

Ublituximab (multiple Sklerose)

Addendum zum Projekt A24-13
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the word 'ADDENDUM' in white capital letters.

ADDENDUM

Projekt: A24-68

Version: 1.0

Stand: 08.07.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1821

DOI: 10.60584/A24-68

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ublituximab (multiple Sklerose) – Addendum zum Projekt A24-13

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.06.2024

Interne Projektnummer

A24-68

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-68>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ublituximab (multiple Sklerose); Addendum zum Projekt A24-13 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-68>.

Schlagwörter

Ublituximab, Multiple Sklerose, Nutzenbewertung, NCT03277261, NCT03277248

Keywords

Ublituximab, Multiple Sclerosis, Benefit Assessment, NCT03277261, NCT03277248

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Barbara Spix
- Florina Kerekes
- Daniela Preukschat
- Frank Weber
- Katharina Wölke

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	xi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiencharakteristika.....	2
2.2 Vom pU vorgelegte Metaanalysen der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	9
2.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte	10
2.3.2 Verzerrungspotenzial	16
2.3.3 Ergebnisse.....	18
2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	32
2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	37
2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	37
2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	42
2.5 Zusammenfassung.....	43
3 Literatur	45
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven	47
A.1 Morbidität.....	47
Anhang B Forest Plots zu eigenen Berechnungen.....	48
B.1 Morbidität.....	48
B.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	50
B.3 Nebenwirkungen	61
Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen	65

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid.....	2
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid	6
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid	9
Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid....	11
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid	17
Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotom], gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid	18
Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid	27
Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid	28
Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid	29
Tabelle 10: Subgruppen (Morbidität, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid	34
Tabelle 11: Subgruppen (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid	35
Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ublituximab vs. Teriflunomid..	38
Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid.....	42
Tabelle 14: Ublituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	44
Tabelle 15: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid, Studie ULTIMATE I.....	66
Tabelle 16: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid, Studie ULTIMATE I	67
Tabelle 17: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid, Studie ULTIMATE I.....	67
Tabelle 18: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid, Studie ULTIMATE I.....	68
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid, Studie ULTIMATE II	69
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid, Studie ULTIMATE II	70

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid, Studie ULTIMATE II.....	70
Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid, Studie ULTIMATE II.....	71

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert), Metaanalyse der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	47
Abbildung 2: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (FIS – Gesamtscore: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	48
Abbildung 3: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (FIS – Gesamtscore: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	48
Abbildung 4: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (FIS – kognitive Dimension: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	48
Abbildung 5: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (FIS – kognitive Dimension: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	49
Abbildung 6: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (FIS – physische Dimension: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	49
Abbildung 7: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (FIS – physische Dimension: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	49
Abbildung 8: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (FIS – soziale Dimension: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	50
Abbildung 9: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (FIS – soziale Dimension: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	50
Abbildung 10: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – PHCS: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	50
Abbildung 11: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – PHCS: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	51
Abbildung 12: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – MHCS: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	51
Abbildung 13: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – MHCS: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	51

Abbildung 14: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – physische Gesundheit: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	52
Abbildung 15: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – physische Gesundheit: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	52
Abbildung 16: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Gesundheitswahrnehmung: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	52
Abbildung 17: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Gesundheitswahrnehmung: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	53
Abbildung 18: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Energie: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	53
Abbildung 19: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Energie: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	53
Abbildung 20: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – physische Rolleneinschränkungen: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	54
Abbildung 21: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – physische Rolleneinschränkungen: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	54
Abbildung 22: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – soziale Funktion: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	54
Abbildung 23: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – soziale Funktion: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	55
Abbildung 24: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Schmerzen: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	55
Abbildung 25: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Schmerzen: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	55
Abbildung 26: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – emotionales Wohlbefinden: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	56
Abbildung 27: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – emotionales Wohlbefinden: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	56

Abbildung 28: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – emotionale Rolleneinschränkungen: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	56
Abbildung 29: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – emotionale Rolleneinschränkungen: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	57
Abbildung 30: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – kognitive Funktion: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	57
Abbildung 31: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – kognitive Funktion: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	57
Abbildung 32: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – sexuelle Funktion: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	58
Abbildung 33: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – sexuelle Funktion: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	58
Abbildung 34: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – gesundheitliche Belastung: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	58
Abbildung 35: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – gesundheitliche Belastung: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	59
Abbildung 36: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – allgemeine Lebensqualität: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	59
Abbildung 37: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – allgemeine Lebensqualität: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	59
Abbildung 38: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Veränderung des Gesundheitszustands: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	60
Abbildung 39: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Veränderung des Gesundheitszustands: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	60
Abbildung 40: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	61
Abbildung 41: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	61

Abbildung 42: Metaanalyse für den Endpunkt SUEs, relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	61
Abbildung 43: Metaanalyse für das Subgruppenmerkmal Geschlecht (Frauen vs. Männer) für den Endpunkt SUEs, relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	62
Abbildung 44: Metaanalyse für den Endpunkt schwere UEs, relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	62
Abbildung 45: Metaanalyse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	62
Abbildung 46: Metaanalyse für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen (UEs), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	63
Abbildung 47: Metaanalyse für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	63
Abbildung 48: Metaanalyse für den Endpunkt Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II	63
Abbildung 49: Metaanalyse für den Endpunkt Alopezie (PT, UEs), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	64

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9-HPT	9-Hole Peg Test
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CD20	Cluster of Differentiation 20
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FIS	Fatigue Impact Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MHCS	Mental Health Composite Score (mentaler Summenscore)
MRT	Magnetresonanztomografie
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSQoL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life 54
PASAT-3	Paced Auditory Serial Addition Test-3
PHCS	Physical Health Composite Score (körperlicher Summenscore)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis (schubförmige multiple Sklerose)
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T25-FW	Timed 25-Foot Walk
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.06.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-13 (Ublituximab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren [2] sowie im Nachgang der mündlichen Anhörung [3] vorgelegten Auswertungen zu den Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II für die relevante Studienpopulation unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [4].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Wie in der Dossierbewertung A24-13 [1] ausführlich begründet, wurden die Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II nicht für die Nutzenbewertung von Ublituximab herangezogen, da weniger als 80 % der Gesamtpopulation der relevanten Population für Fragestellung 1 (therapienaive Patientinnen und Patienten ohne Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf) der Nutzenbewertung entsprach. Für Fragestellung 2 (therapienaive Patientinnen und Patienten mit Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf und vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit aktivem Krankheitsverlauf) lagen keine Daten vor. Mit den Stellungnahmen sowie im Nachgang der mündlichen Anhörung hat der pU Auswertungen zu einer relevanten Teilpopulation für Fragestellung 1 nachgereicht. Die Auswertungen auf Basis der vom pU vorgelegten Teilpopulation werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für Fragestellung 2 liegen weiterhin keine Daten vor.

Die Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Addendums erfolgt basierend auf den Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II (siehe Tabelle 1). Der pU legt für die relevante Teilpopulation sowohl Auswertungen der Einzelstudien als auch Metaanalysen auf Basis individueller Patientendaten (IPD) der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II vor.

Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
RMS301 (ULTIMATE I) ^c	ja	ja	ja	ja [5]	ja [6,7]	ja [8]
RMS302 (ULTIMATE II) ^c	ja	ja	ja	ja [9]	ja [10,11]	ja [8]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II findet sich in der Dossierbewertung A24-13 [1] und dem zugehörigen Anhang B.

Operationalisierung der Teilpopulation an therapienaiven Patientinnen und Patienten ohne Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf

Die für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Population umfasst therapienaive Patientinnen und Patienten ohne Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf. Mit den Stellungnahmen hat der pU Auswertungen zu einer Teilpopulation der ULTIMATE I und ULTIMATE II nachgereicht, welche die relevante Population für Fragestellung 1 abbilden soll. Bei der Operationalisierung einer therapienaiven Population, die keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweist, orientiert sich der pU an Statement A27 der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Diagnose und Therapie der multiplen Sklerose [12]. Demnach ist bei therapienaiven Patientinnen und Patienten von einem wahrscheinlich hochaktiven Verlauf auszugehen, wenn 1 oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat und / oder
- bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben und / oder
- bei hoher Schubfrequenz (≥ 3 in den ersten 2 [ca.] Jahren oder ≥ 2 im 1. [ca.] Jahr nach Krankheitsbeginn) und / oder
- bei einem Wert des Expanded Disability Status Scale [EDSS] $\geq 3,0$ im 1. (ca.) Krankheitsjahr und / oder
- bei Pyramidenbahnbeteiligung im 1. Krankheitsjahr und / oder
- wenn zum Zeitpunkt der Diagnose ≥ 2 Kontrastmittel aufnehmende Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen im Magnetresonanztomografie(MRT)-Befund vorliegen.

Von diesen Kriterien zieht der pU die Kriterien zur Schubfrequenz und Anzahl der MRT-Läsionen heran und bildet diesbezüglich eine Gegenmenge zu Statement A27 der AWMF-Leitlinie. Gemäß der Definition des pU weisen therapienaive Patientinnen und Patienten keine Hinweise auf einen schweren / hochaktiven Krankheitsverlauf auf, wenn

- < 3 Schübe in den 2 Jahren vor Screening UND < 2 Schübe im Jahr vor Screening
und
- < 2 Gadolinium(Gd)-anreichernde Läsionen zu Studienbeginn ODER < 9 T2-Läsionen zu Studienbeginn vorliegen.

Der pU bezieht sich bei den Kriterien zur Schubfrequenz bzw. Anzahl der MRT-Läsionen auf die jeweiligen Zeiträume vor Screening bzw. auf den Zeitpunkt zu Studienbeginn, und nicht wie in der AWMF-Leitlinie beschrieben auf die jeweiligen Jahre nach Krankheitsbeginn bzw.

zum Zeitpunkt der Diagnose, da entsprechende Angaben für die Patientinnen und Patienten der ULTIMATE I und ULTIMATE II aufgrund des oftmals lang zurückliegenden Krankheitsbeginns bzw. der oftmals lang zurückliegenden Diagnose der multiplen Sklerose nicht vorlägen. Der gegenüber Studienbeginn teils weit zurückliegende Krankheitsbeginn begründe außerdem, dass der EDSS-Wert zu Studienbeginn als Kriterium zur Beurteilung eines nicht schweren / nicht hochaktiven Krankheitsverlaufs nicht geeignet sei, da der EDSS-Wert zu Studienbeginn keine Informationen über dessen Entwicklung und damit den zeitlichen Verlauf der Behinderung bis zum Zeitpunkt des Studienbeginns liefern könne. Der pU definiert zusätzlich zu den Kriterien hinsichtlich der Schubfrequenz u. a. das Unterschreiten einer Anzahl von 9 T2-Läsionen als Anzeichen dafür, dass keine Hinweise auf einen schweren / hochaktiven Krankheitsverlauf vorliegen. Abweichend davon liegen in Statement A27 der AWMF-Leitlinie keine Angaben zur Anzahl der T2-Läsionen als mögliches Kriterium zur Beurteilung eines schweren / hochaktiven Krankheitsverlaufs bei therapienaiven Patientinnen und Patienten vor. Dies wird nicht weiter kommentiert, da dieses Kriterium bei der Bildung der relevanten Teilpopulation nicht zum Tragen kommt (siehe Abschnitt zur Charakterisierung der relevanten Teilpopulation).

Insgesamt wird die Operationalisierung des pU hinsichtlich eines nicht schweren / nicht hochaktiven Krankheitsverlaufs auf Basis der Schubfrequenz im Zeitraum vor Screening und der Anzahl der MRT-Läsionen zum Zeitpunkt des Studienbeginns als adäquat angesehen. Dennoch besteht eine Unsicherheit bezüglich der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation. Aus Angaben zu Patientencharakteristika (siehe Tabelle 2) geht hervor, dass etwa 17,5 % der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation der gepoolten ULTIMATE-Studien eine Behandlung mit einer multiplen Sklerose-Therapie vor Studienbeginn erhalten hat, darunter zu einem überwiegenden Anteil eine Therapie mit Laquinimod (18 von 26 Patientinnen und Patienten im Ublituximab-Arm bzw. 26 von 36 Patientinnen und Patienten im Teriflunomid-Arm, siehe Tabelle 2). Die Behandlung mit Laquinimod erfolgte bei diesen Patientinnen und Patienten im Rahmen klinischer Studien als Studienmedikation über eine durchschnittliche Dauer von 1156 Tagen im Ublituximab-Arm bzw. 1003 Tagen im Teriflunomid-Arm (Angaben aus den gepoolten ULTIMATE-Studien). Die Behandlung mit Laquinimod wurde gemäß Angaben des pU im Mittel 563 Tage (Ublituximab-Arm) bzw. 521 Tage (Teriflunomid-Arm) vor der Randomisierung in die ULTIMATE-Studien beendet. Laquinimod erhielt jedoch aufgrund von Bedenken bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit keine Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit multipler Sklerose. Der pU argumentiert daher, dass diese Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation nicht als adäquate Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie im Sinne der Definition der Population der Fragestellung 1 (therapienaive Patientinnen und Patienten ohne Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf) angesehen werden könne.

Da der Anteil an vorbehandelten Patientinnen und Patienten bei unter 20 % liegt, kann die vom pU vorgelegte Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung für Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, herangezogen werden. Die relevante Teilpopulation umfasst ca. 34 % aller Patientinnen und Patienten der ULTIMATE I und ca. 31 % aller Patientinnen und Patienten der ULTIMATE II. Alle folgenden Angaben beziehen sich auf diese relevante Teilpopulation.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in den Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ULTIMATE I		ULTIMATE II	
	Ublituximab	Teriflunomid	Ublituximab	Teriflunomid
	N ^a = 97	N ^a = 90	N ^a = 75	N ^a = 93
Alter [Jahre], MW (SD)	38 (9)	39 (10)	36 (9)	37 (9)
Geschlecht [w / m], %	57 / 43	61 / 39	57 / 43	61 / 39
Abstammung, n (%)				
weiß	97 (100)	88 (98)	74 (99)	91 (98)
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
andere	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)
Region, n (%)				
Osteuropa	93 (96)	82 (91)	71 (95)	85 (91)
USA und Westeuropa	4 (4)	8 (9)	4 (5)	8 (9)
Erkrankungsdauer seit Symptombeginn [Jahre], Median [Min; Max]	5 [0; 28]	5 [0; 28]	6 [0; 30]	7 [0; 33]
Erkrankungsdauer seit Diagnose [Jahre], Median [Min; Max]	2,6 [0,1; 27,5]	2,6 [0,1; 25,7]	2,0 [0,1; 28,3]	2,8 [0,1; 30,1]
Anzahl der Schübe im letzten Jahr, n (%)				
0	3 (3)	3 (3)	4 (5)	7 (8)
1	94 (97)	87 (97)	71 (95)	86 (92)
Anzahl der Schübe in den letzten 2 Jahren, n (%)				
0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
1	56 (58)	60 (67)	52 (69)	52 (56)
2	41 (42)	30 (33)	23 (31)	38 (41)
EDSS, Median [Min; Max]	3,0 [0,0; 5,5]	2,5 [1,0; 5,5]	2,5 [0,0; 5,5]	3,0 [0,0; 5,5]
EDSS, n (%)				
≤ 3,5	70 (72)	71 (79)	60 (80)	72 (77)
> 3,5	27 (28)	19 (21)	15 (20)	21 (23)
Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen, n (%)				
0	74 (76)	65 (72)	54 (72)	70 (75)
1	23 (24)	25 (28)	21 (28)	23 (25)
Anzahl der T2-Läsionen, Median [Min; Max]	48 [8; 146]	58 [15; 172]	45 [9; 186]	43 [9; 162]
MS-Therapien vor Studienbeginn, n (%) ^b				
ja (≥ 1 Monat)	12 (12)	19 (21)	14 (19)	17 (18)
Interferon beta	2 (2) ^c	0 (0)	2 (3)	1 (1)
Glatirameracetat	2 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
Laquinimod	9 (9)	13 (14)	9 (12)	13 (14)
Daclizumab	0 (0)	2 (2)	2 (3)	3 (3)
Ozanimod	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Secukinumab	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ULTIMATE I		ULTIMATE II	
	Ublituximab	Teriflunomid	Ublituximab	Teriflunomid
	N ^a = 97	N ^a = 90	N ^a = 75	N ^a = 93
Therapieabbruch ^{d, e} , n (%)	10 (10)	8 (9)	3 (4)	11 (12)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b. Behandlung erfolgte im Rahmen klinischer Studien als Studienmedikation.

c. eigene Berechnung, Vorbehandlung mit „Interferon beta“ bzw. „Interferon beta 1a“ addiert

d. Laut pU: Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, haben auch die Kernphase der Studie beenden müssen und die Visite zum frühzeitigen Behandlungsabbruch absolvieren müssen. Diese Visite war für alle frühen Abbrüche (Studien- wie Therapieabbruch) vorgesehen.

e. Häufigster Grund für den Therapieabbruch in der ULTIMATE I (4 vs. 6 Patientinnen und Patienten) und ULTIMATE II (2 vs. 10 Patientinnen und Patienten) war der Rückzug der Einwilligungserklärung.

EDSS: Expanded Disability Status Scale; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MS: multiple Sklerose; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind in beiden Studien zwischen den Behandlungsgruppen weitgehend vergleichbar. Auch zwischen den Studien sind die Patientencharakteristika ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten der ULTIMATE I waren zu Studienbeginn im Mittel 38 bis 39 Jahre alt, in der ULTIMATE II waren die Patientinnen und Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 36 bis 37 Jahren geringfügig jünger. In beiden Studien waren rund 59 % weiblich und ein überwiegender Anteil von > 98 % war weißer Abstammung. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten (> 90 %) beider Studien kam aus Osteuropa (Belarus, Kroatien, Georgien, Polen, Russland, Serbien, Ukraine), die übrigen Patientinnen und Patienten (< 10 %) stammten aus den USA oder Westeuropa (Spanien, Vereinigtes Königreich).

