



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-087-z Ublituximab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Ublituximab

zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Nutzenbewertungsbeschlüsse nach § 35a SGB V

- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
- Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014 und 20. Januar 2022 (neues Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren)
- Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014
- Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015 (Neubewertung nach Fristablauf), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet), 20. Juni 2019 (neues Anwendungsgebiet)
- Cladribin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018
- Ocrelizumab: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2018
- Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. November 2018 (Neubewertung nach Fristablauf)
- Siponimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. August 2020
- Ozanimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 7. Januar 2021
- Ponesimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. Dezember 2021 und 19. Mai 2022

Therapiehinweise zu Arzneimittelanwendungen

Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016

Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ublituximab L04AA57 Briumvi	Briumvi wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.
Interferon beta-1a, L03AB07 Avonex	<p>AVONEX ist indiziert für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben. AVONEX verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben. – Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem, entzündlichen Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1). <p>AVONEX ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen.</p>
Rebif	<p>Rebif wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).</p>
Interferon beta-1b L03AB08 Betaferon, Extavia	<p>Betaferon wird angewendet zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1). - Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben. - Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren.
Peginterferon beta-1a L03AB13 Plegridy	Plegridy wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (siehe Abschnitt 5.1).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Glucocorticoide: MethylprednisolonH O2AB04 Generika; Prednisolon H02AB06 Decortin und Generika</p>	<p>Methylprednisolon acis kann weiterhin zur kurzfristigen Behandlung von akuten Schüben bei multipler Sklerose angewendet werden. Methylprednisolon acis kann die Schubdauer verkürzen, hat jedoch keinen Einfluss auf die Schubrate oder auf die Behinderungsprogression.</p> <p>Multiple Sklerose (zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glucocorticoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes)</p>
<p>Alemtuzumab L04AA34 Lemtrada</p>	<p>Lemtrada ist angezeigt für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) bei folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (disease modifying therapy, DMT) - Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.
<p>Azathioprin L04AX01 Imurek/Generika</p>	<p>Azathioprin ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.</p>
<p>Cladribin L01BB04 MAVENCLAD</p>	<p>MAVENCLAD wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Dimethylfumarat N07XX09 Tecfidera</p>	<p>Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.</p>
<p>Diroximelfumarat L04AX09 Vumerity</p>	<p>Vumerity wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde).</p>
<p>Fingolimod L04AA27 Gilenya</p>	<p>Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.
Glatirameracetat L03AX13 Glatirameracetat AbZ	<p>Glatirameracetat AbZ wird angewendet zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Patientengruppe, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Glatirameracetat AbZ ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.</p>
Mitoxantron L01DB07 Ralenova	<p>Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose verbunden mit sich rasch entwickelnder Behinderung, für die keine alternativen Therapieoptionen bestehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p>
Natalizumab L04AA23 TYSABRI	<p>TYSABRI wird angewendet für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) bei folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit rasch fortschreitender RRMS, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der Magnet-Resonanztomographie (MRT) des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.
Ocrelizumab L04AA36 Ocrevus	<p>Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind (siehe Abschnitt 5.1).</p>
Ofatumumab L04AA52 Kesimpta	<p>Kesimpta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1)</p>
Ozanimod L04AA38 Zeposia	<p>Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.</p>
Ponesimod L04AA50	<p>Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ponvory	
Siponimod L04AA42 Mayzent	Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildung der entzündlichen Aktivität (siehe Abschnitt 5.1).
Teriflunomid L04AA31 AUBAGIO	AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-087z (Ublituximab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	8
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	22
Referenzen.....	24

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ARR	Annualized Relapse Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
mAbs	Monoclonal Antibodies
MS	Multiple Sclerosis
OCR	Ocrelizumab
OFA	Ofatumumab
OR	Odds Ratio
PPMS	Primary Progressive MS
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing-Remitting MS
RTX	Rituximab
SAEs	Serious Adverse Events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
UTX	Ublituximab
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung.

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation schubförmige Multiple Sklerose durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 04.01.2022 durchgeführt, die folgende am 19.04.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse dargestellt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1549 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Lin M et al., 2022 [4].

