



(21891) BRIUMVI, Neuraxpharm Switzerland AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2025

1 Zulassung Swissmedic

BRIUMVI wurde von Swissmedic per 6. Februar 2025 mit folgender Indikation zugelassen:

„BRIUMVI wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Rubrik «Eigenschaften/Wirkungen»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus

Ublituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der selektiv gegen CD20-exprimierende Zellen gerichtet ist.

CD20 ist ein Zelloberflächenantigen, das auf Prä-B-Zellen, reifen B-Zellen und B-Gedächtniszellen, jedoch nicht auf lymphoiden Stammzellen und Plasmazellen exprimiert wird. Nach der Bindung von Ublituximab an CD20 kommt es zur Lyse von CD20-exprimierenden B-Zellen, überwiegend durch antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity, ADCC) und in geringerem Mass durch komplementabhängige Zytotoxizität (Complement-dependent Cytotoxicity, CDC). Aufgrund eines spezifischen Glykosylierungsmusters seiner Fc-Region weist Ublituximab eine erhöhte Affinität für FcγRIIIa (CD16) auf und bewirkt eine antikörperabhängige zelluläre Zytolyse von B-Zellen.

Krankheitsbild

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine degenerative, fortschreitende und entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, bei welcher die Myelinscheiden der Nervenzellen angegriffen und die Nerven geschädigt werden. Zu den möglichen Beschwerden gehören unter anderem Sehstörungen, Lähmungen, Schmerzen, Muskelspasmen und Parästhesien. Die Erkrankung verläuft häufig in wiederkehrenden Schüben mit symptomfreien Phasen, kann aber auch kontinuierlich fortschreiten. Es wird grundsätzlich zwischen folgenden Verlaufsformen der MS unterschieden:

- **Primär progrediente MS (PPMS; Primary-Progressive MS):**
Langsam kontinuierlich fortschreitenden Verlauf; von Beginn an Behinderungsprogression; keine Schübe. Rund 15 % der Patienten entwickeln eine PPMS.
- **Schubförmig verlaufende Form der MS (RMS; Relapsing MS):**
 - Klinisch isoliertes Syndrom (CIS; Clinically Isolated Syndrome):

- Mutmasslich erste klinische Manifestation einer MS; charakterisiert durch einen Schub mit einem neurologischen Defizit, das mit einer MS vereinbar ist, die Diagnose einer MS aber noch nicht gestellt werden kann.
- **Schubförmig-remittierende MS (RRMS; Relapsing-Remitting MS):**
Häufigste initiale Verlaufsform; charakterisiert durch Schübe mit kompletten oder auch inkompletten Remissionen der Symptome. Die RRMS wird weiter unterschieden in eine schubförmig-remittierende Verlaufsform, eine aktive schubförmig-remittierende Verlaufsform und in eine hoch-aktive schubförmig remittierende Verlaufsform. Rund 85 % aller MS Patienten leiden an einer RRMS.
 - **Sekundär progrediente MS (SPMS; Secondary-Progressive MS):**
Entwickelt sich aus einer RRMS; charakterisiert durch Behinderungsprogression mit oder ohne aufgesetzte Schübe.

Standard of Care

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufenden Formen der Multiplen Sklerose (MS) sind folgende Arzneimittel zugelassen und in der SL aufgeführt:	
ohne Angabe der Aktivität	AVONEX (Interferon-β-1a), BETAFERON (Interferon-β-1b), REBIF (Interferon-β-1a), PLEGRIDY (Peg-Interferon-β-1a), COPAXONE (Glatiramacetat), AUBAGIO (Teriflunomid), TECFIDERA (Dimethylfumarat), GILENYA (Fingolimod), ZEPOSIA (Ozanimod), PONVORY (Ponesimod), VUMERITY (Diroximelfumarat)
aktiv	OCREVUS (Ocrelizumabum), KESIMPTA (Ofatumumab), TYSABRI (Natalizumab)
hoch aktiv	TYSABRI (Natalizumab), MAVENCLAD (Cladribin), LEMTRADA (Alemtuzumab) *

* LEMTRADA wird aufgrund seines Sicherheitsprofils als Reservemittel (3. Behandlungslinie) betrachtet.

Studienlage

Die pivotalen Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ublituximab sind die beiden abgeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien (Randomized controlled trial, RCT) der Phase III ULTIMATE I (RMS301, NCT03277261) und ULTIMATE II (RMS302, NCT03277248).

Die Zulassungsinhaberin hat die gepoolten Daten der beiden ULTIMATE-Studien und die 5-Jahresdaten der Studie **RMS303 (NCT 04130997)**, der Open-Label Extension (OLE) der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II eingereicht.

Das klinische Studienprogramm zu Ublituximab umfasst darüber hinaus die abgeschlossene Phase IIa-Dosisfindungsstudie RMS201 (NCT02738775) sowie deren OLE-Studie RMS201E (NCT03381170) [25]. Ein modifiziertes Therapieregime von Ublituximab wird derzeit in der Studie ENHANCE (RMS401, NCT05877963) untersucht.

Studie 1 – ULTIMATE I und ULTIMATE II - Steinmann et al. (2022): Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis, N Engl J Med 2022;387:704-14.

Design	Die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II sind zwei identische abgeschlossene randomisierte, doppelblinde (double-dummy), aktivkontrollierte (Teriflunomid, AUBAGIO), internationale, multizentrische Studien der Phase III im Parallelgruppendesign (superiority Studien).
Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Alter: 18-55 Jahre • Diagnose einer RMS • ≥ 2 Schübe in den vorangegangenen 2 Jahren oder 1 Schub im Jahr vor dem Screening und/oder ≥ 1 Gadolinium (Gd)-anreichernde Läsion. • Anomalien im Gehirn, die auf MS hindeuten; nachgewiesen durch Magnetresonanztomographie (MRT). • Aktive Erkrankung