Alle Patientinnen und Patienten der Teilpopulation beider Studien (172 vs. 183) hatten < 2 Schübe im letzten Jahr und < 3 Schübe in den letzten 2 Jahren vor Screening und < 2 Gd-anreichernde Läsionen zu Studienbeginn. Diese Kriterien wurden vom pU zur Bildung der relevanten Teilpopulation an therapienaiven Patientinnen und Patienten herangezogen, die keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen (siehe auch Textabschnitt zur Operationalisierung der Teilpopulation im aktuellen Abschnitt 2.1). Ein Großteil dieser Population (97 % in der ULTIMATE I bzw. 94 % in der ULTIMATE II) hatte 1 Schub im letzten Jahr vor Screening. Innerhalb von 2 Jahren vor Screening hatten jeweils etwas weniger als 2 Drittel der Population in beiden Studien 1 Schub und etwas mehr als 1 Drittel 2 Schübe. Bei einem überwiegenden Anteil von etwa 74 % lag zum Zeitpunkt des Studienbeginns keine Gd-

anreichernde Läsion vor. Der pU benennt bei der Operationalisierung der relevanten Teilpopulation, zusätzlich zu den Kriterien hinsichtlich der Schubfrequenz, u. a. auch das Unterschreiten einer Anzahl von 9 T2-Läsionen zu Studienbeginn als mögliches Anzeichen dafür, dass keine Hinweise auf einen schweren / hochaktiven Krankheitsverlauf vorliegen. Die Anzahl der T2-Läsionen zu Studienbeginn lag deutlich über diesem Schwellenwert, im Median bei 48 bzw. 58 in der ULTIMATE I und bei 45 bzw. 43 in der ULTIMATE II, jeweils im Ublituximab-Arm bzw. im Teriflunomid-Arm. Aus Angaben zu der minimalen Anzahl der T2-Läsionen geht hervor, dass bei allen Patientinnen und Patienten der ULTIMATE II mindestens 9 T2-Läsionen vorlagen. In der ULTIMATE I hatte mindestens 1 Patientin / Patient eine Anzahl von 8 T2-Läsionen zu Studienbeginn. Dennoch erfüllen insgesamt alle Patientinnen und Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation das Kriterium bezüglich der Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen zu Studienbeginn (< 2), sodass das Kriterium zur Anzahl der T2-Läsionen (< 9) bei der Bildung der relevanten Teilpopulation nicht zum Tragen kommt.

Etwa 75 % bzw. 79 % der Patientinnen und Patienten der ULTIMATE I bzw. ULTIMATE II hatten zu Studienbeginn einen EDSS-Wert von $\leq 3,5$. Die ersten Krankheitssymptome lagen in der ULTIMATE I im Median 5 Jahre zurück, in der ULTIMATE II hingegen 6 bzw. 7 Jahre im Interventions- bzw. Vergleichsarm. Die mediane Erkrankungsdauer seit Diagnose betrug in der ULTIMATE I 2,6 Jahre, in der ULTIMATE II 2,0 bzw. 2,8 Jahre im Interventions- bzw. Vergleichsarm. Vor Studienbeginn waren ca. 17 % der Patientinnen und Patienten der ULTIMATE I und ca. 18 % der ULTIMATE II mit einer multiplen Sklerose-Therapie behandelt worden. Dies ging zum überwiegenden Anteil auf eine Behandlung mit dem Wirkstoff Laquinimod zurück.

In der ULTIMATE I trat ein Therapieabbruch bei etwa 10 % im Ublituximab-Arm und etwa 9 % im Teriflunomid-Arm auf. In der ULTIMATE II lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch im Teriflunomid-Arm mit etwa 12 % höher als im Ublituximab-Arm mit 4 %. Der häufigste Grund für den Therapieabbruch in beiden Studien war der Rückzug der Einwilligungserklärung. Angaben zum Studienabbruch liegen nicht vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 3 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ULTIMATE I	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ULTIMATE II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Er begründet die Einschätzung damit, dass der überwiegende Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung sei und für den deutschen Versorgungskontext relevante Endpunkte erhoben worden seien. Gemäß pU zeigen sich außerdem keine fazitrelevanten Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal Region (USA / Westeuropa vs. Osteuropa).

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.2 Vom pU vorgelegte Metaanalysen der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Für die Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Addendums liegen Ergebnisse aus IPD-Metaanalysen auf Basis der relevanten Teilpopulationen der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II vor. Beide Studien sind hinsichtlich des Designs und der Methodik identisch, da sie auf identischen Protokollen basieren. Darüber hinaus sind die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der vorgelegten Teilpopulationen zwischen den Studien hinreichend ähnlich (siehe Abschnitt 2.1). Eine metaanalytische Zusammenfassung beider Studien wird daher als sachgerecht angesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - bestätigte Krankheitsschübe (operationalisiert über die jährliche Schubrate)
 - bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert, bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen)
 - Schwerergrad der Behinderung (erhoben anhand des Multiple Sclerosis Functional Composite [MSFC] Scores)
 - Fatigue gemessen anhand des Fatigue Impact Scale (FIS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQoL-54) Fragebogens
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - infusionsbedingte Reaktionen (UEs)
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], SUE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der in den nachgereichten Unterlagen weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 4 zeigt, für welche Endpunkte in den Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität ^a	Bestätigte Krankheitsschübe ^b	Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) ^c	Schweregrad der Behinderung (MSFC) ^d	Fatigue (FIS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54)	SUEs	Schwere UEs ^e	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen (UEs) ^f	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	Weitere spezifische UEs ^g	
ULTIMATE I	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
ULTIMATE II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.

b. Operationalisiert über die jährliche Schubrate; ein Schub war definiert als neue oder sich verschlechternde neurologische Symptome, die ≥ 24 Stunden andauerten, ohne dass Fieber, Verletzungen, Infektionen oder Arzneimittelnebenwirkungen vorlagen. Die Symptome mussten auf die Erkrankung zurückzuführen gewesen sein und ihnen musste eine Phase neurologischer Stabilität oder neurologischer Verbesserung von ≥ 30 Tagen vorausgegangen sein. Die Symptome mussten einhergegangen sein mit einem Anstieg des EDSS-Werts um $\geq 0,5$ Punkte oder mit einem Anstieg um ≥ 2 Punkte in einem der relevanten EDSS-Funktionssysteme oder mit einem Anstieg um 1 Punkt bei ≥ 2 der relevanten EDSS-Funktionssysteme. Jeder Schub musste durch ein unabhängiges Komitee (IRAP) auf Basis der dokumentierten neurologischen Untersuchungen bestätigt worden sein.

c. Definiert als Erhöhung des EDSS-Werts um ≥ 1 Punkt vom Ausgangswert bei Patienten mit einem EDSS-Wert von 0 bis einschließlich 5,5 zu Studienbeginn oder um $\geq 0,5$ Punkte vom Ausgangswert bei Patienten mit einem EDSS-Wert von $> 5,5$ Punkten zu Studienbeginn. Die Progression der Behinderung galt als bestätigt, wenn der Anstieg des EDSS-Werts über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen nach der ersten Dokumentation der neurologischen Verschlechterung bestätigt wurde.

d. Die validierte Version des Instruments umfasst den T25-FW (Gehfähigkeit), 9-HPT (Koordination) und PASAT-3 (Kognition).

e. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

f. operationalisiert über eine vom pU zusammengestellte PT-Liste

g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Alopezie (PT, UEs), Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs^e).

9-HPT: 9-Hole Peg Test; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FIS: Fatigue Impact Scale; IRAP: Independent Relapse Adjudication Panel; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis

Anmerkungen zu Endpunkten

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

Der pU legt neben Auswertungen zur bestätigten Behinderungsprogression auch Auswertungen zur bestätigten Behinderungsverbesserung (ebenfalls EDSS-basiert) vor, jeweils operationalisiert als Zeit bis zur Behinderungsprogression bzw. Behinderungsverbesserung bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen. Die Auswertungen zur bestätigten Behinderungsverbesserung werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Der Großteil der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation der ULTIMATE-Studien hatte zu Studienbeginn einen EDSS-Wert von $\leq 3,5$ (75 % in der ULTIMATE I und 79 % in der ULTIMATE II, siehe Tabelle 2). Die EDSS-Skala reicht von 0 bis 10 Punkte und steigt ab einem EDSS-Wert von 1,0 in 0,5-Punkteschritten an. Eine steigende Punktzahl bedeutet eine Zunahme der Behinderung in verschiedenen Funktionssystemen wie z. B der motorischen Funktion. Ein EDSS-Wert von $\leq 3,5$ liegt somit eher im unteren Bereich der Skala und umfasst Patientinnen und Patienten mit keiner, minimaler bzw. maximal mit moderater Behinderung in einem Funktionssystem. Eine Verschlechterung der Behinderung stellt daher die inhaltlich relevantere Operationalisierung für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation der ULTIMATE-Studien dar und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Unabhängig davon zeigt sich für die bestätigte Behinderungsverbesserung in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schweregrad der Behinderung (erhoben anhand des Multiple Sclerosis Functional Composite [MSFC]) / Symbol Digit Modalities Test [SDMT])

Der MSFC ist ein multidimensionales Instrument zur Abbildung des Schweregrades der Behinderung durch die multiple Sklerose. Dabei wird ein standardisierter Gesamtwert (MSFC-z-Score) aus den Ergebnissen des Timed 25-Foot Walk (T25-FW) Test zur Erfassung der Gehfähigkeit, des 9-Hole Peg Test (9-HPT) zur Erfassung der Koordination sowie des Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3) zur Beurteilung der Kognition berechnet [13]. Der pU legt zusätzlich zum MSFC auch Ergebnisse zum SDMT vor. Der SDMT ist ein Test zur Messung der Aufmerksamkeit und kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, der mitunter im Rahmen des MSFC als Ersatz für den PASAT-3 eingesetzt wird. In den ULTIMATE-Studien wurden sowohl der SDMT als auch der PASAT-3 erhoben, wobei der PASAT-3 als Komponente in die Auswertungen des MSFC eingeht. Diese Auswertungen zum MSFC werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, um den Schweregrad der Behinderung abzubilden. Da die kognitive Beeinträchtigung somit in der vorliegenden Nutzenbewertung bereits über den PASAT-3 als Komponente des MSFC berücksichtigt wird, wird auf die Darstellung der Ergebnisse zum SDMT verzichtet.

Der pU legt mit den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung erhoben mittels MSFC Responderanalysen zum Anteil der

Patientinnen und Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite (PASAT-3) bzw. um mindestens 15 % bezogen auf den individuellen Wert zu Studienbeginn (MSFC-z, T25-FW und 9-HPT) vor. Stetige Auswertungen zur Veränderung gegenüber Studienbeginn stellt der pU ergänzend im Anhang dar. Der MSFC-z-Score sowie dessen Komponenten T25-FW und 9-HPT weisen jeweils keine feste Skalenspannweite auf. Die Skalen des T25-FW und 9-HPT (Gehzeit und Zeit für das Absolvieren des Koordinationstests) sind nach oben hin offen. Der MSFC z-Score hat ebenfalls keine festen Grenzen, da er nach oben sowie unten von dem Wert einer Referenzpopulation abweichen kann. Daher ist die Anwendung von Responderanalysen mit einem definiertem Responsekriterium nicht geeignet. Das Vorgehen des pU, stattdessen die Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 % vom individuellen Wert zu Studienbeginn heranzuziehen, führt zu unterschiedlichen Schwellenwerten je Patientin bzw. Patient. Dabei ist unklar, ob eine Veränderung im MSFC-z, T25-FW und 9-HPT mit einer Responseschwelle von 15 % bezogen auf den individuellen Wert zu Studienbeginn jeweils eine patientenrelevante Änderung darstellt. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum MSFC werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Stattdessen werden für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung erhoben mittels MSFC die stetigen Auswertungen zur Veränderung gegenüber Studienbeginn zu Woche 96 herangezogen.

Fatigue (erhoben anhand des Fatigue Impact Scale [FIS])

Der FIS ist ein Fragebogen, der die Fatigue-bezogene Symptomatik sowie deren Auswirkungen auf das tägliche Leben von Patientinnen und Patienten mit multipler Sklerose in 3 Dimensionen (kognitiv, physisch, sozial) abbildet. Der Fragebogen umfasst insgesamt 40 Items, die von den Patientinnen und Patienten auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet werden, wobei eine niedrige Punktzahl eine geringe Auswirkung der Fatigue bedeutet. Aus den Punktzahlen der kognitiven Dimension sowie physischen Dimension, jeweils mit einer Skala von 0 bis 40, und der sozialen Dimension mit einer Skala von 0 bis 80 wird ein Gesamtscore gebildet, der von 0 bis 160 reichen kann.

Der pU legt mit den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 96 für die einzelnen Dimensionen sowie für den Gesamtscore vor. Aus den zusätzlich vom pU im Anhang dargestellten Ergebnissen zu den Verlaufswerten der FIS geht hervor, dass sich die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation zu Studienbeginn mit einer Punktzahl von etwa 49 im Gesamtscore im Ublituximab-Arm und etwa 45 im Teriflunomid-Arm eher im unteren Bereich der Skala befinden und somit die Fatigue zu Studienbeginn eine eher geringe Auswirkung auf das alltägliche Leben in den Dimensionen kognitiv, physisch und sozial hat. Dennoch ist für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung der Fatigue möglich und patientenrelevant. In den gepoolten

ULTIMATE-Studien zeigte sich zudem bei annähernd gleich vielen Patientinnen und Patienten der Teilpopulation eine Verbesserung bzw. eine Verschlechterung des FIS-Gesamtscore im Studienverlauf. Daher wird für den Endpunkt Fatigue, erhoben anhand des FIS, sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung als geeignete Operationalisierung betrachtet. Die Ergebnisse werden für die Bewertung des Zusatznutzens in der Gesamtschau interpretiert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand des Multiple Sclerosis Quality of Life 54 [MSQoL-54]) / Short Form-36 Health Survey [SF-36])

Der MSQoL-54 ist ein Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis von allgemeinen und indikationsspezifischen Fragen. Er wurde aufbauend auf der Version 1 des SF-36 speziell für Patientinnen und Patienten mit multipler Sklerose entwickelt. Der MSQoL-54 umfasst 12 Subskalen (physische Gesundheit, physische Rolleneinschränkungen, emotionale Rolleneinschränkungen, Schmerzen, emotionales Wohlbefinden, Energie, Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktion, kognitive Funktion, gesundheitliche Belastung, allgemeine Lebensqualität und sexuelle Funktion) sowie 2 Einzelitems (Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion und Veränderung des Gesundheitszustands). Aus den Werten der Subskalen können die 2 Summenscores Physical Health Composite Score (PHCS) bzw. Mental Health Composite Score (MHCS) gebildet werden, die die physische Gesundheit bzw. psychische Gesundheit zusammenfassen. Die 2 Einzelitems gehen nicht in die Summenscores PHCS und MHCS ein. Sowohl in den einzelnen Subskalen als auch in den Summenscores und Einzelitems können Werte von 0 bis 100 erreicht werden, wobei höhere Punktzahlen eine höhere Lebensqualität bedeuten.

Der pU legt mit den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben anhand des MSQoL-54 Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung zu Woche 96 sowohl für die Summenscores PHCS und MHCS als auch für die einzelnen Subskalen und für die beiden Einzelitems vor. Als Responsekriterium zieht der pU jeweils einen Wert von mindestens 15 % der Skalenspannweite heran. Die vom pU vorgelegten Analysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Aus den zusätzlich vom pU im Anhang dargestellten Ergebnissen zu den Verlaufswerten des MSQoL-54 geht hervor, dass sich die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation der ULTIMATE-Studien zu Studienbeginn mit einer Punktzahl von 62 im PHCS und 64 im MHCS (Ublituximab-Arm) bzw. 65 im PHCS und 67 im MHCS (Teriflunomid-Arm) etwa im mittleren Bereich der Skala befinden. Da somit für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben anhand des MSQoL-54 möglich ist, werden in der Nutzenbewertung sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung jeweils als geeignete Operationalisierung betrachtet. Die Ergebnisse werden für die Bewertung des Zusatznutzens in der Gesamtschau interpretiert.

Die vom pU zusätzlich präsentierten Ergebnisse zum SF-36 (Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung im SF-36 zu Woche 96 mit Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite) werden nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen, da die Informationen bereits in den MSQoL-54 einfließen.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Mit den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen legt der pU für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zusätzliche Auswertungen zu den Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) vor, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse ausgeschlossen wurden. Die als erkrankungsbezogen definierten Ereignisse wurden gemäß Angaben des pU im Modul 4 A des ursprünglichen Dossiers von 2 medizinischen Experten unabhängig voneinander zusammengestellt und umfassen eine umfangreiche Liste bestehend aus 135 verschiedenen bevorzugten Begriffen (PTs) nach Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA). Diese Liste enthält zu einem großen Anteil unspezifische UE-Ereignisse, die auch infolge einer anderen Erkrankung als der multiplen Sklerose auftreten können, wie z. B. die PT-Ereignisse Sturz, Bronchitis und Adipositas. Zudem wurden PTs, die eindeutig im Zusammenhang mit der multiplen Sklerose bzw. deren Progression stehen, wie z. B. Multiple-Sklerose-Rezidiv, nicht in dieser Liste aufgeführt. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Daher werden die Auswertungen der TEAEs unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Auswertungen zu den Gesamtraten der SUEs und schweren UEs, jeweils ohne Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen, sind in der vorliegenden Situation dennoch geeignet, da aus den Listen der aufgetretenen Ereignisse nach PT/SOC hervorgeht, dass keine Ereignisse in die Auswertungen eingegangen sind, die eindeutig eine Progression der Grunderkrankung darstellen (wie z. B. Multiple-Sklerose-Rezidiv). Die Gesamtraten der SUEs und schweren UEs ohne Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse werden somit zur Nutzenbewertung herangezogen.

