Leitlinie ebenfalls keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf auf. Innerhalb des Interventionsarms der ULTIMATE II ist die Höchstgrenze von 50 % für den Anteil an Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, aufgrund des Medians von 2,5 nicht gesichert. Allerdings ist bei einer Betrachtung über beide Behandlungsarme hinweg davon auszugehen, dass diese Höchstgrenze zumindest in guter Näherung auch für die ULTIMATE II-Studie zutrifft, zumal der mittlere EDSS-Wert im Interventionsarm bei 2,8 liegt. Dadurch lässt sich anhand des Kriteriums „EDSS-Wert zu Studienbeginn“ bestenfalls ein Anteil von maximal 74 % (ULTIMATE I: 50 % / 68 %) bzw. maximal etwa 77 % (ULTIMATE II: 50 % / 65 %) der nicht mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelten Patientinnen und Patienten abschätzen, der keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweist und somit annäherungsweise der Population für Fragestellung 1 entspräche. Auch bei dieser Abschätzung entsprechen weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten in der Subgruppe „Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie – nein“ der jeweiligen ULTIMATE-Studien der relevanten Population für Fragestellung 1, sodass die Subgruppen-Ergebnisse der therapienaiven Patientinnen und Patienten ebenfalls nicht geeignet sind, um Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu adressieren.

***Auswertungen für die relevante Teilpopulation der ULTIMATE-Studien für Fragestellung 1 sind für die Nutzenbewertung vorzulegen***

Zusammenfassend gilt weiterhin, dass die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II jeweils eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten. Wie beschrieben, sind die vom pU vorgelegten Daten der ULTIMATE-Studien jedoch nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Im

Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind durch den pU Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorzulegen.

### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Da für die vorliegende Fragestellung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Fragestellung 2: therapienaive Patientinnen und Patienten mit Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf und vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit aktivem Krankheitsverlauf**

#### ***Ergebnisse***

Die Überprüfung der Informationsbeschaffung ergab keine RCT zum direkten Vergleich von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Da für die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ublituximab.

Tabelle 3: Ublituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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	Zusatznutzen nicht belegt
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 <sup>c, d</sup> unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren <sup>e</sup> unter Auswahl folgender Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

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

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

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 zweckmäßige Vergleichstherapie 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie 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)

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; Ig: Immunglobulin; RMS: schubförmige multiple Sklerose

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.