	<ul style="list-style-type: none"> Expanded Disability Status Scale (EDSS) 0 bis 5,5 (einschliesslich) zum Screening-Zeitpunkt. B-Zell-Zahl $\geq 5\%$ der Gesamtlymphozyten. Neurologisch stabil über ≥ 30 Tage vor dem Screening und zu Studienbeginn. <p>Wichtigste Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit Anti-CD20-Therapie oder mit einer anderen gegen B-Zellen gerichteten Behandlung Zu irgendeinem Zeitpunkt vor Randomisierung mit einer der folgenden Therapien behandelt: <ul style="list-style-type: none"> Alemtuzumab (LEMTRADA) Natalizumab (TYSABRI) Teriflunomid (AUBAGIO) Leflunomid (ARAVA) Stammzelltransplantation. Diagnose einer PPMS (Primary Progressive MS) Schwangere oder stillende Frauen Krankheitsdauer ≥ 10 Jahre seit Beginn bei Patienten mit einem EDSSWert $\leq 2,0$.
Intervention	<p>Interventionsarm</p> <p><i>Ublituximab:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Dosierung: 150 mg als i. v. Infusion in Woche 1 an Tag 1 mit einer Infusionsdauer von 4 Stunden, gefolgt von 450 mg in Woche 3 an Tag 15 sowie in den Wochen 24; 48 und 72 mit einer Infusionsdauer von jeweils einer Stunde. <p><i>Placebo (Teriflunomid):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Dosierung: Eine Tablette (orale Gabe) täglich beginnend in Woche 1 an Tag 1 bis zum letzten Tag der Woche 95. <p>Kontrollarm</p> <p><i>Placebo (Ublituximab):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Dosierung: Verabreichung als i. v. Infusion in Woche 1 an Tag 1 mit einer Infusionsdauer von 4 Stunden, gefolgt von einer Infusion in Woche 3 an Tag 15 sowie in den Wochen 24; 48 und 72 mit einer Infusionsdauer von jeweils einer Stunde. <p><i>Teriflunomid:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Dosierung: Eine Tablette (orale Gabe) täglich, beginnend in Woche 1 an Tag 1 bis zum letzten Tag der Woche 95. <p>Dauer der Behandlung</p> <p>Die maximale Studiendauer für jeden Teilnehmer betrug 120 Wochen und umfasste eine 4-wöchige Screening-Phase, eine 96-wöchige Behandlungsphase und eine 20-wöchige Nachbeobachtungsphase (Follow-up).</p> <p>Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 95 Wochen.</p> <p>Patientenanzahl</p> <p>Insgesamt wurden 549 Teilnehmer in die ULTIMATE-I-Studie und 545 in die ULTIMATE-II-Studie eingeschlossen.</p>
Primärer Endpunkt	<p>Der primäre Endpunkt war die annualisierte Schubrate (annualized relapse rate, ARR), definiert als die Anzahl bestätigter Schübe von Multipler Sklerose pro Teilnehmerjahr, gemäss vordefinierter Kriterien.</p> <p>ULTIMATE I: Die annualisierte Schubrate betrug 0.08 mit Ublituximab und 0.19 mit Teriflunomid (rate ratio: 0.41; [KI-95%] 0.27 bis 0.62; $P < 0.001$)</p> <p>ULTIMATE II: Die annualisierte Schubrate betrug 0.09 mit Ublituximab und 0.18 mit Teriflunomid (rate ratio: 0.51; [KI-95%] 0.33 bis 0.78; $P < 0.002$)</p>

Table 2. End Points (Modified Intention-to-Treat Population) and Prespecified Pooled Analysis.*						
End Points	ULTIMATE I Trial			ULTIMATE II Trial		
	Ublituximab (N=271)	Teriflunomide (N=274)	P Value	Ublituximab (N=272)	Teriflunomide (N=272)	P Value
Primary end point						
Adjusted annualized relapse rate (95% CI)	0.08 (0.04 to 0.14)	0.19 (0.12 to 0.28)		0.09 (0.05 to 0.17)	0.18 (0.11 to 0.29)	
Rate ratio (95% CI)	0.41 (0.27 to 0.62)		<0.001	0.51 (0.33 to 0.78)		0.002

Sekundäre Endpunkte

Die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden unter Verwendung eines hierarchischen Verfahrens mit der unten angegebenen Reihenfolge unter Verwendung eines Step-down-Verfahrens getestet, wobei jeder Test einen Fehler vom Typ I von 0.05 aufwies. Wenn ein Endpunkt keine Signifikanz erreichte, wurde keine formale Prüfung der Signifikanz der nachfolgenden sekundären Endpunkte durchgeführt. Die hierarchischen Analysen der wichtigsten sekundären Endpunkte waren wie folgt:

1. Total number of gadolinium enhancing (Gd-enhancing) T1-lesions per MRI scan by Week 96.
2. Total number of new and enlarging T2 hyperintense lesions (NELs) per MRI scan by Week 96.
3. Time to Confirmed Disability Progression (CDP) for at least 12 weeks occurring during the 96- week double-blind treatment period.
4. Proportion of participants with No Evidence of Disease Activity (NEDA) from Week 24 to Week 96.
5. Proportion of participants reaching impaired SDMT (Symbol Digit Modalities Test) from baseline to Week 96.
6. Percentage change in Brain Volume from baseline to Week 96.

Resultate:

Table 2. End Points (Modified Intention-to-Treat Population) and Prespecified Pooled Analysis.*									
End Points	ULTIMATE I Trial			ULTIMATE II Trial			Pooled Trials		
	Ublituximab (N=271)	Teriflunomide (N=274)	P Value	Ublituximab (N=272)	Teriflunomide (N=272)	P Value	Ublituximab (N=543)	Teriflunomide (N=546)	P Value
Secondary MRI-related end points†									
1. Gadolinium-enhancing lesions per T1-weighted MRI scan by wk 96, per scan per participant‡									
Mean (95% CI)	0.02 (0.01 to 0.03)	0.49 (0.35 to 0.68)		0.01 (0.00 to 0.02)	0.25 (0.16 to 0.39)				
Rate ratio (95% CI)	0.03 (0.02 to 0.06)		<0.001	0.04 (0.02 to 0.06)		<0.001			
2. New or enlarging hyperintense lesions per T2-weighted MRI scan by wk 96§									
Mean (95% CI)	0.21 (0.14 to 0.32)	2.79 (2.14 to 3.64)		0.28 (0.20 to 0.40)	2.83 (2.13 to 3.77)				
Rate ratio (95% CI)	0.08 (0.06 to 0.10)		<0.001	0.10 (0.07 to 0.14)		<0.001			
6. Percent change in brain volume from baseline to wk 96¶									
Least-squares mean (95% CI)	-0.20 (-0.23 to -0.17)	-0.13 (-0.16 to -0.10)		-0.19 (-0.23 to -0.16)	-0.18 (-0.21 to -0.15)				
Difference	-0.07 (-0.11 to -0.04)		—	-0.02 (-0.05 to 0.02)		—			
Secondary disability-related end points									
3. Worsening of disability confirmed at 12 wk									
No. of participants (%)							28 (5.2)	32 (5.9)	
Hazard ratio (95% CI)							0.84 (0.50 to 1.41)		0.51
4. No evidence of disease activity, wk 24 to wk 96**									
No. of participants (%)	121 (44.6)	41 (15.0)		117 (43.0)	31 (11.4)				
Odds ratio (95% CI)	5.44 (3.54 to 8.38)		—	7.95 (4.92 to 12.84)		—			
5. Worsening on Symbol Digit Modalities Test from baseline to wk 96									
No. of participants (%)	79 (29.2)	87 (31.8)		79 (29.0)	86 (31.6)				
Odds ratio (95% CI)	0.87 (0.60 to 1.26)		—	0.86 (0.60 to 1.25)		—			

Sicherheitsrelevante Aspekte

Infusionsbedingte Reaktionen waren bei Ublituximab häufig und traten bei fast der Hälfte der Teilnehmer auf.

Infektionen traten bei 304 Teilnehmern (55,8 %) auf, die Ublituximab erhielten, und bei 298 Teilnehmern (54,4 %), die Teriflunomid erhielten. Die meisten Infektionen betrafen die Atemwege und waren vom Schweregrad 1 oder 2. Unter Ublituximab haben mehr Patienten die Behandlung abgebrochen aufgrund von Adverse Events.

Table 3. Adverse Events (Safety Population).*

Event	ULTIMATE I Trial		ULTIMATE II Trial	
	Ublituximab (N=273)	Teriflunomide (N=275)	Ublituximab (N=272)	Teriflunomide (N=273)
	<i>number of participants (percent)</i>			
Any adverse event	235 (86.1)	245 (89.1)	251 (92.3)	256 (93.8)
Adverse event leading to treatment discontinuation	18 (6.6)	2 (0.7)	5 (1.8)	2 (0.7)
Infection	135 (49.5)	133 (48.4)	169 (62.1)	165 (60.4)
Infusion-related reaction	120 (44.0)	19 (6.9)	140 (51.5)	48 (17.6)
Neoplasm†	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)
Serious adverse event	31 (11.4)	19 (6.9)	28 (10.3)	21 (7.7)
Serious infection‡	15 (5.5)	6 (2.2)	12 (4.4)	10 (3.7)
Death§	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0

* The safety population included all participants who received at least one dose of a trial drug. Shown are the data collected during the double-blind, controlled treatment period.
 † In both trials, neoplasms that occurred in the ublituximab group were endometrial (time to onset, 558 days) and uterine (time to onset, 210 days). A tongue neoplasm (time to onset, 494 days) occurred in the teriflunomide group.
 ‡ In both trials, the most frequently reported serious infections were pneumonia in the ublituximab group and urinary tract infections in the teriflunomide group.
 § The deaths that occurred in the ublituximab group were due to pneumonia (deemed to be possibly related to treatment), encephalitis (after measles), and salpingitis (after ectopic pregnancy).

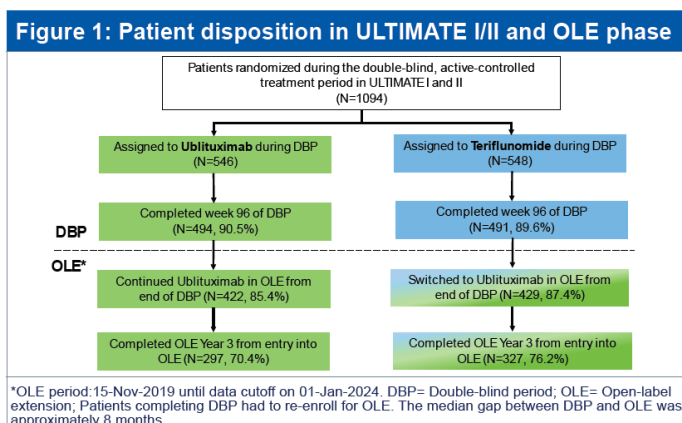
Studie 2 – RMS303 Open-Label Extension (OLE) der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Cree et al. (2024): Five Years of Ublituximab in Relapsing Multiple Sclerosis: Results from the Open-Label Extension of ULTIMATE I and II Studies;

Poster presented at the Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 18-20 September 2024, Copenhagen, DK.

Design

Die Studie RMS303 ist eine offene, einarmige Erweiterungsstudie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Ublituximab bei Patienten mit RMS. Patienten, die die 96-wöchige randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase der Studien ULTIMATE I oder ULTIMATE II abgeschlossen haben, können an der Open-Label Extension (OLE) Studie teilnehmen.



Einschlusskriterien

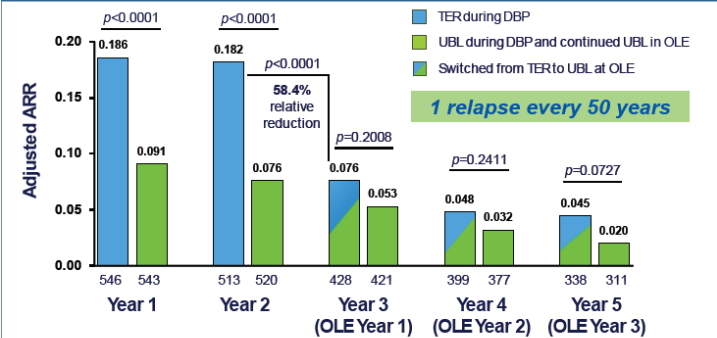
Die Teilnehmer müssen die folgenden Kriterien erfüllen:

1. Abschluss der 96-wöchigen Doppelblindstudie ULTIMATE I oder ULTIMATE II oder Abschluss der letzten Untersuchung in Woche 208 der Studie TG1101-RMS201E (NCT03381170).
2. Nach Auffassung des Prüfarztes von einer Behandlung mit Ublituximab profitieren.