Infusionsbedingte Reaktionen (UEs)

Der pU legt mit den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen Auswertungen zum Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen basierend auf den Ereignissen einer PT-Liste vor, die gemäß Angaben des pU im Modul 4 A des ursprünglichen Dossiers präspezifiziert war. Wie bereits in der Dossierbewertung A24-13 beschrieben, geht dies jedoch aus den Studienunterlagen sowie den nachgereichten Unterlagen des pU weiterhin nicht eindeutig hervor. Die PT-Liste umfasst u. a. Symptome, die Haut (z. B. Pruritus, Urtikaria), Atemwege (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmus), Kreislauf (z. B. Hypotonie) und Gastrointestinaltrakt (z. B. Übelkeit, Erbrechen) betreffen, sowie vereinzelt sich aus den Symptomen ergebende klinische Diagnosen einer Infusionsreaktion (z. B. die PTs Infusionsreaktion, Überempfindlichkeit). Gemäß Angaben im Studienprotokoll wurden aufgetretene Ereignisse als infusionsbedingte

Reaktion dokumentiert, die während der Infusion oder bis zu 24 Stunden nach dem Ende der Infusion aufgetreten waren. Diese Operationalisierung wird als geeignete Abbildung infusionsbedingter Reaktionen angesehen und in der vorliegenden Datenkonstellation zur Nutzenbewertung herangezogen. Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen werden die vom pU vorgelegten Auswertungen auf UE-Ebene, unabhängig vom Schweregrad, herangezogen.

Wie bereits in der Dossierbewertung A24-13 beschrieben, ging aus dem ursprünglichen Dossier nicht eindeutig hervor, ob die dem Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen zugrunde liegenden Ereignisse auch in die allgemeine UE-Auswertung der TEAEs eingehen. Mit den Stellungnahmen stellt der pU klar, dass die allgemeine UE-Auswertung der TEAEs alle UEs erfasst, die während der Studie aufgetreten sind. Damit ist die Interpretierbarkeit der häufigen PTs / SOCs nicht eingeschränkt.

2.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 5 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtmortalität ^a	Bestätigte Krankheitsschübe ^b	Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) ^c	Schweregrad der Behinderung (MSFC) ^d	Fatigue (FIS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54)	SUEs	Schwere UEs ^e	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen (UEs) ^f	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	Weitere spezifische UEs ^g	
ULTIMATE I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
ULTIMATE II	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 b. Operationalisiert über die jährliche Schubrate; ein Schub war definiert als neue oder sich verschlechternde neurologische Symptome, die ≥ 24 Stunden andauerten, ohne dass Fieber, Verletzungen, Infektionen oder Arzneimittelnebenwirkungen vorlagen. Die Symptome mussten auf die Erkrankung zurückzuführen gewesen sein und ihnen musste eine Phase neurologischer Stabilität oder neurologischer Verbesserung von ≥ 30 Tagen vorausgegangen sein. Die Symptome mussten einhergegangen sein mit einem Anstieg des EDSS-Werts um $\geq 0,5$ Punkte oder mit einem Anstieg um ≥ 2 Punkte in einem der relevanten EDSS-Funktionssysteme oder mit einem Anstieg um 1 Punkt bei ≥ 2 der relevanten EDSS-Funktionssysteme. Jeder Schub musste durch ein unabhängiges Komitee (IRAP) auf Basis der dokumentierten neurologischen Untersuchungen bestätigt worden sein.
 c. Definiert als Erhöhung des EDSS-Werts um ≥ 1 Punkt vom Ausgangswert bei Patienten mit einem EDSS-Wert von 0 bis einschließlich 5,5 zu Studienbeginn oder um $\geq 0,5$ Punkte vom Ausgangswert bei Patienten mit einem EDSS-Wert von $> 5,5$ Punkten zu Studienbeginn. Die Progression der Behinderung galt als bestätigt, wenn der Anstieg des EDSS-Werts über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen nach der ersten Dokumentation der neurologischen Verschlechterung bestätigt wurde.
 d. Die validierte Version des Instruments umfasst den T25-FW (Gehfähigkeit), 9-HPT (Koordination) und PASAT-3 (Kognition).
 e. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
 f. operationalisiert über eine vom pU zusammengestellte PT-Liste
 g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Alopezie (PT, UEs), Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs^e).

9-HPT: 9-Hole Peg Test; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FIS: Fatigue Impact Scale; H: hoch; IRAP: Independent Relapse Adjudication Panel; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; N: niedrig; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für alle Endpunkte als niedrig eingestuft.

2.3.3 Ergebnisse

Tabelle 6, Tabelle 7, Tabelle 8 und Tabelle 9 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ublituximab mit Teriflunomid bei therapienaiven Patientinnen und Patienten mit RMS ohne Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf zusammen. Die im Stellungnahmeverfahren und im Nachgang der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt. Forest Plots zu den eigenen Berechnungen sind in Anhang B dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang C dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotom], gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab vs. Teriflunomid
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a					
ULTIMATE I	99	1 (1,0)	91	0 (0,0)	– ^b
ULTIMATE II	75	0 (0,0)	94	0 (0,0)	– ^b
Gesamt					– ^b
Morbidität					
Fatigue (FIS – Verbesserung / Verschlechterung zu Woche 96 ^c)					
Gesamtscore					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	17 (17,5)	90	9 (10,0)	1,75 [0,82; 3,73]; 0,144 ^d
ULTIMATE II	75	15 (20,0)	93	12 (12,9)	1,55 [0,77; 3,11]; 0,229 ^d
Gesamt ^e					1,64 [0,99; 2,74]; 0,057
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	12 (12,4)	90	10 (11,1)	1,11 [0,51; 2,45]; 0,808 ^d
ULTIMATE II	75	6 (8,0)	93	9 (9,7)	0,83 [0,31; 2,22]; 0,734 ^d
Gesamt ^e					0,99 [0,53; 1,83]; 0,970

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotom], gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab vs. Teriflunomid RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
kognitive Dimension					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	21 (21,6)	90	14 (15,6)	1,39 [0,75; 2,57] ^d
ULTIMATE II	75	17 (22,7)	93	19 (20,4)	1,11 [0,62; 1,98] ^d
Gesamt ^e					1,24 [0,81; 1,89]
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	16 (16,5)	90	16 (17,8)	0,93 [0,49; 1,74] ^d
ULTIMATE II	75	7 (9,3)	93	10 (10,8)	0,87 [0,35; 2,17] ^d
Gesamt ^e					0,91 [0,54; 1,53]
physische Dimension					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	23 (23,7)	90	14 (15,6)	1,52 [0,84; 2,78] ^d
ULTIMATE II	75	18 (24,0)	93	17 (18,3)	1,31 [0,73; 2,37] ^d
Gesamt ^e					1,42 [0,93; 2,16]
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	19 (19,6)	90	16 (17,8)	1,10 [0,60; 2,01] ^d
ULTIMATE II	75	7 (9,3)	93	14 (15,1)	0,62 [0,26; 1,46] ^d
Gesamt ^e					0,89 [0,55; 1,46]
soziale Dimension					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	15 (15,5)	90	10 (11,1)	1,39 [0,66; 2,94] ^d
ULTIMATE II	75	12 (16,0)	93	13 (14,0)	1,14 [0,56; 2,36] ^d
Gesamt ^e					1,26 [0,75; 2,12]
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	15 (15,5)	90	10 (11,1)	1,39 [0,66; 2,94] ^d
ULTIMATE II	75	6 (8,0)	93	12 (12,9)	0,62 [0,24; 1,57] ^d
Gesamt ^e					1,00 [0,56; 1,77]

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotom], gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab vs. Teriflunomid RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
MSQoL-54 – Verbesserung / Verschlechterung zu Woche 96 ^f					
Summenscore PHCS					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	24 (24,7)	90	12 (13,3)	1,86 [0,99; 3,49]; 0,049 ^d
ULTIMATE II	75	11 (14,7)	93	10 (10,8)	1,36 [0,61; 3,04]; 0,592 ^d
Gesamt ^e					1,65 [1,01; 2,70]; 0,047
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	5 (5,2)	90	7 (7,8)	0,66 [0,22; 2,01]; 0,532 ^d
ULTIMATE II	75	1 (1,3)	93	10 (10,8)	0,12 [0,02; 0,95]; 0,014 ^d
Gesamt ^e					0,37 [0,14; 0,93]; 0,035
Summenscore MHCS					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	20 (20,6)	90	15 (16,7)	1,24 [0,68; 2,27]; 0,532 ^d
ULTIMATE II	75	19 (25,3)	93	17 (18,3)	1,39 [0,78; 2,47]; 0,354 ^d
Gesamt ^e					1,31 [0,86; 1,99]; 0,205
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	7 (7,2)	90	7 (7,8)	0,93 [0,34; 2,54]; 0,911 ^d
ULTIMATE II	75	5 (6,7)	93	16 (17,2)	0,39 [0,15; 1,01]; 0,046 ^d
Gesamt ^e					0,57 [0,29; 1,12]; 0,104
physische Gesundheit					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	26 (26,8)	90	11 (12,2)	2,19 [1,15; 4,18] ^d
ULTIMATE II	75	11 (14,7)	93	13 (14,0)	1,05 [0,50; 2,21] ^d
Gesamt ^e					1,62 [1,00; 2,61]
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	17 (17,5)	90	12 (13,3)	1,31 [0,67; 2,60] ^d
ULTIMATE II	75	6 (8,0)	93	15 (16,1)	0,50 [0,20; 1,22] ^d
Gesamt ^e					0,89 [0,52; 1,51]

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotom], gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab vs. Teriflunomid RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitswahrnehmung					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	19 (19,6)	90	17 (18,9)	1,04 [0,58; 1,87] ^d
ULTIMATE II	75	16 (21,3)	93	22 (23,7)	0,90 [0,51; 1,59] ^d
Gesamt ^e					0,97 [0,64; 1,45]
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	9 (9,3)	90	14 (15,6)	0,60 [0,27; 1,31] ^d
ULTIMATE II	75	11 (14,7)	93	22 (23,7)	0,62 [0,32; 1,20] ^d
Gesamt ^e					0,61 [0,37; 1,01]
Energie					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	30 (30,9)	90	20 (22,2)	1,39 [0,85; 2,27] ^d
ULTIMATE II	75	27 (36,0)	93	23 (24,7)	1,46 [0,91; 2,32] ^d
Gesamt ^e					1,42 [1,02; 1,99]
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	8 (8,2)	90	5 (5,6)	1,48 [0,50; 4,37] ^d
ULTIMATE II	75	5 (6,7)	93	15 (16,1)	0,41 [0,16; 1,09] ^d
Gesamt ^e					0,71 [0,36; 1,41]
physische Rolleneinschränkungen					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	35 (36,1)	90	21 (23,3)	1,55 [0,98; 2,45] ^d
ULTIMATE II	75	26 (34,7)	93	24 (25,8)	1,34 [0,84; 2,14] ^d
Gesamt ^e					1,45 [1,04; 2,00]
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	16 (16,5)	90	16 (17,8)	0,93 [0,49; 1,74] ^d
ULTIMATE II	75	12 (16,0)	93	24 (25,8)	0,62 [0,33; 1,16] ^d
Gesamt ^e					0,75 [0,49; 1,17]

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotom], gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab vs. Teriflunomid RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
soziale Funktion					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	22 (22,7)	90	22 (24,4)	0,93 [0,55; 1,56] ^d
ULTIMATE II	75	19 (25,3)	93	18 (19,4)	1,31 [0,74; 2,31] ^d
Gesamt ^e					1,09 [0,74; 1,59]
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	17 (17,5)	90	14 (15,6)	1,13 [0,59; 2,15] ^d
ULTIMATE II	75	11 (14,7)	93	24 (25,8)	0,57 [0,30; 1,08] ^d
Gesamt ^e					0,79 [0,51; 1,25]
Schmerzen					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	23 (23,7)	90	20 (22,2)	1,07 [0,63; 1,81] ^d
ULTIMATE II	75	25 (33,3)	93	15 (16,1)	2,07 [1,18; 3,63] ^d
Gesamt ^e					1,46 [1,00; 2,13]
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	14 (14,4)	90	18 (20,0)	0,72 [0,38; 1,36] ^d
ULTIMATE II	75	9 (12,0)	93	18 (19,4)	0,62 [0,30; 1,30] ^d
Gesamt ^e					0,67 [0,42; 1,09]
emotionales Wohlbefinden					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	17 (17,5)	90	12 (13,3)	1,31 [0,67; 2,60] ^d
ULTIMATE II	75	24 (32,0)	93	18 (19,4)	1,65 [0,97; 2,81] ^d
Gesamt ^e					1,51 [0,99; 2,29]
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	10 (10,3)	90	10 (11,1)	0,93 [0,41; 2,12] ^d
ULTIMATE II	75	8 (10,7)	93	21 (22,6)	0,47 [0,22; 1,01] ^d
Gesamt ^e					0,63 [0,37; 1,10]

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotom], gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab vs. Teriflunomid RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
emotionale Rolleneinschränkungen					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	26 (26,8)	90	23 (25,6)	1,05 [0,65; 1,70] ^d
ULTIMATE II	75	20 (26,7)	93	20 (21,5)	1,24 [0,72; 2,13] ^d
Gesamt ^e					1,13 [0,79; 1,62]
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	14 (14,4)	90	11 (12,2)	1,18 [0,57; 2,46] ^d
ULTIMATE II	75	9 (12,0)	93	21 (22,6)	0,53 [0,26; 1,09] ^d
Gesamt ^e					0,78 [0,47; 1,29]
kognitive Funktion					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	20 (20,6)	90	13 (14,4)	1,43 [0,76; 2,70] ^d
ULTIMATE II	75	24 (32,0)	93	18 (19,4)	1,65 [0,97; 2,81] ^d
Gesamt ^e					1,55 [1,03; 2,33]
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	16 (16,5)	90	6 (6,7)	2,47 [1,01; 6,05] ^d
ULTIMATE II	75	5 (6,7)	93	15 (16,1)	0,41 [0,16; 1,09] ^d
Gesamt ^e					1,07 [0,59; 1,94]
sexuelle Funktion					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	16 (16,5)	90	15 (16,7)	0,99 [0,52; 1,88] ^d
ULTIMATE II	75	7 (9,3)	93	11 (11,8)	0,79 [0,32; 1,94] ^d
Gesamt ^e					0,91 [0,54; 1,54]
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	17 (17,5)	90	16 (17,8)	0,99 [0,53; 1,83] ^d
ULTIMATE II	75	15 (20,0)	93	20 (21,5)	0,93 [0,51; 1,69] ^d
Gesamt ^e					0,96 [0,62; 1,47]

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotom], gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab vs. Teriflunomid RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
gesundheitliche Belastung					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	37 (38,1)	90	29 (32,2)	1,18 [0,80; 1,75] ^d
ULTIMATE II	75	29 (38,7)	93	24 (25,8)	1,50 [0,96; 2,34] ^d
Gesamt ^e					1,31 [0,98; 1,76]
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	12 (12,4)	90	16 (17,8)	0,70 [0,35; 1,39] ^d
ULTIMATE II	75	10 (13,3)	93	17 (18,3)	0,73 [0,36; 1,50] ^d
Gesamt ^e					0,71 [0,43; 1,17]
allgemeine Lebensqualität					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	11 (11,3)	90	9 (10,0)	1,13 [0,49; 2,61] ^d
ULTIMATE II	75	10 (13,3)	93	11 (11,8)	1,13 [0,51; 2,51] ^d
Gesamt ^e					1,13 [0,63; 2,01]
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	7 (7,2)	90	7 (7,8)	0,93 [0,34; 2,54] ^d
ULTIMATE II	75	6 (8,0)	93	8 (8,6)	0,93 [0,34; 2,56] ^d
Gesamt ^e					0,93 [0,45; 1,90]
<i>Veränderung des Gesundheitszustands (ergänzend dargestellt)^g</i>					
Verbesserung					
ULTIMATE I	97	38 (39,2)	90	42 (46,7)	0,84 [0,60; 1,17] ^d
ULTIMATE II	75	44 (58,7)	93	35 (37,6)	1,56 [1,13; 2,15] ^d
Gesamt ^e					1,14 [0,91; 1,43]
Verschlechterung					
ULTIMATE I	97	13 (13,4)	90	9 (10,0)	1,34 [0,60; 2,98] ^d
ULTIMATE II	75	8 (10,7)	93	19 (20,4)	0,52 [0,24; 1,13] ^d
Gesamt ^e					0,81 [0,47; 1,39]

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotom], gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab vs. Teriflunomid RR [95 %-KI]; p-Wert
	Studie	N Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
<i>Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (ergänzend dargestellt)^b</i>					
<i>Verbesserung</i>					
ULTIMATE I	97	21 (21,6)	90	19 (21,1)	1,03 [0,59; 1,78] ^d
ULTIMATE II	75	15 (20,0)	93	29 (31,2)	0,64 [0,37; 1,11] ^d
Gesamt ^e					0,81 [0,55; 1,19]
<i>Verschlechterung</i>					
ULTIMATE I	97	23 (23,7)	90	24 (26,7)	0,89 [0,54; 1,46] ^d
ULTIMATE II	75	14 (18,7)	93	20 (21,5)	0,87 [0,47; 1,60] ^d
Gesamt ^e					0,88 [0,60; 1,29]
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
ULTIMATE I	99	81 (81,8)	91	76 (83,5)	–
ULTIMATE II	75	63 (84,0)	94	85 (90,4)	–
SUEs					
ULTIMATE I	99	5 (5,1)	91	7 (7,7)	0,66 [0,22; 2,00]; 0,531 ^d
ULTIMATE II	75	10 (13,3)	94	5 (5,3)	2,51 [0,90; 7,02]; 0,071 ^d
Gesamt ^e					1,36 [0,66; 2,77]; 0,404
schwere UEs ^h					
ULTIMATE I	99	17 (17,2)	91	13 (14,3)	1,20 [0,62; 2,33]; 0,623 ^d
ULTIMATE II	75	12 (16,0)	94	4 (4,3)	3,76 [1,26; 11,18]; 0,010 ^d
Gesamt ^e					1,73 [0,9996; 3,01]; 0,0502
Abbruch wegen UEs					
ULTIMATE I	99	6 (6,1)	91	0 (0)	11,96 [0,68; 209,36]; 0,018 ^d
ULTIMATE II	75	1 (1,3)	94	0 (0)	3,75 [0,15; 90,75]; 0,343 ^d
Gesamt ^e					8,18 [0,99; 67,83]; 0,051
infusionsbedingte Reaktionen (UEs) ⁱ					
ULTIMATE I	99	44 (44,4)	91	10 (11,0)	4,04 [2,17; 7,55]; < 0,001 ^d
ULTIMATE II	75	30 (40,0)	94	11 (11,7)	3,42 [1,84; 6,36]; < 0,001 ^d
Gesamt ^e					3,74 [2,41; 5,82]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)					
ULTIMATE I	99	4 (4,0)	91	2 (2,2)	1,84 [0,34; 9,80]; 0,533 ^d
ULTIMATE II	75	2 (2,7)	94	3 (3,2)	0,84 [0,14; 4,87]; 0,910 ^d
Gesamt ^e					1,28 [0,39; 4,20]; 0,688