Intervention Patienten, die aus dem Teriflunomid-Arm der double-blind period (DBP) wechselten, erhielten 150 mg Ublituximab in Woche 1 an Tag 1 mit einer Infusionsdauer von 4 Stunden, gefolgt von 450 mg in Woche 3 an Tag 15 und danach alle 24 Wochen ab Woche 24 bis zum 5.Jahr mit einer Infusionsdauer von jeweils einer Stunde. Die Patienten aus dem Ublituximab-Arm setzen die Behandlung alle 24 Wochen bis zum 5.Jahr fort.

Endpunkte **ARR:** definiert als die Anzahl der vom IRAP bestätigten Schübe pro Teilnehmerjahr.

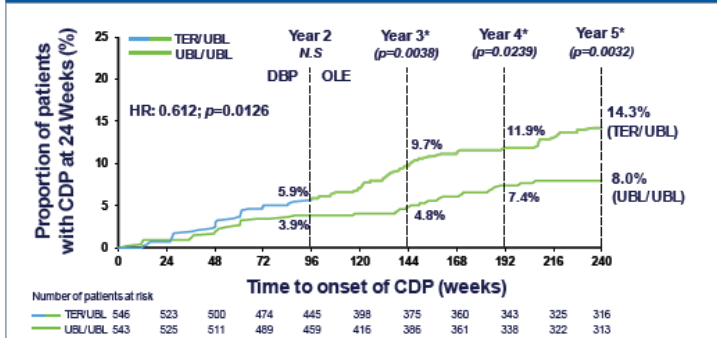
Figure 2: Annualized relapse rates (ARR) during Years 1 and 2 of DBP and Years 1-3 of OLE



Data Cutoff: 01-Jan-2024. DBP= Double-blind period; OLE= Open-label extension; UBL = ublituximab; TER = teriflunomid; GEE = Generalized Estimating Equation model for the relapse count per patient with logarithmic link function, treatment, region and baseline EDSS strata, Year and interaction of treatment and Year as covariates and log (years of treatment) as offset. Independent Relapse Adjudication Panel (IRAP) evaluated each case based on all available relapse data provided by treating and blinded examining neurologist. The IRAP made the final determination of whether the neurological events met the criteria for a protocol-defined relapse.

24-week CDP: Confirmed Disability Progression lasting 24 weeks at Year 5

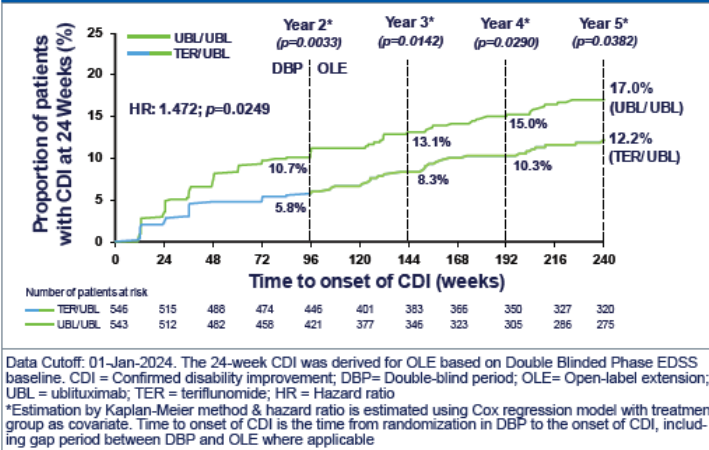
Figure 3: Time to onset of Confirmed Disability Progression (CDP) for at least 24 weeks



Data Cutoff: 01-Jan-2024. The 24-week CDP was derived for OLE based on Double Blinded Phase EDSS baseline. N.S= not significant; CDP = Confirmed disability progression; DBP= Double-blind period; OLE= Open-label extension; UBL = ublituximab; TER = teriflunomid; HR = Hazard ratio
 *Estimation by Kaplan-Meier method & hazard ratio is estimated using Cox regression model with treatment group as covariate. Time to onset of CDP is the time from randomization in DBP to the onset of CDP, including gap period between DBP and OLE where applicable.

24-week CDI: Confirmed Disability Improvement lasting 24 weeks at Year 5

Figure 4: Time to onset of Confirmed Disability Improvement (CDI) for at least 24 weeks



Die 5-Jahres-Daten aus diesem Poster zeigen einen dauerhaften und klinisch bedeutsamen therapeutischen Nutzen von Ublituximab. Das BAG ist jedoch der Ansicht, dass diese Resultate aufgrund der fehlenden Veröffentlichung in einem *peer-reviewed* Journal mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die wichtigsten und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind infusionsbedingte Reaktionen (45.3%) und Infektionen (55.8%; Infektionen der oberen Atemwege (33.6%), Atemwegesinfektionen (14.9%)).

Immunogenität

Serumproben von RMS-Patienten wurden während des Behandlungszeitraums auf Antikörper gegen Ublituximab getestet. In klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit wurden während der 96-wöchigen Behandlungsphase bei 81% der mit Ublituximab behandelten Patienten zu mindestens einem Zeitpunkt Antikörper gegen das Arzneimittel (Anti-Drug Antibodies, ADA) nachgewiesen. ADA waren generell vorübergehend (in Woche 96 waren 18.5% der Patienten ADA-positiv). Eine neutralisierende Aktivität wurde bei 6.4% der mit Ublituximab behandelten Patienten festgestellt. Das Vorliegen von ADA oder neutralisierenden Antikörpern hatte keine erkennbare Wirkung auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ublituximab.

Medizinische Leitlinien

S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS, NMOSD und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen: (Version 7.1; gültig bis 30.11.2024 (keine neue Version))

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Die Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG-SSN) ist eine Fachgesellschaft, die an der Erstellung dieser Leitlinien beteiligt war.

Empfehlung A18 (starker Konsens): Nach den Effekten auf die Reduktion der Schubrate sollen die Immuntherapeutika in drei Kategorien eingeteilt werden:

- Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30–50 %): Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Dimethylfumarat (kombinierte Analyse der Zulassungsstudien) / Diroximelfumarat, Glatirameroide, Teriflunomid
- Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 50–60 %): Cladribin, S1P-Rezeptor Modulatoren²
- Wirksamkeitskategorie 3 (Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Placebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1: Alemtuzumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab³, Ublituximab), Natalizumab

Modifiziert 2023

- Das zwischenzeitlich neu zugelassene Ublituximab wurde analog zu den bereits vorhandenen anti-CD20 Antikörpern der Wirksamkeitskategorie 3 zugeordnet (Kapitel A)
- Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 sind indiziert, sofern kein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt. Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 und 3 sollen therapienaiven Betroffenen angeboten werden, wenn ein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt.
- Bei Betroffenen, die unter einer Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 einen entzündlich aktiven Verlauf haben, soll, je nach Ausmaß der Krankheitsaktivität, ein Wechsel auf eine Substanz der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen.

Der Verlauf der MS ist als entzündlich aktiv einzustufen, wenn unter einer Immuntherapie (a) mind. ein klinisch eindeutig objektivierbarer Schub oder (b) ein möglicher klinischer Schub und mind. eine neue MS-typische Läsion in der MRT oder (c), bei schubfreiem Verlauf, zu mind. zwei Zeitpunkten mind. eine neue MS-typische Läsion in der MRT in einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren nachweisbar sind oder (d) zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT nachweisbar ist.

Specific Aspects of Immunotherapy for Multiple Sclerosis in Switzerland—A Structured Commentary, Update 2022 [Clin. Transl. Neurosci. 2023, 7, 2

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Ocrelizumab und Ofatumumab befanden sich zum Zeitpunkt, als das klinische Entwicklungsprogramm für Ublituximab geplant wurde, ebenfalls noch in der klinischen Entwicklung und stellten keine etablierten bzw. im Behandlungsalltag verfügbare Vergleichstherapien dar. Somit liegen keine Daten aus direkt vergleichenden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ublituximab gegenüber diesen mABs vor. Für den direkten Vergleich mit dem zum Zeitpunkt des Starts der Zulassungsstudien verfügbaren Wirkstoff Teriflunomid stehen gepoolte Analysen von zwei RCTs (ULTIMATE I und II) zur Verfügung.

Ein Vergleich gegenüber den anderen mittlerweile zugelassenen CD20-Antikörpern liegt in Form von 3 Netzwerkmetanalysen vor:

Comparative efficacy and tolerability of ublituximab vs. other monoclonal antibodies in the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials; Moloney E. and all.; Front. Neurol. 15:1479476.

TABLE 1 Summary of clinical studies included in systematic review and network meta-analysis.

Trial name	Location	Design	No. patients enrolled by study arm	
			Intervention(s)	Comparator(s)
AFFIRM (39)	Multinational	RCT (Phase III)	(Natalizumab) 627	(Placebo) 315
ASCLEPIOS I and II (40)	Multinational	RCT (Phase III)	(Ofatumumab) 465 (I), 481 (II)	(Teriflunomide) 462 (I), 474 (II)
CARE-MS I and II (33, 34)	Multinational	RCT (Phase III)	(Alemtuzumab) 386 (I), 436 (II)	(Interferon beta-1a) 195 (I), 231 (II)
IMPROVE (41, 42)	Multinational	RCT (Phase III)	(Interferon beta-1a) 120	(Placebo) 60
OPERA I and II (35)	Multinational	RCT (Phase III)	(Ocrelizumab) 410 (I), 417 (II)	(Interferon beta-1a) 411 (I), 418 (II)
OWIMS (43)	Multinational	RCT (Phase III)	(Interferon beta-1a 22 µg and 44 µg) 95 (22 µg), 98 (44 µg)	(Placebo) 100
PRISMS (36)	Multinational	RCT (Phase III)	(Interferon beta-1a 22 µg and 44 µg) 189 (22 µg), 184 (44 µg)	(Placebo) 187
TEMSO (44)	Multinational	RCT (Phase III)	(Teriflunomide 7 mg and 14 mg) 365 (7 mg), 358 (14 mg)	(Placebo) 363
TENERE (32)	Multinational	RCT (Phase III)	(Teriflunomide 7 mg and 14 mg) 109 (7 mg), 111 (14 mg)	(Interferon beta-1a) 104
TOWER (31)	Multinational	RCT (Phase III)	(Teriflunomide 7 mg and 14 mg) 408 (7 mg), 372 (14 mg)	(Placebo) 389
ULTIMATE I and II (21)	Multinational	RCT (Phase III)	(Ublituximab) 274 (I), 272 (II)	Teriflunomide 275 (I), 273 (II)

RCT, randomized controlled trial.

- 15 RCTs wurden in die Review eingeschlossen.
- Für das Endpunktkriterium ARR wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ublituximab und den anderen eingeschlossenen monoklonalen Antikörpern festgestellt [Ofatumumab (RR 1,02 (95 % KI 0,64–1,62)), Natalizumab (RR 0,99 (0,59–1,65)), Alemtuzumab (RR 0,86 (0,51–1,46)) und Ocrelizumab (RR 0,75 (0,44–1,28))].
- Auch bei den anderen bewerteten Parametern (CDP at 6 months; CDP at 3 and 6 months; all-cause treatment discontinuation rate) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Mit der Zulassung von BRIUMVI wird neben OCREVUS und KESIMPTA ein weiterer Vertreter der Gruppe der gegen CD20 gerichteten Antikörper zur Behandlung von Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose in der Schweiz verfügbar sein.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von BRIUMVI bei RMS-Patienten wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, mittels aktivem Vergleichspräparat kontrollierten klinischen Studien mit Double-Dummy-Verfahren (ULTIMATE I und ULTIMATE II) und identischem Design beurteilt.

Bei Teilnehmern mit schubförmiger Multipler Sklerose führte BRIUMVI über einen Zeitraum von 96 Wochen zu niedrigeren annualisierten Schubraten und weniger Hirnläsionen im MRT als Teriflunomid (AUBAGIO). BRIUMVI führte jedoch nicht zu einem signifikant niedrigeren Risiko einer Verschlechterung der Behinderung.