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotom], gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab vs. Teriflunomid
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)					
ULTIMATE I	99	6 (6,1)	91	0 (0)	11,96 [0,68; 209,36]; 0,018 ^d
ULTIMATE II	75	5 (6,7)	94	0 (0)	13,75 [0,77; 244,78]; 0,011 ^d
Gesamt ^e					12,78 [1,68; 97,37]; 0,014
Alopezie (PT, UEs)					
ULTIMATE I	99	1 (1,0)	91	10 (11,0)	0,09 [0,01; 0,70]; 0,003 ^d
ULTIMATE II	75	4 (5,3)	94	17 (18,1)	0,29 [0,10; 0,84]; 0,013 ^d
Gesamt ^e					0,21 [0,09; 0,53]; < 0,001
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>b. Auf die Durchführung einer Effektschätzung (einschließlich Konfidenzintervall und p-Wert) wurde aufgrund der geringen Ereigniszahl verzichtet.</p> <p>c. Eine Zunahme / Abnahme um ≥ 15 % des Wertebereichs im Vergleich zu Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung / Verbesserung angesehen (Wertebereich für die kognitive Dimension sowie für die physische Dimension 0 bis 40, für die soziale Dimension 0 bis 80 und für den Gesamtscore 0 bis 160).</p> <p>d. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [14]). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden möglich.</p> <p>e. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (Metaanalyse nach Mantel und Haenszel)</p> <p>f. Eine Zunahme / Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung angesehen (Wertebereich 0 bis 100).</p> <p>g. Das Item wird in keinem der Summenscores berücksichtigt.</p> <p>h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>i. darin enthalten: grippeähnliche Erkrankung (PT, UEs), Fieber (PT, UEs)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FIS: Fatigue Impact Scale; KI: Konfidenzintervall; MHCS: Mental Health Composite Score; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PHCS: Physical Health Composite Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ublituximab			Teriflunomid			Ublituximab vs. Teriflunomid
	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidität							
bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)							
jährliche Schubrate							
ULTIMATE I	97	13	k. A. ^b	90	19	k. A. ^b	0,62 [0,13; 1,11]; 0,231
ULTIMATE II	75	5	0,04 [0,01; 0,15]	93	24	0,14 [0,05; 0,41]	0,27 [-0,01; 0,55]; 0,014
Gesamt ^c							0,42 [0,15; 0,68]; 0,007
<p>a. jährliche Schubrate und KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich der präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren (EDSS-Strata und Region) und mit der logarithmierten Behandlungsdauer als Offset-Variable</p> <p>b. Laut pU: Da die Regressionsmodelle nicht konvergierten, konnten Effektschätzer nicht berichtet werden.</p> <p>c. berechnet aus Metaanalyse</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n_E: Anzahl Ereignisse (mehrere Ereignisse pro Patientin oder Patient möglich); RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich:
Ublituximab vs. Teriflunomid

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab vs. Teriflunomid HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) ^b					
ULTIMATE I	97	n. e. 1 (1,0)	90	n. e. 2 (2,2)	0,46 [0,04; 5,10]; 0,518
ULTIMATE II	75	n. e. 3 (4,0)	93	n. e. 6 (6,5)	0,59 [0,15; 2,38]; 0,457
Gesamt ^c					0,52 [0,16; 1,72]; 0,276
<p>a. Effekt, KI und p-Wert: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, unklar, welche Faktoren zur Adjustierung und / oder Stratifizierung verwendet wurden; p-Wert: Score-Test</p> <p>b. definiert als Erhöhung des EDSS-Werts um ≥ 1 Punkt vom Ausgangswert bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Wert von 0 bis einschließlich 5,5 zu Studienbeginn oder um $\geq 0,5$ Punkte vom Ausgangswert bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Wert von $> 5,5$ Punkten zu Studienbeginn; bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen</p> <p>c. berechnet aus Metaanalyse</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ublituximab			Teriflunomid			Ublituximab vs. Teriflunomid
	Studie	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
Morbidity							
Schweregrad der Behinderung (MSFC)							
z-Score ^c							
ULTIMATE I	97	0,03 (1,94)	0,64 [0,39; 0,89]	90	0,09 (1,74)	0,39 [0,14; 0,64]	0,25 [-0,01; 0,52]; 0,062
ULTIMATE II	75	-0,18 (2,58)	0,66 [0,36; 0,97]	93	0,01 (1,85)	0,54 [0,27; 0,82]	0,12 [-0,19; 0,43]; 0,455
Gesamt ^d							0,19 [-0,02; 0,40]; 0,080
Gehfähigkeit (T25-FW [Sekunden] ^e)							
ULTIMATE I	97	6,86 (5,81)	0,13 [-0,19; 0,45]	90	6,33 (3,47)	0,16 [-0,16; 0,48]	-0,03 [-0,40; 0,34]
ULTIMATE II	75	7,12 (5,56)	-0,18 [-0,76; 0,40]	93	6,69 (4,05)	-0,22 [-0,75; 0,32]	0,04 [-0,67; 0,74]
Gesamt ^d							0,01 [-0,38; 0,40]
Koordination (9-HPT [Sekunden] ^e)							
ULTIMATE I	97	0,04 (0,01)	0,002 [0,001; 0,004]	90	0,04 (0,01)	0,001 [-0,001; 0,002]	0,001 [-0,000; 0,003]
ULTIMATE II	75	0,05 (0,01)	0,003 [0,001; 0,005]	93	0,05 (0,01)	0,000 [-0,001; 0,002]	0,003 [0,001; 0,004]
Gesamt ^d							0,002 [0,001; 0,003]
Kognition (PASAT-3 [korrekte Antworten] ^c)							
ULTIMATE I	97	46,80 (9,65)	4,84 [2,84; 6,85]	90	45,93 (11,27)	3,67 [1,68; 5,66]	1,18 [-0,83; 3,19]
ULTIMATE II	75	46,68 (12,40)	4,68 [2,66; 6,71]	93	46,52 (12,01)	5,17 [3,30; 7,04]	-0,48 [-2,39; 1,43]
Gesamt ^d							0,35 [-1,11; 1,81]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Effekt, KI und p-Wert: MMRM ohne Ersetzungsstrategie für fehlende Werte (mit unstrukturierter Kovarianzmatrix, eingeschränkter Maximum-Likelihood-Schätzung und Satterthwaite-Approximation), adjustiert bezüglich Region, EDSS-Strata, Auswertungszeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Auswertungszeitpunkt, Ausgangswert</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ublituximab.</p> <p>d. berechnet aus Metaanalyse</p> <p>e. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ublituximab.</p>							

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Ublituximab			Teriflunomid			Ublituximab vs. Teriflunomid
Endpunkt	N ^a	Werte	Änderung zu	N ^a	Werte	Änderung zu	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Studie		Studien- beginn MW (SD)	Woche 96 MW [95 %-KI]		Studien- beginn MW (SD)	Woche 96 MW [95 %-KI]	
9-HPT: 9-Hole Peg Test; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; T25-FW: Timed 25-Foot Walk							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich insgesamt 1 Ereignis im Ublituximab-Arm der Studie ULTIMATE I. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidity

Bestätigte Krankheitsschübe

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe, operationalisiert über die jährliche Schubrate, zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ublituximab. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.3.4). Für Männer ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schweregrad der Behinderung (MSFC)

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung, erhoben anhand des MSFC z-Score, zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (FIS)

Für den Endpunkt Fatigue (Auswertungen zur Verbesserung sowie Verschlechterung des Gesamtscore des FIS gegenüber Studienbeginn), zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54)

Für den PHCS des MSQoL-54 (Auswertungen zur Verbesserung sowie Verschlechterung gegenüber Studienbeginn) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ublituximab. Es ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid.

Für den MHCS des MSQoL-54 (Auswertungen zur Verbesserung sowie Verschlechterung gegenüber Studienbeginn) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.3.4). Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid, ein höherer oder geringerer Schaden ist für Männer damit nicht belegt. Für Frauen ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid.

Schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Infusionsbedingte Reaktionen (UEs), Lymphozytenzahl erniedrigt (schwere UEs)

Für die Endpunkte infusionsbedingte Reaktionen (UEs) und Lymphozytenzahl erniedrigt (schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Ublituximab. Es ergibt sich jeweils ein Beleg für einen höheren Schaden von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Alopezie (UEs)

Für den Endpunkt Alopezie (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ublituximab. Es ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid.

2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 38 Jahre vs. ≥ 38 Jahre)
- Geschlecht (Frauen vs. Männer)
- EDSS zu Studienbeginn (≤ 3,5 vs. > 3,5)

Die ausgewählten Merkmale waren durch den pU vor Studienbeginn definiert. Subgruppenanalysen waren in den Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II nur für den primären Endpunkt jährliche Schubrate prädefiniert. Der pU legt mit den nachgereichten Auswertungen für die relevante Teilpopulation post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen für alle relevanten Endpunkte vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

In der vorliegenden Bewertung wird bei binären Endpunkten zusätzlich zur Interaktionstestung des pU eine Testung basierend auf dem Q-Test (unter Verwendung der nach Mantel und Haenszel metaanalytisch zusammengefassten relativen Risiken und der zugehörigen Standardfehler) vorgenommen, sofern das Vorgehen des pU eine zum Niveau

von 0,1 signifikante Effektmodifikation ergab. Dabei zeigten sich keine weiteren zum Niveau von 0,05 signifikanten Effektmodifikationen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 10 und Tabelle 11 fassen die Subgruppenergebnisse für die relevante Teilpopulation zum Vergleich von Ublituximab mit Teriflunomid zusammen. Die Daten aus den nachgereichten Unterlagen des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Forest Plots zu den eigenen Berechnungen sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 10: Subgruppen (Morbidity, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid

Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Ublituximab			Teriflunomid			Ublituximab vs. Teriflunomid
	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert
Morbidity							
Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)							
jährliche Schubrate							
Geschlecht							
ULTIMATE I ^a							
Männer	42	4	0,05 [k. A.]	35	11	0,18 [k. A.]	0,29 [0,07; 0,98]; 0,024
Frauen	55	9	0,10 [k. A.]	55	8	0,08 [k. A.]	1,17 [0,4; 3,5]; 0,741
ULTIMATE II ^a							
Männer	32	0	0,00 [k. A.]	36	12	0,19 [k. A.]	k. A.; < 0,001
Frauen	43	5	0,06 [k. A.]	57	12	0,12 [k. A.]	0,54 [0,15; 1,64]; 0,238
Gesamt							
						Interaktion:	0,033 ^b
Männer ^a	74	4	0,03 [k. A.]	71	23	0,19 [k. A.]	0,16 [0,04; 0,47]; < 0,001
Frauen ^c	98	14	0,07 [0,02; 0,20]	112	20	0,09 [0,03; 0,25]	0,74 [0,19; 1,29]; 0,425
<p>a. jährliche Schubrate: unadjustiert; p-Wert: Wald-Test</p> <p>b. Für den p-Wert der Interaktion: Negativbinomialmodell analog zu Fußnote c, zusätzlich Geschlecht und entsprechender Interaktionsterm (Geschlecht * Behandlungsgruppe); Angaben zur Methodik des statistischen Tests nicht vorliegend. Laut pU ergäbe sich mit Cochran's Q-Test (dieser vermutlich basierend auf den beiden subgruppenspezifischen unadjustierten Ratenverhältnissen) für diese Interaktion ein p-Wert von 0,012.</p> <p>c. jährliche Schubrate (LS Means) und KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich der präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren (EDSS-Strata und Region) und mit der logarithmierten Behandlungsdauer als Offset-Variable. Unadjustiertes Ratenverhältnis, 95 %-KI und p-Wert: 0,81 [0,38; 1,68]; 0,543</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n_E: Anzahl Ereignisse (mehrere Ereignisse pro Patientin oder Patient möglich); RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Tabelle 11: Subgruppen (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid

Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab vs. Teriflunomid	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Nebenwirkungen						
SUEs						
Geschlecht						
ULTIMATE I						
Männer	43	1 (2,3)	35	5 (14,3)	0,16 [0,02; 1,33] ^a	0,048 ^a
Frauen	56	4 (7,1)	56	2 (3,6)	2,00 [0,38; 10,48] ^a	0,531 ^a
ULTIMATE II						
Männer	32	1 (3,1)	37	1 (2,7)	1,16 [0,08; 17,75] ^a	0,993 ^a
Frauen	43	9 (20,9)	57	4 (7,0)	2,98 [0,98; 9,04] ^a	0,043 ^a
Gesamt					Interaktion:	0,018 ^b
Männer	75	2 (2,7)	72	6 (8,3)	0,31 [0,07; 1,40] ^c	0,126 ^c
Frauen	99	13 (13,1)	113	6 (5,3)	2,62 [1,05; 6,56] ^c	0,040 ^c
<p>a. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [14]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden möglich.</p> <p>b. eigene Berechnung mittels Cochran's Q-Test</p> <p>c. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (Metaanalyse nach Mantel und Haenszel)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>						

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe konnte gemäß Angaben des pU aufgrund der geringen Ereigniszahl und nicht konvergierendem Regressionsmodell für die Subgruppe der Männer keine Effektschätzung berechnet werden. Mit den im Nachgang der mündlichen Anhörung vorgelegten Auswertungen hat der pU Subgruppenanalysen für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe zum Merkmal Geschlecht mittels nicht adjustierter Analysen nachgeliefert. In der vorliegenden Datensituation werden – aufgrund der in der Subgruppe der Frauen vorliegenden Ähnlichkeit der adjustierten und nicht adjustierten Analysen – für die Subgruppe der Männer die nicht adjustierten Auswertungen zur Bewertung herangezogen.

Morbidität

Bestätigte Krankheitsschübe

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe, operationalisiert über die jährliche Schubrate, liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ublituximab. Für

Männer ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid.

Für Frauen zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für Frauen zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Ublituximab. Für Frauen ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid.

Berücksichtigung der Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht bei der Ableitung einer Gesamtaussage

In der im ursprünglichen Dossier dargestellten Gesamtpopulation der gepoolten ULTIMATE-Studien sowie in der vom pU mit den Stellungnahmen vorgelegten relevanten Teilpopulation zeigen sich Effektmodifikationen für den primären Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (operationalisiert über die jährliche Schubrate) durch die Merkmale Alter bzw. Geschlecht. In der Gesamtpopulation der gepoolten ULTIMATE-Studien zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 38 Jahre vs. ≥ 38 Jahre). Jüngere Patientinnen und Patienten mit einem Alter < 38 Jahre profitieren dabei von einem signifikant geringeren Auftreten von Krankheitsschüben pro Jahr unter einer Therapie mit Ublituximab, während ein derartiger Effekt für die höhere Altersgruppe (≥ 38 Jahre) nicht gegeben ist. Die beschriebene Effektmodifikation durch das Alter in der Gesamtpopulation der gepoolten ULTIMATE-Studien ist jedoch in der relevanten Teilpopulation, die nur noch etwa 30 % der Gesamtpopulation umfasst, knapp nicht mehr signifikant. Im Gegensatz dazu zeigt sich für die relevante Teilpopulation der gepoolten ULTIMATE-Studien eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (siehe oben für eine detaillierte Beschreibung der Effekte). Dabei fällt auf, dass der im oberen Abschnitt beschriebene, nicht statistisch signifikante Effekt der Therapie für Frauen auch durch bessere Ergebnisse unter Teriflunomid zustande kommt (jährliche Schubrate: 0,09 für Frauen vs. 0,19 für Männer in den gepoolten ULTIMATE-Studien; ähnlich verhält es sich innerhalb der beiden Studien, siehe Tabelle 10). Die Effektmodifikation durch das Merkmal

Geschlecht ist wiederum in der Gesamtpopulation der gepoolten ULTIMATE-Studien knapp nicht signifikant.

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich eine ähnliche Konstellation hinsichtlich einer Effektmodifikation durch die Merkmale Alter bzw. Geschlecht. In der Gesamtpopulation der gepoolten ULTIMATE-Studien zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 38 Jahre vs. ≥ 38 Jahre). Im Gegensatz zu der höheren Altersgruppe (≥ 38 Jahre) zeigt sich für jüngere Patientinnen und Patienten mit einem Alter < 38 Jahre ein signifikant häufigeres Auftreten von SUEs unter der Therapie mit Ublituximab. Diese Effektmodifikation durch das Alter in der Gesamtpopulation der gepoolten ULTIMATE-Studien ist jedoch in der relevanten Teilpopulation nicht mehr signifikant. Stattdessen zeigt sich für die relevante Teilpopulation der gepoolten ULTIMATE-Studien eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (siehe oben für eine detaillierte Beschreibung der Effekte). Diese ist wiederum in der Gesamtpopulation der gepoolten ULTIMATE-Studien nicht signifikant.

Zusammenfassend ergeben sich aus der beschriebenen Datenkonstellation Hinweise, dass das Geschlecht und / oder das Alter potenzielle Effektmodifikatoren für den Morbiditätsendpunkt bestätigte Krankheitsschübe (operationalisiert über die jährliche Schubrate) sowie den Endpunkt zu SUEs darstellen könnten. Aus der mündlichen Anhörung [15] ging hervor, dass in der klinischen Praxis keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Wirksamkeit von Cluster-of-Differentiation-20(CD20)-Antikörpern zu beobachten seien, jedoch könne die Postmenopause bei Frauen mit RMS möglicherweise einen Effekt auf die Krankheitsaktivität haben. Dieser Zusammenhang ließe sich jedoch bisher aus der klinischen Erfahrung nicht bestätigen. Insgesamt stützen die Ergebnisse der vorliegenden Subgruppenanalysen jedoch eine Berücksichtigung des Merkmals Geschlecht als Effektmodifikator bei der Ableitung eines Zusatznutzens von Ublituximab in der relevanten Teilpopulation (siehe Abschnitt 2.4.2).

2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [16].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.3 und 2.3.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 12).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für den nachfolgenden Endpunkt zur Symptomatik geht aus dem Dossier bzw. den nachgereichten Unterlagen nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Bestätigte Krankheitsschübe

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Dieser Endpunkt wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ublituximab vs. Teriflunomid Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. jährliche Rate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	0,0–1,0 % vs. 0,0 %–0,0 % ^c RR: – ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)		
Geschlecht		
Männer	jährliche Rate: 0,00–0,05 vs. 0,18–0,19 ^c Ratenverhältnis: 0,16 [0,04; 0,47]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Frauen	jährliche Rate: 0,06–0,10 vs. 0,08–0,12 ^c Ratenverhältnis: 0,74 [0,19, 1,29]; p = 0,425	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)	Median: n. e. vs. n. e. ^c HR: 0,52 [0,16; 1,72]; p = 0,276	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ublituximab vs. Teriflunomid Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. jährliche Rate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Schweregrad der Behinderung (MSFC z-Score)	Änderung zu Woche 96: 0,64–0,66 vs. 0,39–0,54 ^c MD: 0,19 [-0,02; 0,40]; p = 0,080	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FIS-Gesamtscore)		
Verbesserung (Abnahme um ≥ 24 Punkte)	17,5–20,0 % vs. 10,0–12,9 % ^c RR: 1,64 [0,99; 2,74]; p = 0,057	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung (Zunahme um ≥ 24 Punkte)	8,0–12,4 % vs. 9,7–11,1 % ^c RR: 0,99 [0,53; 1,83]; p = 0,970	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL-54, Summenscore PHCS		
Verbesserung (Zunahme um ≥ 15 Punkte)	14,7–24,7 % vs. 10,8–13,3 % ^c RR: 1,65 [1,01; 2,70] RR: 0,61 [0,37; 0,99] ^e ; p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Verschlechterung (Abnahme um ≥ 15 Punkte)	1,3–5,2 % vs. 7,8–10,8 % ^c RR: 0,37 [0,14; 0,93]; p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
MSQoL-54, Summenscore MHCS		
Verbesserung (Zunahme um ≥ 15 Punkte)	20,6–25,3 % vs. 16,7–18,3 % ^c RR: 1,31 [0,86; 1,99]; p = 0,205	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung (Abnahme um ≥ 15 Punkte)	6,7–7,2 % vs. 7,8–17,2 % ^c RR: 0,57 [0,29; 1,12]; p = 0,104	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ublituximab vs. Teriflunomid Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. jährliche Rate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs		
Geschlecht		
Männer	2,3–3,1 % vs. 2,7–14,3 % ^c RR: 0,31 [0,07; 1,40]; p = 0,126	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Frauen	7,1–20,9 % vs. 3,6–7,0 % ^c RR: 2,62 [1,05; 6,56] RR: 0,38 [0,15; 0,95] ^e ; p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs	16,0–17,2 % vs. 4,3–14,3 % ^c RR: 1,73 [0,9996; 3,01]; p = 0,0502	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	1,3–6,1 % vs. 0,0 %–0,0 % ^c RR: 8,18 [0,99; 67,83]; p = 0,051	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen (UEs)	40,0–44,4 % vs. 11,0–11,7 % ^c RR: 3,74 [2,41; 5,82] RR: 0,27 [0,17; 0,41] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)	2,7–4,0 % vs. 2,2–3,2 % ^c RR: 1,28 [0,39; 4,20]; p = 0,688	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Lymphozytenzahl erniedrigt (schwere UEs)	6,1–6,7 % vs. 0,0 %–0,0 % ^c RR: 12,78 [1,68; 97,37] RR: 0,08 [0,01; 0,60] ^e ; p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Alopezie (UEs)	1,0–5,3 % vs. 11,0–18,1 % ^c RR: 0,21 [0,09; 0,53]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ublituximab vs. Teriflunomid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ublituximab vs. Teriflunomid Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. jährliche Rate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. minimale und maximale Ereignisanteile bzw. mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. mittlere Änderung zu Woche 96 bzw. jährliche Rate pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>d. Auf die Durchführung einer Effektschätzung (einschließlich Konfidenzintervall und p-Wert) wurde aufgrund der geringen Ereigniszahl verzichtet.</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>FIS: Fatigue Impact Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MHCS: Mental Health Composite Score; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; n. e.: nicht erreicht; PHCS: Physical Health Composite Score; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 13 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Männer: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ MSQoL-54, Summenscore PHCS (Verbesserung und Verschlechterung): Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs <ul style="list-style-type: none"> ▫ Frauen: Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Lymphozytenzahl erniedrigt (schwere UEs): Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alopezie (UEs): Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ infusionsbedingte Reaktionen (UEs): Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; PHCS: Physical Health Composite Score; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowohl positive als auch negative Effekte für Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid. Aufgrund der Effektmodifikation beim Morbiditätsendpunkt bestätigte Krankheitsschübe durch das Merkmal Geschlecht werden im Folgenden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid nach Geschlecht getrennt abgeleitet (siehe hierzu auch Abschnitt 2.3.4).

Männer

Für Männer zeigt sich bei der Morbidität (bestätigte Krankheitsschübe) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Positive Effekte zeigen sich außerdem bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des MSQoL-54, mit Ausmaß gering, und in der Kategorie Nebenwirkungen (nicht schwerwiegend / nicht schwer) für den Endpunkt Alopezie (UEs) mit Ausmaß beträchtlich.

Demgegenüber stehen 2 negative Effekte in der Kategorie Nebenwirkungen (hier in unterschiedlichen Schweregradkategorien). Für den Endpunkt Lymphozytenzahl erniedrigt (schwere UEs) zeigt sich ein Beleg für einen höheren Schaden mit erheblichem Ausmaß, für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen (UEs) ein Beleg für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß. Insgesamt wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass diese negativen Effekte die Vorteile bei den Endpunkten zur Morbidität (bestätigte Krankheitsschübe) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MSQoL-54) infrage stellen.

Zusammenfassend gibt es für Männer mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber Teriflunomid.

Frauen

Für Frauen zeigt sich hingegen für den Morbiditätsendpunkt bestätigte Krankheitsschübe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Positive Effekte zeigen sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des MSQoL-54, mit Ausmaß gering, und bei den Nebenwirkungen (nicht schwerwiegend / nicht schwer) für den Endpunkt Alopezie (UEs) mit Ausmaß beträchtlich.

Demgegenüber stehen 3 negative Effekte in der Kategorie Nebenwirkungen. Hier zeigt sich ausschließlich für Frauen ein Beleg für einen höheren Schaden geringen Ausmaßes bei der Gesamtrate der SUEs. Des Weiteren zeigen sich analog zu den Männern ein Beleg für einen höheren Schaden mit erheblichem Ausmaß für den Endpunkt Lymphozytenzahl erniedrigt (schwere UEs), sowie ein Beleg für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen (UEs). In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass bei Frauen die positiven Effekte durch die negativen Effekte ausgeglichen werden.

Zusammenfassend ergibt sich für Frauen mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber Teriflunomid, ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ublituximab aus der Dossierbewertung A24-13 für Fragestellung 1: Für Männer mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber Teriflunomid. Für Frauen mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine

Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber Teriflunomid. Für Fragestellung 2 ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A24-13.

Die nachfolgende Tabelle 14 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ublituximab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-13 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 14: Ublituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Frauen: 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 ^{c, d} unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren ^e unter Auswahl folgender Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod 	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 sind 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 pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ublituximab (multiple Sklerose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 06.05.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-13>.
2. Neuraxpharm Arzneimittel. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1772: Ublituximab (multiple Sklerose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1054/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Neuraxpharm Arzneimittel. Nachreichung von Unterlagen zur mündlichen Anhörung vom 10.06.2024. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1054/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Neuraxpharm Arzneimittel. Ublituximab (Briumvi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 15.05.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1054/#dossier>.
5. TG Therapeutics. TG1101-RMS301 Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
6. TG Therapeutics. Phase III; Ublituximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE I STUDY) [online]. [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000638-75.
7. TG Therapeutics. Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) (ULTIMATE 1) (ULTIMATE 1) [online]. 2021 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03277261>.
8. Steinman L, Fox E, Hartung HP et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2022; 387(8): 704-714. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201904>.
9. TG Therapeutics. TG1101-RMS302 Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
10. TG Therapeutics. Phase III; Ublituximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE II STUDY) [online]. [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000639-15.
11. TG Therapeutics. Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) (ULTIMATE II) [online]. 2021 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03277248>.

12. Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen; S2k-Leitlinie [online]. 2023 [Zugriff: 01.02.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050I_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2024-01.pdf.
13. Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE et al. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC); Administration and Scoring Manual [online]. 2001 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: http://main.nationalmssociety.org/docs/HOM/MSFC_Manual_and_Forms.pdf.
14. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Ublituximab; mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2024 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1054/2024-06-10_Wortprotokoll_Ublituximab_D-1036.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

A.1 Morbidität

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

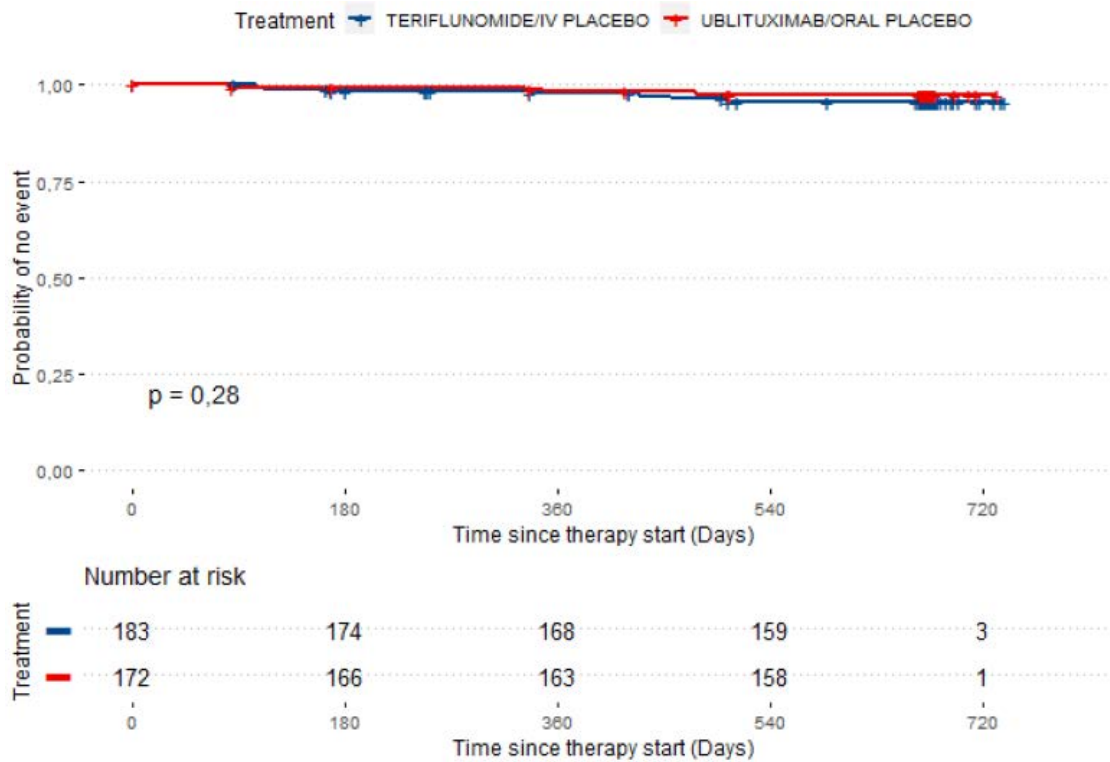


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert), Metaanalyse der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

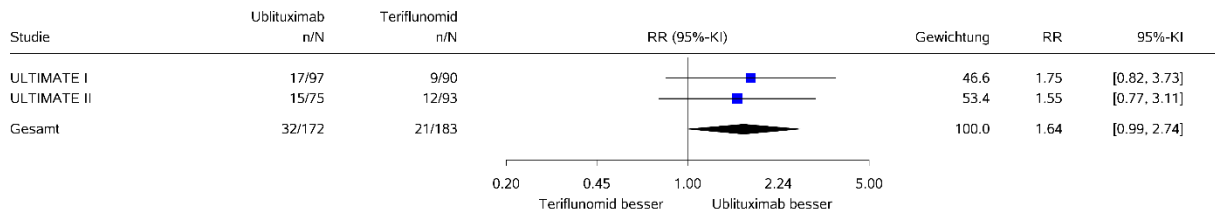
Anhang B Forest Plots zu eigenen Berechnungen

B.1 Morbidität

Fatigue

Gesamtscore (FIS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 Fatigue (FIS – Gesamtscore): einmalige Verbesserung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

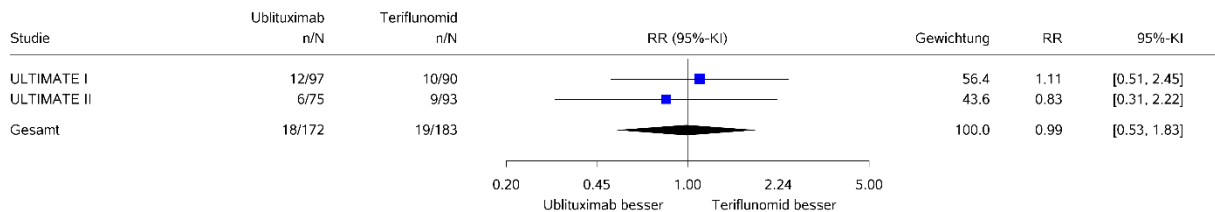


Heterogenität: $Q=0.06$, $df=1$, $p=0.814$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=1.90$, $p=0.057$

Abbildung 2: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (FIS – Gesamtscore: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Gesamtscore (FIS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 Fatigue (FIS – Gesamtscore): einmalige Verschlechterung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

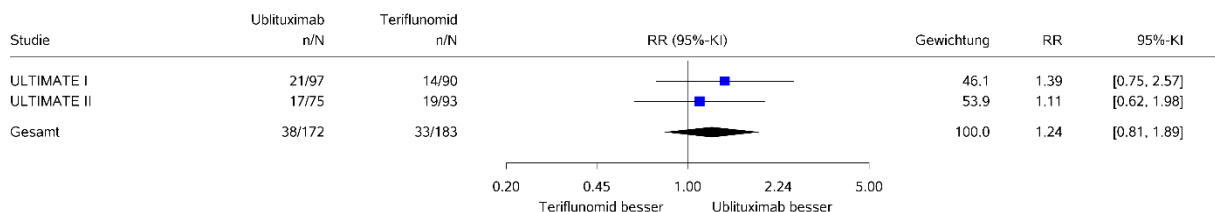


Heterogenität: $Q=0.21$, $df=1$, $p=0.644$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.04$, $p=0.970$

Abbildung 3: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (FIS – Gesamtscore: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Kognitive Dimension (FIS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 Fatigue (FIS – kognitive Dimension): einmalige Verbesserung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.28$, $df=1$, $p=0.598$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=1.00$, $p=0.317$

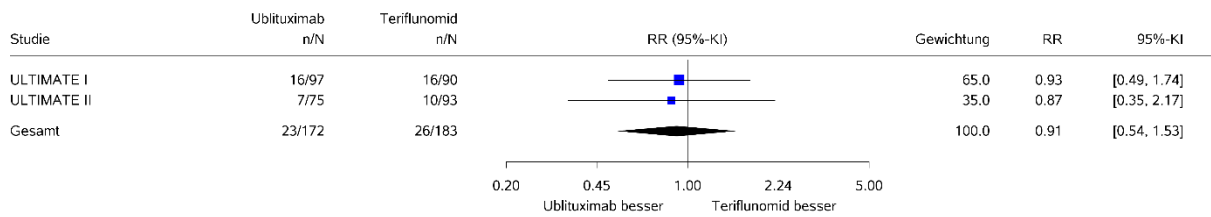
Abbildung 4: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (FIS – kognitive Dimension: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Kognitive Dimension (FIS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

Fatigue (FIS – kognitive Dimension): einmalige Verschlechterung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$, $p=0.906$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=-0.37, $p=0.713$

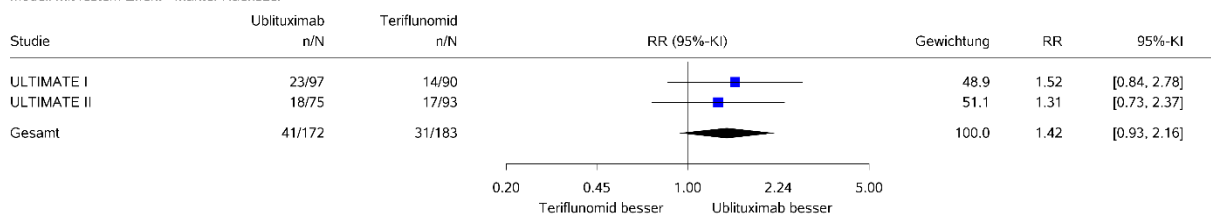
Abbildung 5: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (FIS – kognitive Dimension: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Physische Dimension (FIS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

Fatigue (FIS – physische Dimension): einmalige Verbesserung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.12$, $df=1$, $p=0.728$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=1.62, $p=0.104$