Die 5-Jahres-Daten (Open-Label Extension (OLE) der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II) zeigen einen dauerhaften therapeutischen Nutzen von Ublituximab. Diese Resultate sind jedoch noch nicht in einem *peer-reviewed* Journal publiziert (nur als Poster verfügbar).

Die mit der Behandlung mit Ublituximab verbundenen Risiken stimmen mit denen überein, die bei anderen Anti-CD20-Therapien beobachtet wurden, darunter sind Infektionen (einschliesslich schwerer und tödlicher Infektionen), infusionsbedingte Reaktionen, IgM-Reduktion, Zytopenien und eine Verringerung der Immunglobuline (insbesondere IgM).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Packungsgrössen und Dosisstärken:

- BRIUMVI (Ublituximab) ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar. Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Ublituximab in 6 ml, entsprechend einer Konzentration von 25 mg/ml. In der Schweiz werden 2 Packungsgrössen erhältlich sein: 1 x 6 ml und 3 x 6 ml.

Dosierung:

- **Erste und zweite Dosis:** Die erste Dosis wird als i.v. Infusion zu 150 mg (erste Infusion) verabreicht, gefolgt von einer i.v. Infusion zu 450 mg (zweite Infusion) 2 Wochen später.
- **Folgedosen:** Folgedosen werden als i.v. Einzelinfusionen zu 450 mg alle 24 Wochen verabreicht. Die erste Folgedosis zu 450 mg sollte 24 Wochen nach der ersten Infusion gegeben werden. Zwischen jeder Ublituximab-Dosis ist ein Mindestabstand von 5 Monaten einzuhalten.
- **Infusionsdauer:** Die erste Infusion wird über 4 Stunden verabreicht. Die zweite sowie alle Folgeinfusionen werden über 1 Stunde verabreicht. Nach Abschluss der ersten beiden Infusionen sollten Patienten mindestens eine Stunde lang überwacht werden. Bei den Folgeinfusionen ist eine Überwachung nach der Infusion nur dann erforderlich, wenn IRR und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen bereits aufgetreten sind.
- **Prämedikation** gegen IRR: Vor jeder Infusion müssen die beiden folgenden Prämedikationen verabreicht werden (oral, intravenös, intramuskulär oder subkutan), um die Häufigkeit und Schwere von IRR zu reduzieren:
 - 100 mg Methylprednisolon oder 10-20 mg Dexamethason (oder ein Äquivalent) ungefähr 30-60 Minuten vor jeder Infusion;
 - Antihistaminika (z.B. Diphenhydramin) ungefähr 30-60 Minuten vor jeder Infusion; Zusätzlich kann auch eine Vorbehandlung mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol) in Betracht gezogen werden.

Bei der Behandlung mit BRIUMVI entsteht kein Verwurf.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic (parteiöffentlichen Evaluationsberichte)

“Beneficial effects and respective uncertainties

Efficacy has been shown in 2 adequately designed studies over 96 weeks of double-blind treatment in patients with RMS. In the primary endpoint, statistically significant and clinically relevant reductions of the annual relapse rate (ARR) of 59% in study 301 and 49% in study 302 versus oral teriflunomide were documented. These results were supported by clear reductions (>90%) of MRI-detected Gd-enhancing T1 and T2 lesions and higher proportions of patients with no evidence of disease activity (NEDA) under ublituximab, compared to teriflunomide.

No relevant differences for confirmed disability progression (CDP) were noted. While the finally chosen dose of 450 mg and dosing intervals of 24 weeks were efficacious in the phase-3-studies, the rationale for this regimen is not fully clear. Different dosing schemes in the dosefinding study 201 led to B-cell depletion without relevant differences between cohorts. Only around 2% of included patients had been diagnosed with SPMS. In both pivotal studies, around 90% of included patients were from Eastern Europe, and only around 10% from the US/Western Europe. The numerical trends of the annual relapse rate in the Western subpopulation in both studies were in favor of the active comparator teriflunomide, while the MRI-based secondary and other endpoint results favored the ublituximab treatment groups. While the ARR under ublituximab was similar in both regions, the ARR under teriflunomide in the US/Western Europe region was much lower compared to the Eastern Europe region. This divergence could not be fully explained.

Unfavourable effects and respective uncertainties

Ublituximab was associated with frequent infusion-related reactions (IRR, AEs like headache, pyrexia, chills, influenza-like illness; 45% of patients under ublituximab vs. 12% under teriflunomide), with serious and even fatal infections (including COVID-19) and cytopenia. The high frequency of IRRs occurred despite pre-treatment with methylprednisone and diphenhydramine.

Benefit-risk balance

The ratio of benefits versus risks can be regarded as favourable for the RRMS target population, and in case that some adaptations of the Information for HCPs are in place.

Updated Benefit-Risk after responses to LoQ:

Additional PK data (stability of long-term storage, neutralizing antibody assay optimization) and clinical data from the long-term open-label extension study 303 were submitted with the responses to LoQ. The applicant insisted on keeping the indication wording for treatment of RMS (schubförmige MS), arguing that relapses in patients with RRMS and SPMS have the same inflammatory pathophysiology. Considering the rationale brought up by the applicant and the regulatory environment in CH and the EU, the indication wording is regarded as acceptable by CA. The applicant should inform SMC when the final report of the long-term study 303 will be available. The overall ratio of benefits versus risks for the treatment of adult patients with relapsing MS (RMS) is regarded as favourable, and the application can be approved.

EMA (Assessment Report)

3.7.1. Importance of favourable and unfavourable effects

Ublituximab, in comparison to teriflunomide, significantly decreased the risk of relapses in RMS patients, as demonstrated in both pivotal trials. The risk reduction was high and the relative risk reduction was about 50%. The impact of the treatment on the MRI variables was also significant. The reduction of the mean number of Gd-enhancing T1 lesions or the mean number of new and enlarging T2 hyperintense lesions was high, exceeding 90%. On the other hand, the proportion of subjects with 12- or 24-week CDP was low and similar in both treatment groups.