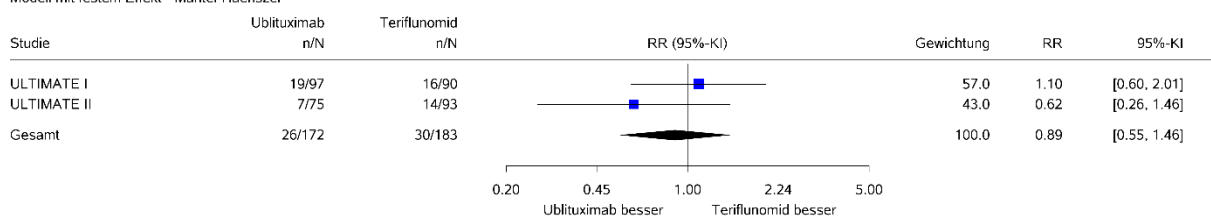
Abbildung 6: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (FIS – physische Dimension: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Physische Dimension (FIS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

Fatigue (FIS – physische Dimension): einmalige Verschlechterung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

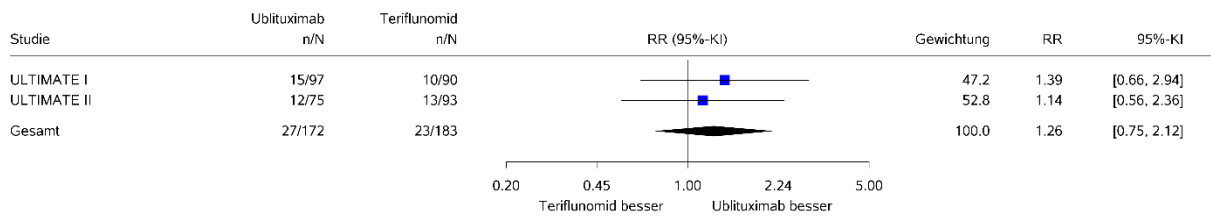


Heterogenität: $Q=1.17$, $df=1$, $p=0.279$, $I^2=14.5\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=-0.45, $p=0.655$

Abbildung 7: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (FIS – physische Dimension: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Soziale Dimension (FIS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 Fatigue (FIS – soziale Dimension): einmalige Verbesserung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

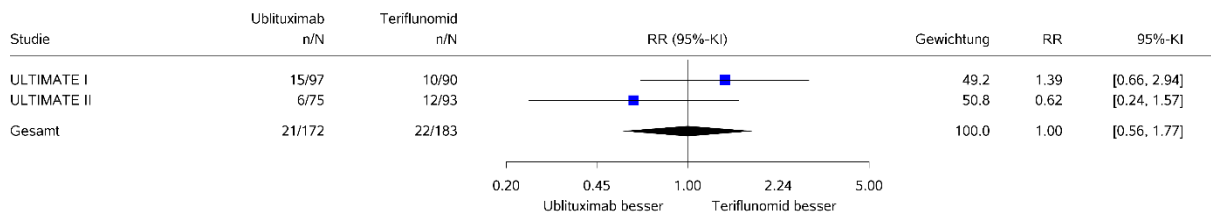


Heterogenität: Q=0.14, df=1, p=0.712, I²=0%
 Gesamteffekt: Z-Score=0.88, p=0.381

Abbildung 8: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (FIS – soziale Dimension: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Soziale Dimension (FIS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 Fatigue (FIS – soziale Dimension): einmalige Verschlechterung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: Q=1.76, df=1, p=0.184, I²=43.3%
 Gesamteffekt: Z-Score=-0.00, p=0.999

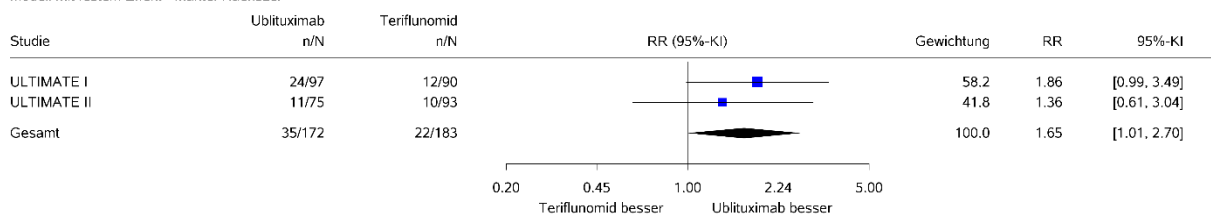
Abbildung 9: Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (FIS – soziale Dimension: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

B.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

MSQoL-54

Körperlicher Summenscore (PHCS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 MSQoL-54 (PHCS – Summenscore): einmalige Verbesserung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: Q=0.35, df=1, p=0.554, I²=0%
 Gesamteffekt: Z-Score=1.99, p=0.047

Abbildung 10: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – PHCS: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Körperlicher Summenscore (PHCS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 MSQoL-54 (PHCS – Summenscore): einmalige Verschlechterung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

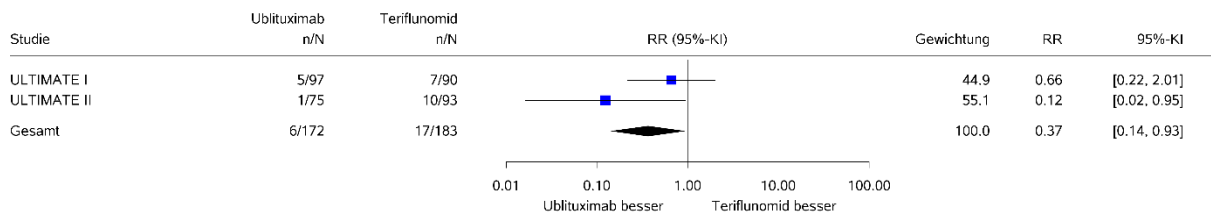


Abbildung 11: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – PHCS: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Psychischer Summenscore (MHCS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 MSQoL-54 (MHCS – Summenscore): einmalige Verbesserung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

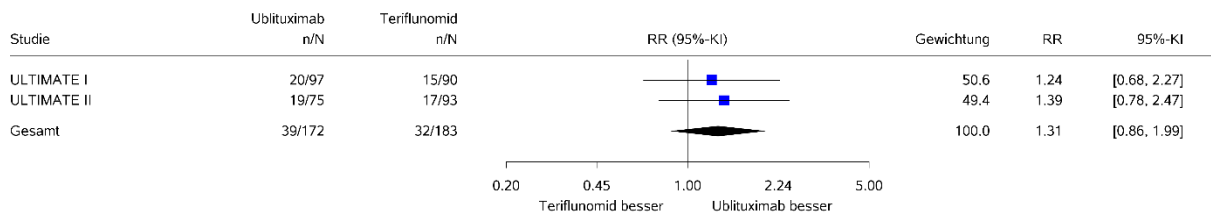


Abbildung 12: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – MHCS: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Psychischer Summenscore (MHCS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 MSQoL-54 (MHCS – Summenscore): einmalige Verschlechterung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

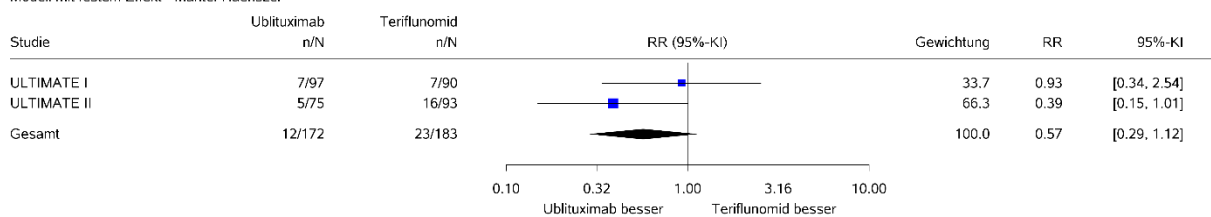
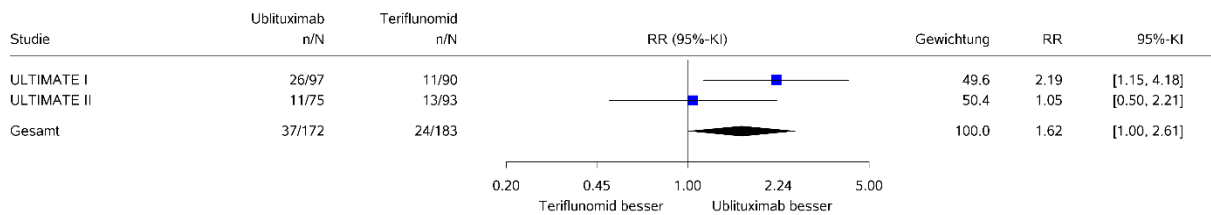


Abbildung 13: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – MHCS: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Physische Gesundheit (Subdomäne des PHCS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 MSQoL-54 (PHCS – physische Gesundheit): einmalige Verbesserung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

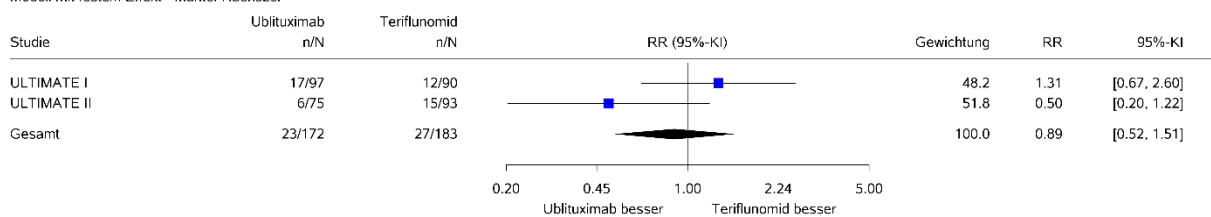


Heterogenität: $Q=2.16$, $df=1$, $p=0.142$, $I^2=53.7\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=1.96, $p=0.049$

Abbildung 14: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – physische Gesundheit: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Physische Gesundheit (Subdomäne des PHCS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 MSQoL-54 (PHCS – physische Gesundheit): einmalige Verschlechterung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

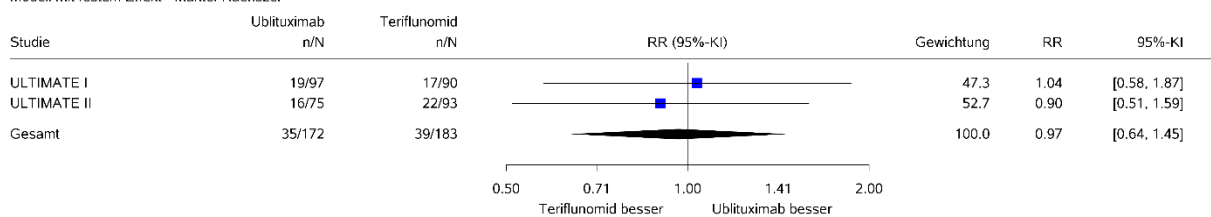


Heterogenität: $Q=2.89$, $df=1$, $p=0.089$, $I^2=65.4\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=-0.43, $p=0.666$

Abbildung 15: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – physische Gesundheit: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Gesundheitswahrnehmung (Subdomäne des PHCS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 MSQoL-54 (PHCS – Gesundheitswahrnehmung): einmalige Verbesserung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.11$, $df=1$, $p=0.738$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=-0.17, $p=0.867$

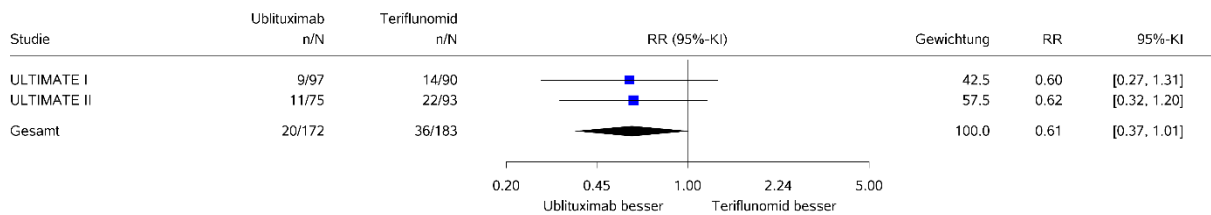
Abbildung 16: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Gesundheitswahrnehmung: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Gesundheitswahrnehmung (Subdomäne des PHCS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

MSQoL-54 (PHCS – Gesundheitswahrnehmung): einmalige Verschlechterung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$, $p=0.941$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=-1.92, $p=0.055$

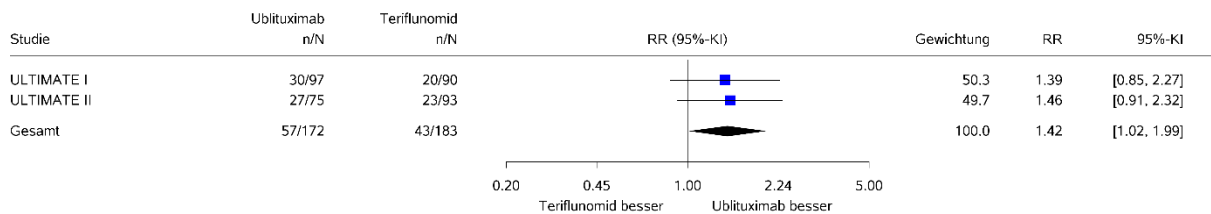
Abbildung 17: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Gesundheitswahrnehmung: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Energie (Subdomäne des PHCS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

MSQoL-54 (PHCS – Energie): einmalige Verbesserung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$, $p=0.896$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=2.05, $p=0.040$

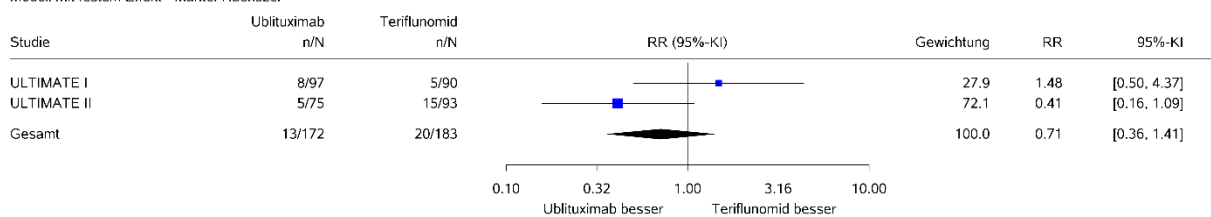
Abbildung 18: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Energie: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Energie (Subdomäne des PHCS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

MSQoL-54 (PHCS – Energie): einmalige Verschlechterung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=3.00$, $df=1$, $p=0.083$, $I^2=66.6\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=-0.97, $p=0.332$

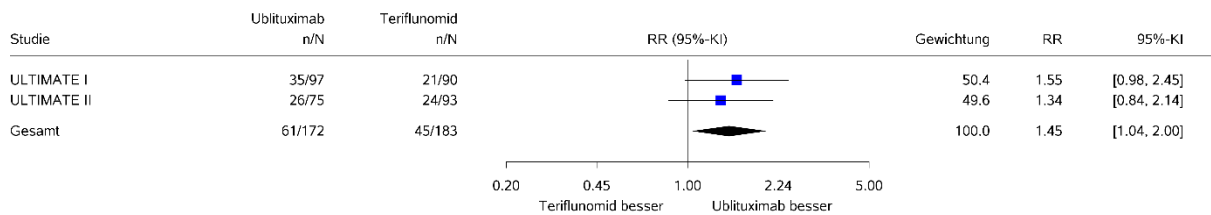
Abbildung 19: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Energie: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Physische Rolleneinschränkungen (Subdomäne des PHCS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

MSQoL-54 (PHCS – physische Rolleneinschränkungen): einmalige Verbesserung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.18$, $df=1$, $p=0.672$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=2.21$, $p=0.027$

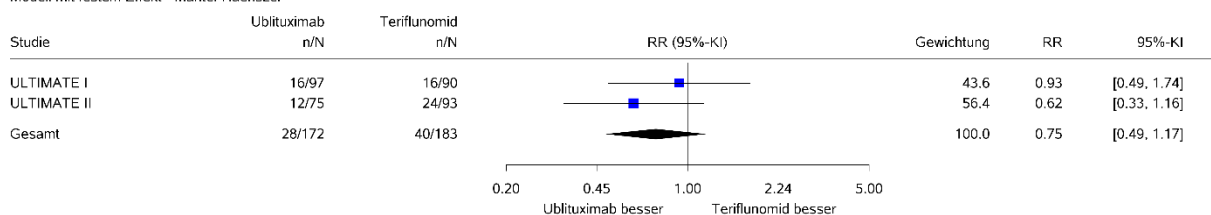
Abbildung 20: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – physische Rolleneinschränkungen: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Physische Rolleneinschränkungen (Subdomäne des PHCS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

MSQoL-54 (PHCS – physische Rolleneinschränkungen): einmalige Verschlechterung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.79$, $df=1$, $p=0.373$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.25$, $p=0.210$

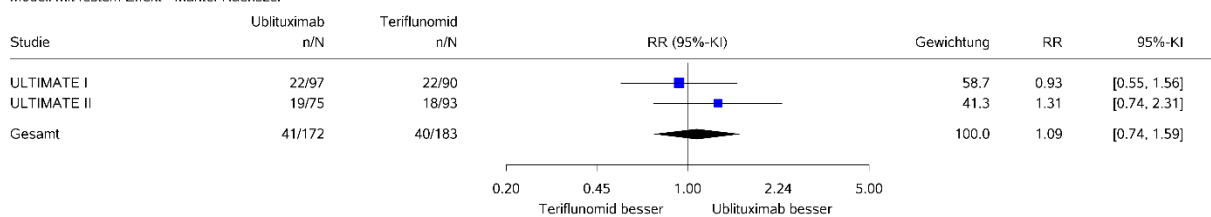
Abbildung 21: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – physische Rolleneinschränkungen: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Soziale Funktion (Subdomäne des PHCS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

MSQoL-54 (PHCS – soziale Funktion): einmalige Verbesserung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.77$, $df=1$, $p=0.380$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=0.42$, $p=0.674$