From the safety perspective, in line with the safety profile described for other anti-CD20 mAbs, the main safety issues of ublituximab are known and includes the risk of IRR, cytopenias and infections. There seems to be a higher risk of fatal and serious infection AEs with ublituximab compared to the active comparator. At the present time, possible correlations between infections (including CNS and Covid-19 infections) and cytopenia and hypogammaglobulinemia cannot be excluded.

3.7.2. Balance of benefits and risks

Although ublituximab demonstrated a significant impact on the ARR and MRI markers of acute inflammatory activity, the analysis did not show a significant impact on the CDP. The applicant claims that the lack of the effect may be a result of the limited number of CDP events in both studies that preclude the ability to detect a statistically significant difference. This explanation can be followed.

FDA (Clinical Review)

“Two adequate and well-controlled, identical Phase 3 trials in adults with RMS provided substantial evidence that treatment with ublituximab significantly reduces annualized relapse rate and the frequency of new MRI lesions (both gadolinium-enhancing and new/enlarging T2 lesions) in comparison to teriflunomide. However, ublituximab did not demonstrate benefit compared to teriflunomide in terms of 12-week confirmed disability progression. These findings represent clinically relevant benefits that justify a moderate safety risk, similar to other anti-CD20 therapies approved for RMS. The risks associated with ublituximab treatment were consistent with those observed with other anti-CD20 therapies, including infections (including serious and fatal infections), infusion related reactions, reduction in IgM, cytopenias, and reduction in immunoglobulins (particularly IgM). Opportunistic infections and reduction in IgG were not observed in controlled RMS trials of ublituximab; however, longer-term experience is

needed to fully assess these risks. Therefore, based on available data, the risk profile appears manageable and consistent with other anti-CD20 therapies, and justifies the benefit of treatment with ublituximab in patients with RMS.”

Beurteilung ausländischer Institute

G-BA

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um Nutzenbewertung des Arzneimittels Briumvi mit dem Wirkstoff Ublituximab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Briumvi wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.“

In diesem Anwendungsgebiet wurden der Fragestellung für die Nutzenbewertung zwei Patientengruppen zugrunde gelegt:

a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

und

b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen

Bewertung:

a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen

Der Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen, konnten keine geeigneten Studien für einen Vergleich von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden. In den zulassungsbegründeten Studien ULTIMATE I und II erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Teriflunomid. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden diese Studien aufgrund des fehlenden Vergleiches mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

1 Recommendations

- 1.1 Ublituximab is recommended as an option for treating relapsing forms of multiple sclerosis, defined as active by clinical or imaging features in adults, only if:
- the multiple sclerosis is relapsing–remitting, and
 - the company provides it according to the commercial arrangement.
- 1.2 Use the least expensive option of the available treatments (including ublituximab, ocrelizumab and ofatumumab). Take account of administration costs, dosages, price per dose and commercial arrangements. If the least expensive option is unsuitable, people with the condition and their healthcare professional should discuss the advantages and disadvantages of other treatments.
- 1.3 This recommendation is not intended to affect treatment with ublituximab that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS healthcare professional consider it appropriate to stop.

Why these recommendations were made

Treatment options for active relapsing–remitting multiple sclerosis include immunomodulatory treatments such as teriflunomide and anti-CD20 monoclonal antibodies such as ocrelizumab and ofatumumab. Ublituximab is another treatment option that works in a similar way to ocrelizumab and ofatumumab and would be offered to the same population.

HAS (avis de la Commission de la transparence du 15 janvier 2025)

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que BRIUMVI (ublituximab) est un traitement de première ou deuxième intention dans les formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie chez l'adulte, au même titre que les autres anti-CD20 autorisés dans cette indication, OCREVUS (ocrelizumab) et KESIMPTA (ofatumumab) ayant fait l'objet d'un développement concomitant
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.
Intérêt de santé publique (ISP)	BRIUMVI (ublituximab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration de la supériorité de l'ublituximab par rapport au tériflunomide, dans deux études de phase III, randomisées en double-aveugle, dans une population sélectionnée et majoritairement atteinte de SEP de type rémittente-récurrente (SEP-RR) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire : <ul style="list-style-type: none"> • sur le taux annualisé de poussées, critère de jugement principal, avec une réduction cliniquement pertinente de 59,4 % (RR = 0,406 IC95% : [0,268 ; 0,615], p<0,0001) dans l'étude ULTIMATE-I et de 49,1 % (RR = 0,509 IC95% : [0,330 ; 0,784], p<0,002) dans l'étude ULTIMATE-II, • sur le nombre total de lésions T1 rehaussées par le Gd et sur le nombre total de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou élargies, critères de jugement secondaires hiérarchisés, <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'absence de démonstration d'une différence versus tériflunomide sur le délai d'apparition d'une progression du handicap, 3^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé cliniquement pertinent, tandis que les autres anti-CD20 autorisés dans cette indication, OCREVUS (ocrelizumab) et KESIMPTA (ofatumumab), ont démontré leur supériorité sur ce critère, – de l'absence de données robustes de comparaison aux alternatives disponibles en 1^{ère} intention, dont les autres anti-CD20, rituximab, ocrelizumab et ofatumumab, ces deux derniers ayant fait l'objet d'un développement concomitant, – de l'absence de données robustes versus tériflunomide sur la qualité de vie, dans une maladie qui entraîne une invalidité progressive des patients, – de l'absence de données sur la tolérance à long terme (suivi médian de 95 semaines dans les études concernées), en particulier sur le risque d'hypogammaglobulinémie à long terme, <p>la Commission de la transparence considère que BRIUMVI (ublituximab) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, – n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.

CADTH → keine Bewertung verfügbar

Medizinischer Bedarf

Der derzeitige therapeutische Ansatz bei der medikamentösen Behandlung umfasst die symptomatische Behandlung, die Behandlung von akuten Rückfällen (Schubbehandlung) und krankheitsmodifizierende Therapien (Disease Modifying Therapies; DMT). Die zur Verfügung stehenden Arzneimittel können MS nicht heilen.

Ublituximab ist eine weitere Behandlungsoption, die ähnlich wie Ocrelizumab und Ofatumumab wirkt und derselben Patientengruppe angeboten werden würde.

Beurteilung der Zweckmäßigkeit

Mit der Zulassung von BRIUMVI wird neben OCREVUS und KESIMPTA ein weiterer Vertreter der Gruppe der gegen CD20 gerichteten Antikörper zur Behandlung von Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose in der Schweiz verfügbar sein. BRIUMVI gilt daher als «*third in class*».

Einfluss auf Limitierung und Auflagen

Es sind ähnliche Auflagen für die Aufnahme in die SL wie bei OCREVUS und KESIMPTA vorgesehen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für BRIUMVI: Die Berechnung basiert auf den durchschnittlichen Jahrestherapiekosten über 5 Jahre, da für Ublituximab gemäss Fachinformation eine Initialdosierung zu berücksichtigen ist. Über 5 Jahre berechnet sich die Anzahl der benötigten mg Ublituximab wie folgt:

	Infusion verabreicht	Anzahl mg
Jahr 1	T ₁ : 150mg; T ₁₅ : 450mg; T ₁₆₈ : 450mg; T ₃₃₆ : 450mg	1'500.00
Jahr 2	T ₁₃₉ : 450mg; T ₃₀₇ : 450mg	900.00
Jahr 3	T ₁₁₀ : 450mg; T ₂₇₈ : 450mg	900.00
Jahr 4	T ₈₁ : 450mg; T ₂₄₉ : 450mg	900.00
Jahr 5	T ₆₅₂ : 450mg; T ₂₂₀ : 450mg*	838.39
	Total	5'038.39

* Die Injektion an Tag 220 deckt 145 Tage des fünften Jahres und 23 Tage des sechsten Jahres. Dies entspricht einem Verhältnis von 86.31% (Jahr 5) zu 13.69% (Jahr 6). 86.31% von 450 mg entspricht 338.3928571 mg.

Arzneimittel/ Wirkstoff	Packungsgrösse	FAP [Fr.]	Dosierungsschema Initialdosierung/Auftitrieren	Dosierungsschema zur Erhaltungsdosis	Anzahl Applikationen während 5 Jahren	Anzahl Packungen während 5 Jahren	Kosten für 5 Jahren einzelne Dosisstärke [Fr.]	TOTAL 5 JTK mit IZ
Interferone:								
AVONEX Interferonum beta-1a ADNr	Fertigen Inj. Lös. 30mcg, 4 Stk.	820.96	z.B. wöchentliche Erhöhung der Dosis um ein Viertel, volle Dosis (30 µg/Woche) wird in der vierten Woche erreicht.	30mcg 1x pro Woche	260.71	65.18	53'509.00	53'509.00
	Fertigspritze Inj. Lös. 30mcg, 4 Stk.	820.96						
PLEGRIDY Peginterferonum beta-1a	63mcg/0.5ml+94mcg/0.5ml, Inj Lös Fertpen, 2 Stk.	801.41	Dosis 1 (Tag 0) 63 µg, Dosis 2 (Tag 14) 94 µg, Dosis 3 (Tag 28) die volle Dosis von 125 µg; anschliessend mit der vollen Dosis (125 µg) alle 2 Wochen fortsetzen.	125mcg alle 2 Wochen	2	1	801.41	54'368.70
	Fertigen Inj. Lös., 125mcg, 2 Stk.	834.66						
TQV-Niveau								53'938.85
		FAP [Fr.]			Anzahl der benötigten mg über 5 Jahre	Anzahl Packungen während 5 Jahren	Preis pro mg Ublituximab [Fr.]	
BRIUMVI Ublituximab	150 mg, Packung mit 1 Durchstechflasche (6 ml)	1'605.83	Die erste Dosis wird als i.v. Infusion zu 150 mg verabreicht, gefolgt von einer i.v. Infusion zu 450 mg 2 Wochen später.		150.00 mg	1.0000	10.7056	53'938.85
BRIUMVI Ublituximab	150 mg, Packung mit 3 x 1 Durchstechflaschen (6 ml)	4'817.50	Die erste Dosis wird als i.v. Infusion zu 150 mg verabreicht, gefolgt von einer i.v. Infusion zu 450 mg 2 Wochen später.	450 mg 1x alle 24 Wochen (alle 168 Tage)	4888.39 mg	10.8631		

TQV-Preis	FAP
150 mg, Packung mit 1 Durchstechflasche (6 ml)	Fr. 1'605.83
150 mg, Packung mit 3 x 1 Durchstechflaschen (6 ml)	Fr. 4'817.50

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 5. Juni 2025, Preisen aus 6 Referenzländern (A, B, D, DK, NL, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.95/Euro, Fr. 1.13/GBP und Fr. 0.1277/DKK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
150 mg, Packung mit 1 Durchstechflasche (6 ml)	Fr. 2'663.99
150 mg, Packung mit 3 x 1 Durchstechflaschen (6 ml)	Fr. 8'010.99

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,

	APV (FAP) [Fr.]	TQV (FAP) [Fr.]	Durchschnitt APV/TQV (FAP) [Fr.]
150 mg, Packung mit 1 Durchstechflasche (6 ml)	2'663.99	1'605.83	2'134.91
150 mg, Packung mit 3 x 1 Durchstechflaschen (6 ml)	8'010.99	4'817.50	6'414.25

- mit einer linearen Preisstruktur zwischen den Packungen derart, dass der Preis keiner Packung über dem Durchschnitt von APV und TQV der entsprechenden Packung liegt,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
150 mg, Packung mit 1 Durchstechflasche (6 ml)	Fr. 2'134.91	Fr. 2'338.25
150 mg, Packung mit 3 x 1 Durchstechflaschen (6 ml)	Fr. 6'404.74	Fr. 6'879.05

- mit einer Limitierung:
„BRIUMVI wird vergütet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.“,
- mit folgender Auflage:
Da bislang erst Auslandspreise aus 6 von 9 Referenzländern vorliegen, wird die Wirtschaftlichkeit von BRIUMVI 12 Monate nach Aufnahme in die SL anhand von APV und TQV überprüft. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf des ersten Jahres der Aufnahme das Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und aktuelle Angaben zum TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird BRIUMVI per 01. Juli 2026 aus der SL gestrichen.