Abbildung 22: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – soziale Funktion: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Soziale Funktion (Subdomäne des PHCS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 MSQoL-54 (PHCS – soziale Funktion): einmalige Verschlechterung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

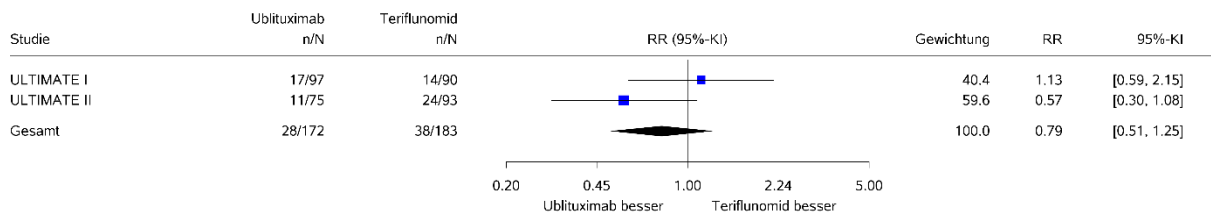


Abbildung 23: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – soziale Funktion: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Schmerzen (Subdomäne des PHCS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 MSQoL-54 (PHCS – Schmerzen): einmalige Verbesserung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

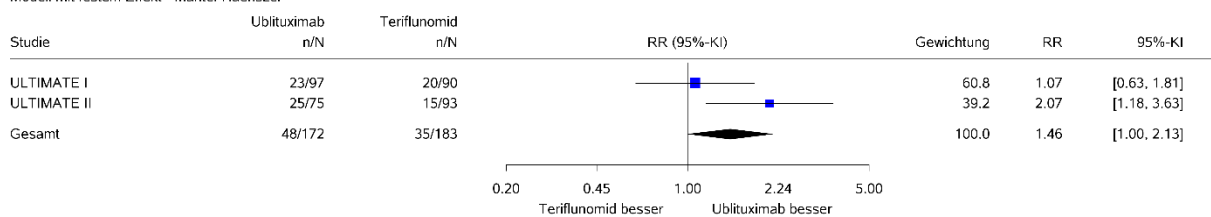


Abbildung 24: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Schmerzen: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Schmerzen (Subdomäne des PHCS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 MSQoL-54 (PHCS – Schmerzen): einmalige Verschlechterung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

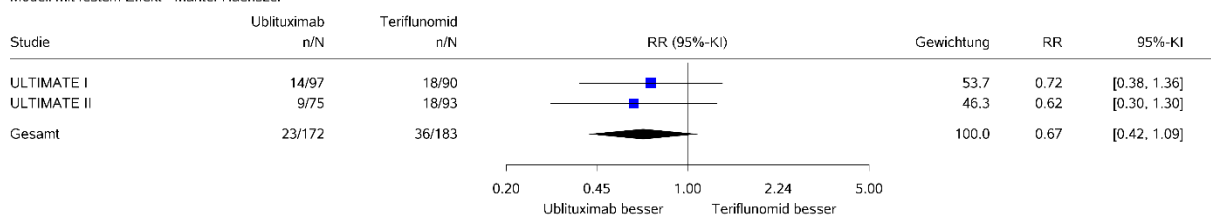


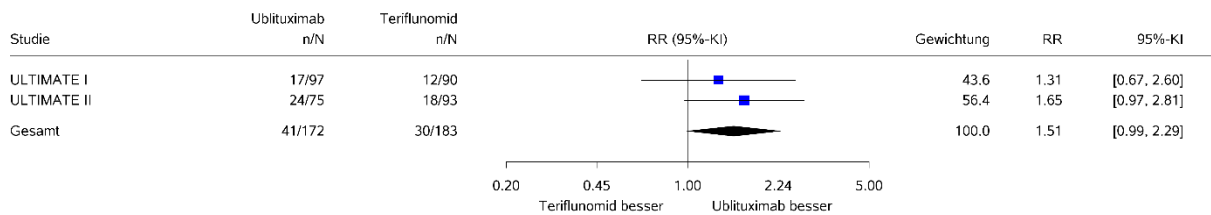
Abbildung 25: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Schmerzen: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Emotionales Wohlbefinden (Subdomäne des MHCS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

MSQoL-54 (MHCS – emotionales Wohlbefinden): einmalige Verbesserung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.27$, $df=1$, $p=0.602$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=1.92$, $p=0.055$

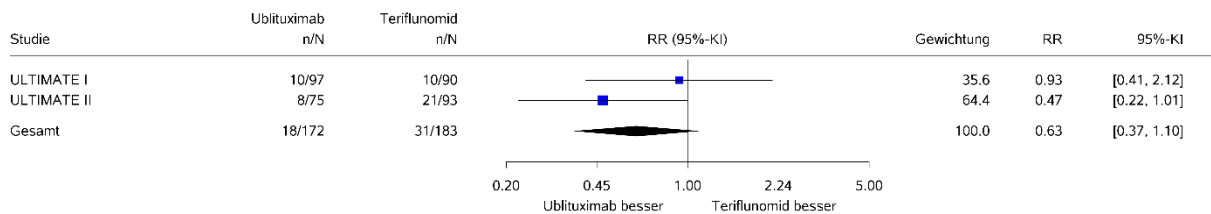
Abbildung 26: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – emotionales Wohlbefinden: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Emotionales Wohlbefinden (Subdomäne des MHCS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

MSQoL-54 (MHCS – emotionales Wohlbefinden): einmalige Verschlechterung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=1.39$, $df=1$, $p=0.238$, $I^2=28.3\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.62$, $p=0.106$

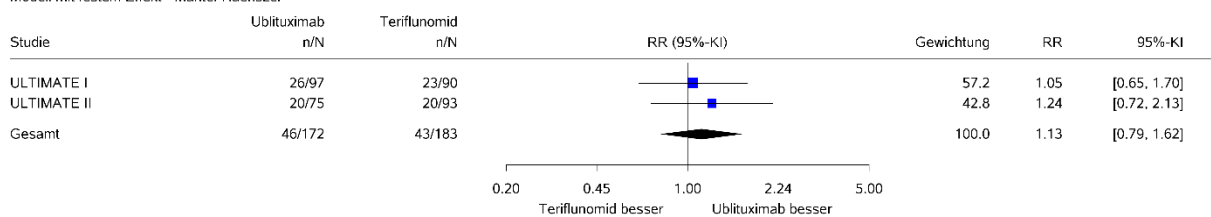
Abbildung 27: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – emotionales Wohlbefinden: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Emotionale Rolleneinschränkungen (Subdomäne des MHCS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

MSQoL-54 (MHCS – emotionale Rolleneinschränkungen): einmalige Verbesserung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

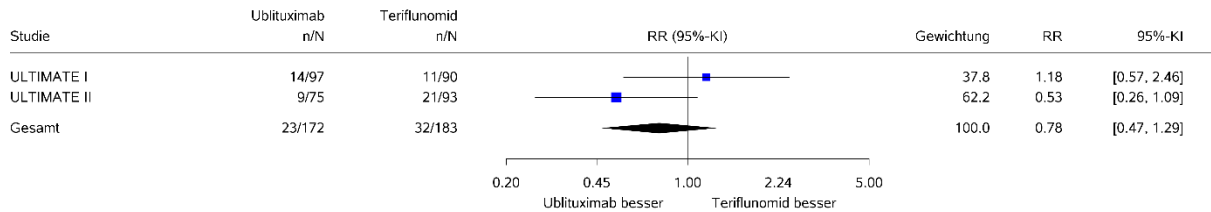


Heterogenität: $Q=0.21$, $df=1$, $p=0.650$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=0.67$, $p=0.503$

Abbildung 28: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – emotionale Rolleneinschränkungen: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Emotionales Rolleneinschränkungen (Subdomäne des MHCS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
MSQoL-54 (MHCS – emotionale Rolleneinschränkungen): einmalige Verschlechterung zu Woche 96
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

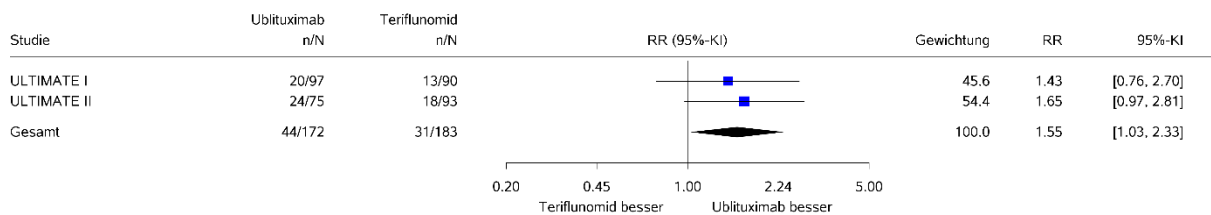


Heterogenität: $Q=2.31$, $df=1$, $p=0.128$, $I^2=56.8\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.98$, $p=0.327$

Abbildung 29: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – emotionale Rolleneinschränkungen: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Kognitive Funktion (Subdomäne des MHCS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
MSQoL-54 (MHCS – kognitive Funktion): einmalige Verbesserung zu Woche 96
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

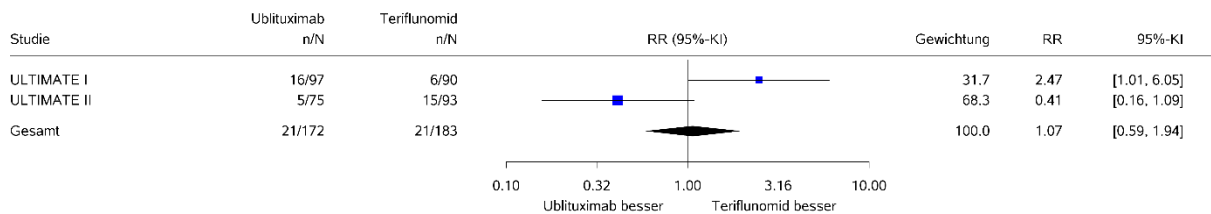


Heterogenität: $Q=0.12$, $df=1$, $p=0.728$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=2.11$, $p=0.035$

Abbildung 30: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – kognitive Funktion: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Kognitive Funktion (Subdomäne des MHCS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
MSQoL-54 (MHCS – kognitive Funktion): einmalige Verschlechterung zu Woche 96
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

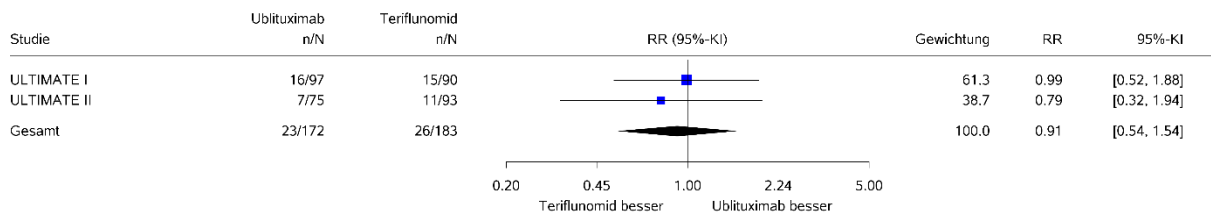


Heterogenität: $Q=7.11$, $df=1$, $p=0.008$, $I^2=85.9\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=0.21$, $p=0.830$

Abbildung 31: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – kognitive Funktion: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Sexuelle Funktion (Subdomäne des PHCS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 MSQoL-54 (PHCS – sexuelle Funktion): einmalige Verbesserung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

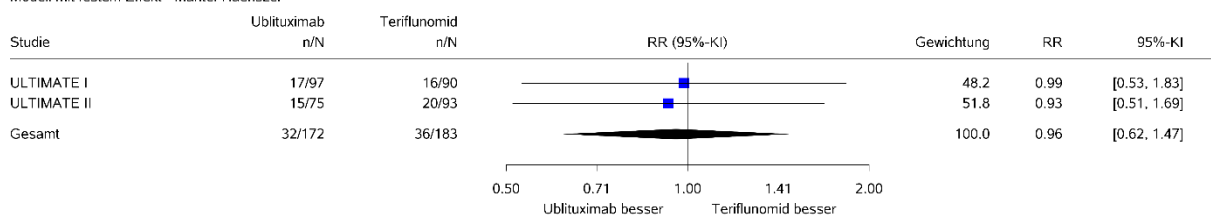


Heterogenität: $Q=0.16$, $df=1$, $p=0.687$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.35$, $p=0.730$

Abbildung 32: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – sexuelle Funktion: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Sexuelle Funktion (Subdomäne des PHCS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 MSQoL-54 (PHCS – sexuelle Funktion): einmalige Verschlechterung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

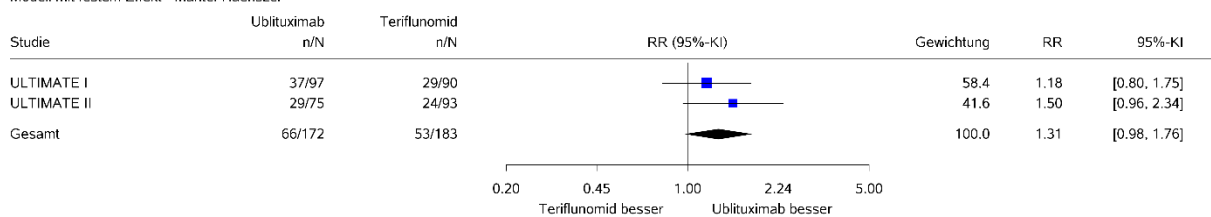


Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$, $p=0.894$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.20$, $p=0.841$

Abbildung 33: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – sexuelle Funktion: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Gesundheitliche Belastung (Subdomäne des PHCS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 MSQoL-54 (PHCS – gesundheitliche Belastung): einmalige Verbesserung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.60$, $df=1$, $p=0.438$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=1.82$, $p=0.069$

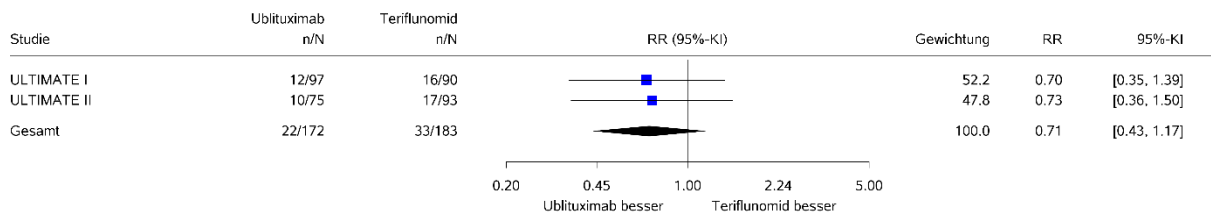
Abbildung 34: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – gesundheitliche Belastung: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Gesundheitliche Belastung (Subdomäne des PHCS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

MSQoL-54 (PHCS – gesundheitliche Belastung): einmalige Verschlechterung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$, $p=0.926$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=-1.34, $p=0.181$

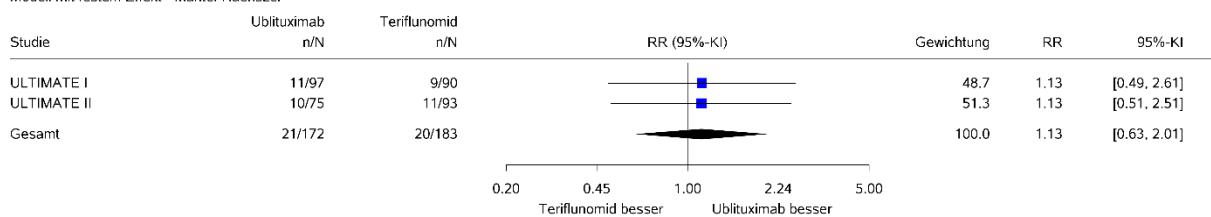
Abbildung 35: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – gesundheitliche Belastung: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Allgemeine Lebensqualität (Subdomäne des MHCS) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

MSQoL-54 (MHCS – allgemeine Lebensqualität): einmalige Verbesserung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.992$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=0.42, $p=0.677$

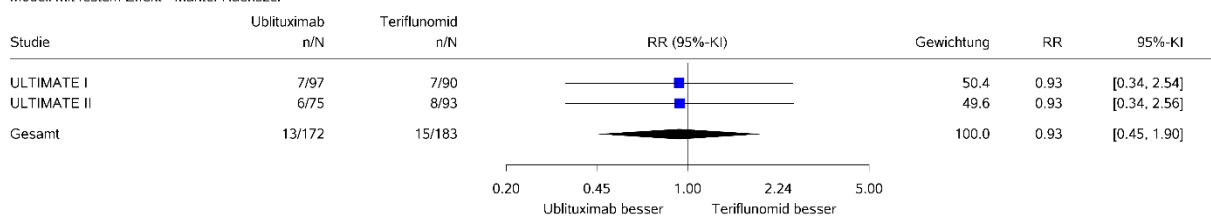
Abbildung 36: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – allgemeine Lebensqualität: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Allgemeine Lebensqualität (Subdomäne des MHCS) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

MSQoL-54 (MHCS – allgemeine Lebensqualität): einmalige Verschlechterung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.997$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=-0.20, $p=0.840$

Abbildung 37: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – allgemeine Lebensqualität: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Veränderung des Gesundheitszustands (Einzelitem, ergänzend dargestellt) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

MSQoL-54 (Veränderung des Gesundheitszustands): einmalige Verbesserung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

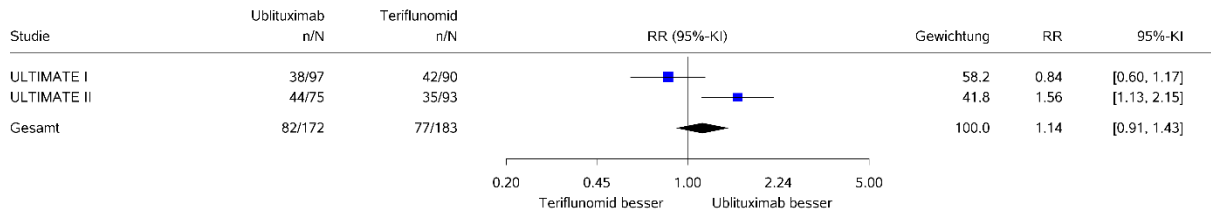


Abbildung 38: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Veränderung des Gesundheitszustands: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Veränderung des Gesundheitszustands (Einzelitem, ergänzend dargestellt) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid

MSQoL-54 (Veränderung des Gesundheitszustands): einmalige Verschlechterung zu Woche 96

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

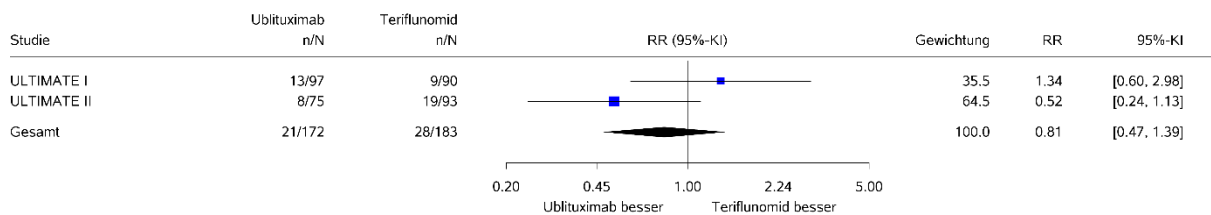


Abbildung 39: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Veränderung des Gesundheitszustands: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Einzelitem, ergänzend dargestellt) – Verbesserung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 MSQoL-54 (Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion): einmalige Verbesserung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

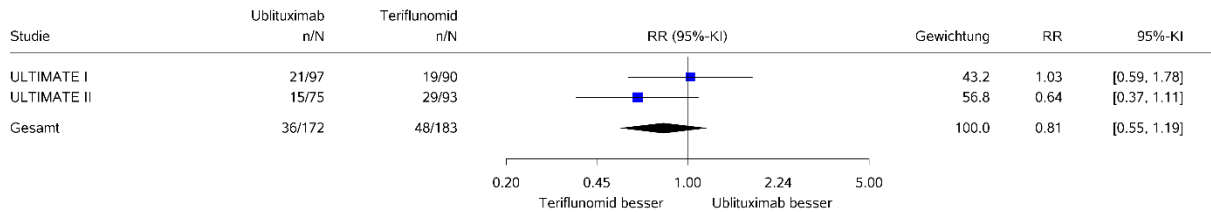


Abbildung 40: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion: Verbesserung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Einzelitem, ergänzend dargestellt) – Verschlechterung zu Woche 96

Ublituximab vs. Teriflunomid
 MSQoL-54 (Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion): einmalige Verschlechterung zu Woche 96
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

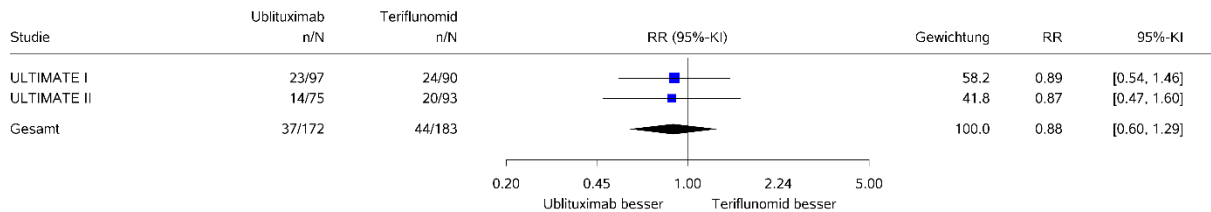


Abbildung 41: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL-54 – Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion: Verschlechterung zu Woche 96), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

B.3 Nebenwirkungen

Ublituximab vs. Teriflunomid
 SUEs
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

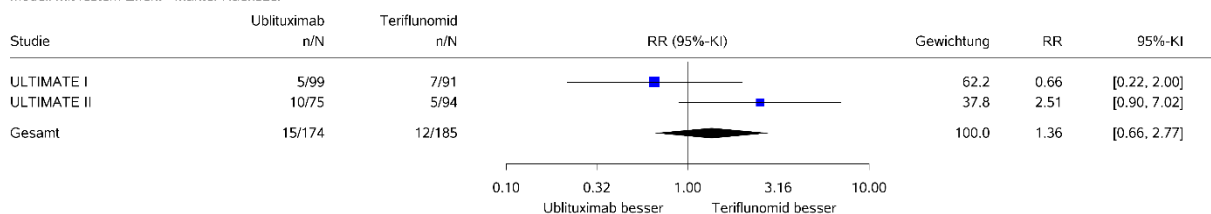


Abbildung 42: Metaanalyse für den Endpunkt SUEs, relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Ublituximab vs. Teriflunomid
SUE gesamt

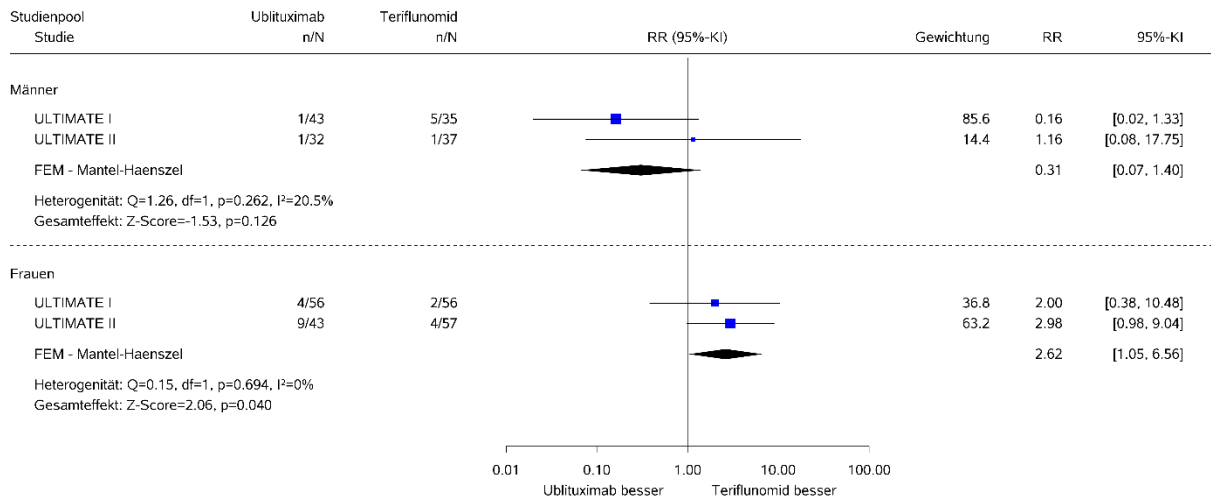


Abbildung 43: Metaanalyse für das Subgruppenmerkmal Geschlecht (Frauen vs. Männer) für den Endpunkt SUEs, relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Ublituximab vs. Teriflunomid

Schwere UEs

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

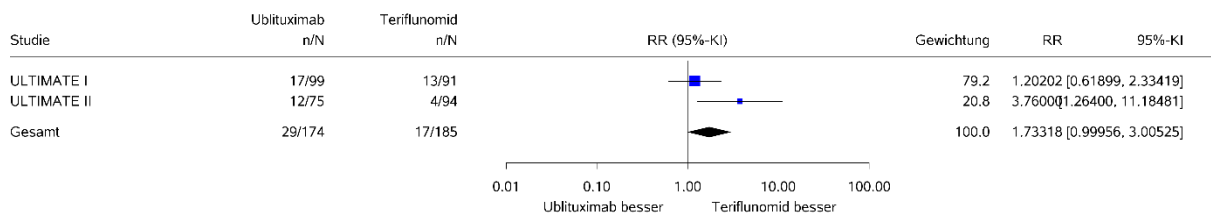


Abbildung 44: Metaanalyse für den Endpunkt schwere UEs, relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Ublituximab vs. Teriflunomid

Abbruch wegen UEs

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

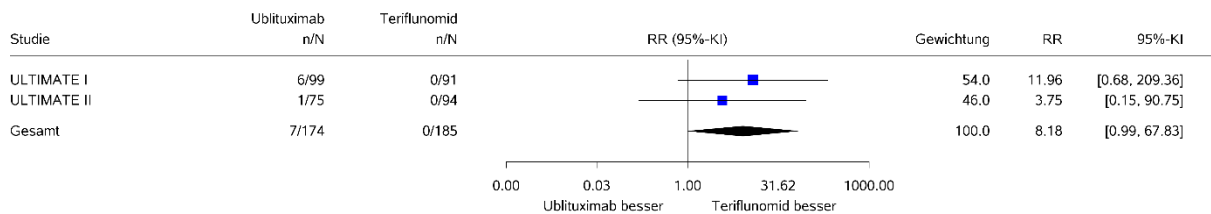


Abbildung 45: Metaanalyse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Ublituximab vs. Teriflunomid
 Infusionsbedingte Reaktionen (UEs)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

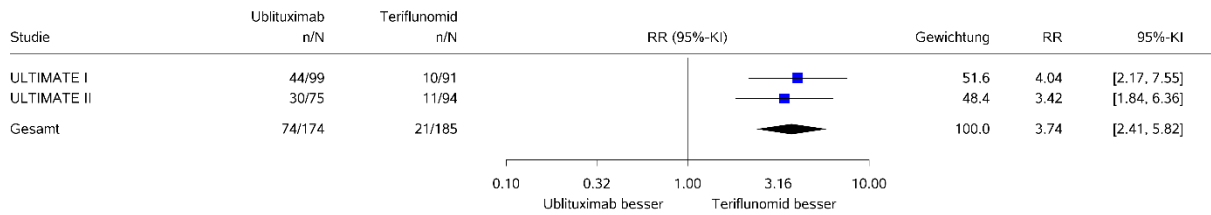


Abbildung 46: Metaanalyse für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen (UEs), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Ublituximab vs. Teriflunomid
 Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

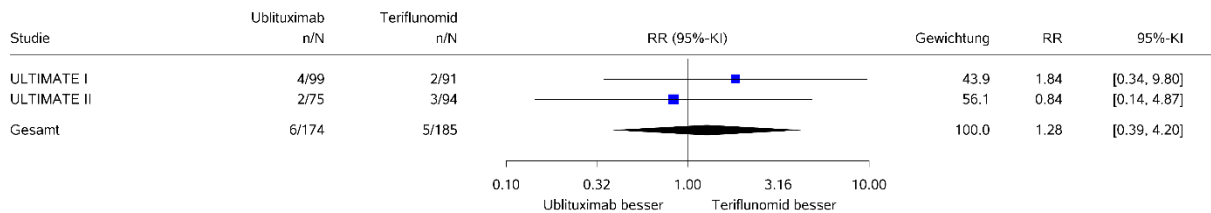


Abbildung 47: Metaanalyse für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Ublituximab vs. Teriflunomid
 Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

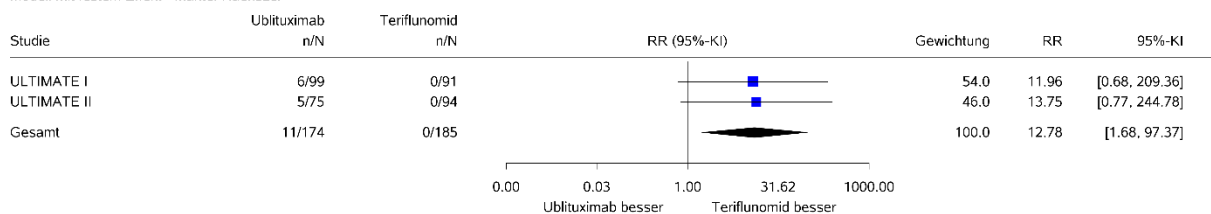
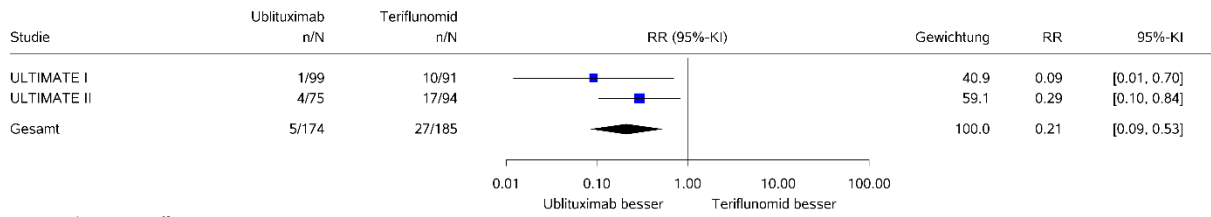


Abbildung 48: Metaanalyse für den Endpunkt Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Ublituximab vs. Teriflunomid

Alopezie (PT, UEs)

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=1.03$, $df=1$, $p=0.310$, $I^2=2.9\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-3.33$, $p<0.001$

Abbildung 49: Metaanalyse für den Endpunkt Alopezie (PT, UEs), relevante Teilpopulation der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 15: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid, Studie ULTIMATE I

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ublituximab N = 99	Teriflunomid N = 91
ULTIMATE I		
Gesamtrate UEs	81 (81,8)	76 (83,5)
Blood and lymphatic system disorders	12 (12,1)	11 (12,1)
Cardiac disorders	11 (11,1)	6 (6,6)
Gastrointestinal disorders	29 (29,3)	21 (23,1)
Nausea	11 (11,1)	3 (3,3)
General disorders and administration site conditions	30 (30,3)	16 (17,6)
Pyrexia	16 (16,2)	7 (7,7)
Infections and infestations	35 (35,4)	41 (45,1)
Nasopharyngitis	9 (9,1)	18 (19,8)
Injury, poisoning and procedural complications	7 (7,1)	12 (13,2)
Investigations	31 (31,3)	19 (20,9)
Lymphocyte Count Decreased	12 (12,1)	2 (2,2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (13,1)	23 (25,3)
Back Pain	4 (4)	13 (14,3)
Nervous system disorders	37 (37,4)	27 (29,7)
Headache	31 (31,3)	19 (20,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (14,1)	10 (11)
Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (13,1)	16 (17,6)
Alopecia	1 (1)	10 (11)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Unterlagen übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 16: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid, Studie ULTIMATE I

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ublituximab N = 99	Teriflunomid N = 91
ULTIMATE I		
Gesamtrate SUEs^b	5 (5,1)	7 (7,7)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 17: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid, Studie ULTIMATE I

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ublituximab N = 99	Teriflunomid N = 91
ULTIMATE I		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	17 (17,2)	13 (14,3)
Blood and lymphatic system disorders	5 (5,1)	3 (3,3)
Lymphopenia	5 (5,1)	0 (0)
Investigations	8 (8,1)	3 (3,3)
Lymphocyte Count Decreased	6 (6,1)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Unterlagen übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 18: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid, Studie ULTIMATE I

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ublituximab N = 99	Teriflunomid N = 91
ULTIMATE I		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	6 (6,1)	0 (0)
Cardiac disorders	2 (2,0)	0 (0)
Myocardial Ischaemia	1 (1,0)	0 (0)
Palpitations	1 (1,0)	0 (0)
Infections and infestations	2 (2,0)	0 (0)
Central Nervous System Enteroviral Infection	1 (1,0)	0 (0)
Encephalitis	1 (1,0)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1,0)	0 (0)
Infusion Related Reaction	1 (1,0)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1,0)	0 (0)
Toxic Skin Eruption	1 (1,0)	0 (0)
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Unterlagen übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid, Studie ULTIMATE II

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ublituximab N = 75	Teriflunomid N = 94
ULTIMATE II		
Gesamtrate UEs	63 (84,0)	85 (90,4)
Blood and lymphatic system disorders	9 (12)	8 (8,5)
Cardiac disorders	9 (12)	12 (12,8)
Gastrointestinal disorders	22 (29,3)	32 (34)
General disorders and administration site conditions	29 (38,7)	12 (12,8)
Influenza Like Illness	8 (10,7)	2 (2,1)
Pyrexia	11 (14,7)	3 (3,2)
Infections and infestations	39 (52)	53 (56,4)
Nasopharyngitis	21 (28)	16 (17)
Oral Herpes	5 (6,7)	10 (10,6)
Pharyngitis	8 (10,7)	1 (1,1)
Respiratory Tract Infection	3 (4)	13 (13,8)
Upper Respiratory Tract Infection	4 (5,3)	13 (13,8)
Injury, poisoning and procedural complications	14 (18,7)	12 (12,8)
Investigations	23 (30,7)	10 (10,6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	22 (29,3)	21 (22,3)
Back Pain	10 (13,3)	8 (8,5)
Nervous system disorders	30 (40)	39 (41,5)
Headache	25 (33,3)	29 (30,9)
Psychiatric disorders	13 (17,3)	8 (8,5)
Reproductive system and breast disorders	9 (12)	7 (7,4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (16)	10 (10,6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (14,7)	26 (27,7)
Alopecia	4 (5,3)	17 (18,1)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Unterlagen übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid, Studie ULTIMATE II

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ublituximab N = 75	Teriflunomid N = 94
SOC^b		
PT^b		
ULTIMATE II		
Gesamtrate SUEs^b	10 (13,3)	5 (5,3)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.</p> <p>b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid, Studie ULTIMATE II

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ublituximab N = 75	Teriflunomid N = 94
SOC^b		
PT^b		
ULTIMATE II		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	12 (16,0)	4 (4,3)
Investigations	7 (9,3)	0 (0)
Lymphocyte Count Decreased	5 (6,7)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Unterlagen übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ublituximab vs. Teriflunomid, Studie ULTIMATE II

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ublituximab N = 75	Teriflunomid N = 94
ULTIMATE II		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	1 (1,3)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	1 (1,3)	0 (0)
Decreased Activity	1 (1,3)	0 (0)
Fatigue	1 (1,3)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1,3)	0 (0)
Muscular Weakness	1 (1,3)	0 (0)
Nervous system disorders	1 (1,3)	0 (0)
Dysaesthesia	1 (1,3)	0 (0)
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Unterlagen übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		