Ocrelizumab for multiple sclerosis

Fragestellung

To assess the benefits, harms, and tolerability of ocrelizumab in people with RRMS and PPMS

Methodik

Population:

- adults diagnosed with RRMS or PPMS according to the McDonald criteria

Intervention:

- Ocrelizumab alone or associated with other medications, at the approved dose of 600 mg every 24 weeks for any duration

Komparator:

- Placebo or any other active drug therapy (interferon beta-1a)

Endpunkte:

- Primary outcomes: Benefits (relapse rate and disability progression) and harms (adverse event and treatment discontinuation)
- Secondary outcomes: Change in quality of life, number of participants with gadolinium-enhancing T1 lesions, number of participants with new or enlarging T2-hyperintense lesions and brain volume change

Recherche/Suchzeitraum:

- searched the following on 8 October 2021:
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, the Cochrane Library) (2021 Issue 9);
 - MEDLINE (PubMed) (from 1966);
 - Embase (Embase.com) (from 1974)
 - ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) for all prospectively registered trials (from 2000)
 - World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (apps.who.int/trialsearch) (from 2005)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Three review authors independently assessed the risks of bias in included studies, using the Cochrane risk of bias criteria

Ergebnisse

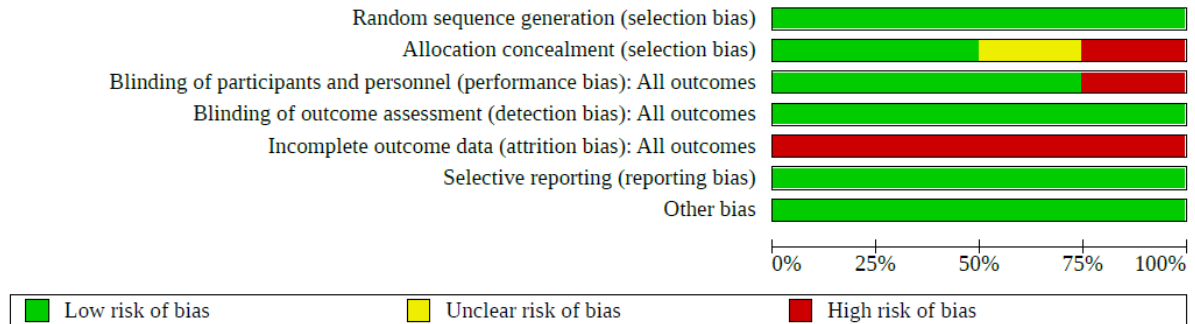
Anzahl eingeschlossener Studien:

- Four studies (2551 people with MS)

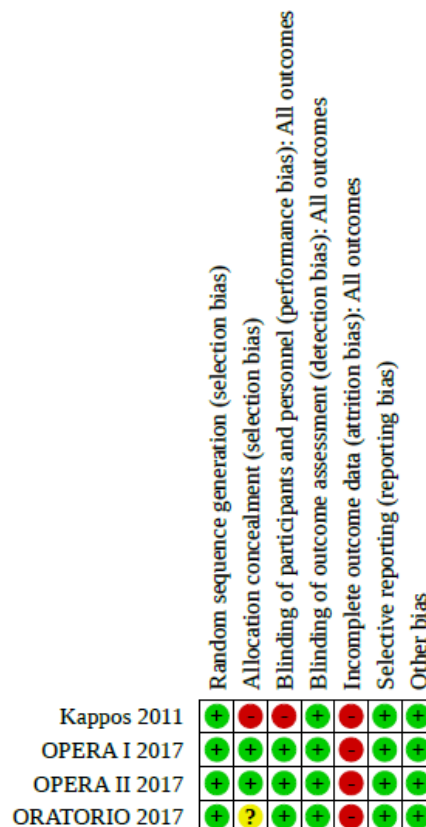
Charakteristika der Studien

- Three studies compared ocrelizumab with interferon beta-1a in people with RRMS (1819 participants)
- One study compared ocrelizumab with placebo for people with PPMS (732 participants)

Qualität der Studien:



Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies



Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study

Studienergebnisse:

SUMMARY OF FINDINGS						
Summary of findings 1. Ocrelizumab compared to Interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis						
Ocrelizumab compared to interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis						
Patient or population: people with relapsing-remitting multiple sclerosis Setting: outpatients Intervention: ocrelizumab Comparison: interferon beta-1a						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with interferon beta-1a	Risk with ocrelizumab				
Number of participants experiencing ≥ 1 relapse Follow-up: 96 weeks	Study population		RR 0.61 (0.52 to 0.73)	1656 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	—
	403 per 1000	234 per 1000 (201 to 274)				
Number of participants experiencing disability progression Follow-up: 96 weeks	Study population		HR 0.60 (0.43 to 0.84)	1656 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	—
	105 per 1000	69 per 1000 (50 to 94)				
Number of participants with any adverse events Follow-up: 96 weeks	Study population		RR 1.00 (0.96 to 1.04)	1651 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	—
	833 per 1000	833 per 1000 (800 to 866)				
Number of participants with any serious adverse events Follow-up: 96 weeks	Study population		RR 0.79 (0.57 to 1.11)	1651 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	—
	87 per 1000	69 per 1000 (50 to 97)				
Number of participants experiencing treatment discontinuation caused by adverse events Follow-up: 96 weeks	Study population		RR 0.58 (0.37 to 0.91)	1651 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	—
	61 per 1000	35 per 1000 (22 to 55)				
Number of participants with gadolinium-enhancing T1 lesions on MRI Follow-up: 96 weeks	Study population		RR 0.27 (0.22 to 0.35)	1656 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,c}	—
	331 per 1000	89 per 1000 (73 to 116)				
Number of participants with new or enlarging T2-hyperintense lesions on MRI Follow-up: 96 weeks	Study population		RR 0.63 (0.57 to 0.69)	1656 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,c}	—
	616 per 1000	388 per 1000 (351 to 425)				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MRI: magnetic resonance imaging; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded one level due to study limitation (a high rate of dropouts existed and reasons of dropouts were unbalanced between arms).
^bDowngraded one level due to imprecision (total number of events (i.e. the number of participants experiencing disability progression, the number of participants with any serious adverse events and the number of participants experiencing treatment discontinuation caused by adverse events) was fewer than 300 (the threshold rule-of-thumb value), and thus the available evidence did not meet the optimal information size (OIS) criteria. Wide 95% confidence intervals).
^cDowngraded one level due to indirectness (changes in MRI (gadolinium-enhancing T1 lesions or new or newly enlarging T2-hyperintense lesions) were not consistently proved closely related to changes in disability progression).

Methodikeranmerkung: Entsprechend der Indikation werden hier ausschließlich die Ergebnisse für RRMS mit aktivem Komparator abgebildet.

Anmerkung/Fazit der Autoren

For people with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), ocrelizumab probably results in a large reduction in relapse rate and probably results in little to no difference in adverse events when compared with interferon beta-1a at 96 weeks (moderate-certainty evidence). Ocrelizumab may result in a large reduction in disability progression, treatment discontinuation caused by adverse events, number of participants with gadolinium-enhancing T1 lesions on magnetic resonance imaging (MRI), and number of participants with new or enlarging T2-hyperintense lesions on MRI; and may result in little to no difference in serious adverse events (low-certainty evidence).

Kommentare zum Review

- Fehlende Subgruppenanalyse und Bewertung Heterogenität “[...] we did not carry out subgroup analyses to consider dosages of ocrelizumab, baseline degree of disability, cointerventions, and types of interferon beta-1a due to lack of available data.”

3.2 Systematische Reviews

Asha MZI et al., 2021 [1].

The comparative efficacy and safety of anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis

Fragestellung

We sought to perform a systematic review and network meta-analysis to investigate the comparative clinical efficacy and safety of anti-CD20 monoclonal antibodies (mAbs) based on the reported data from randomized clinical trials (RCTs) in patients with RRMS to provide deep insights into the most efficacious and safe anti-CD20 medication to reduce relapses.

Methodik

Population:

- RRMS patients

Intervention:

- Monotherapy anti-CD20 antibodies (Rituximab (RTX), Ocrelizumab (OCR), Ofatumumab (OFA), or Ublituximab (UTX))

Komparator:

- other mAbs, interferon beta-1a (INF β -1a), or placebo

Endpunkte:

- annualized relapse rate (ARR)
- serious adverse events (SAEs)
- proportion of relapse-free patients at 24 weeks,

- proportion of patients with any adverse event (AE) and the proportion of those who had discontinued treatment due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Two independent authors searched Embase, PubMed, and the Cochrane Library database until August 20, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Revised Cochrane's Risk of Bias Tool, namely RoB 2
- certainty of evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five RCTs were included in the meta-analysis

Charakteristika der Population:

- a total of 3938 patients with RRMS were recruited in the eligible trials (67.09% females).
- The mean age of the participants ranged between 37.0 and 40.2 years.
- Three trials were two-arm studies (Hauser et al., 2017; Hauser et al., 2008, 2020), and two articles were three-arm studies (Bar-Or et al., 2018; Kappos et al., 2011). No eligible trials included UTX for RRMS patients.
- Interventions entailed OCR, OFA, RTX, interferon beta-1a (IFN β -1a), teriflunomide, and a placebo intervention. Eligible trials included comparisons of active medications versus a placebo intervention, except one trial (Hauser et al., 2017) which has compared OCR and IFN β -1a. Primary outcomes were reported in all trials (ARR in 3897 and SAEs in 3895 patients).

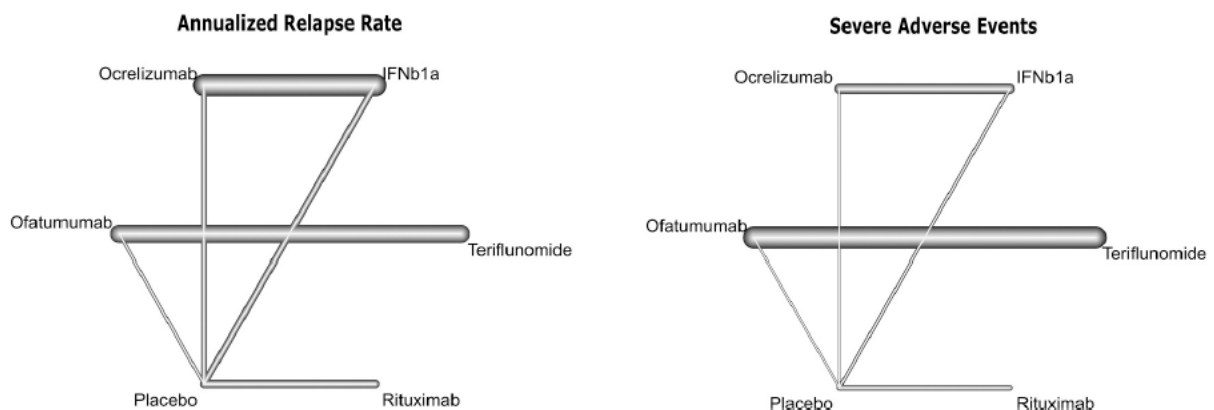


Fig. 2. Network maps of eligible comparisons of the primary outcomes of efficacy (annualized relapse rate) and safety (serious adverse events). The thickness of lines represents the number of studies in each comparison.

Qualität der Studien:

- Regarding the grading of quality of evidence, the confidence in the estimated effects were generally low for OCR due to methodological limitations in study designs, low to moderate for RTX due to limitations in the study designs and imprecision, and high for OFA.

Studienergebnisse:

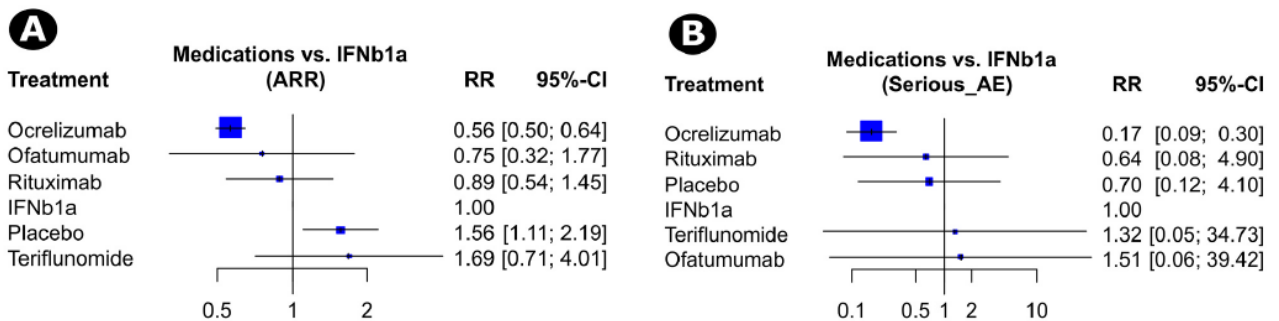
- Primary efficacy and safety outcomes:

ARR

- The included trials showed that the treatment with biological agents was associated with lower ARR compared to other non-biological arms in distinct pairwise comparisons. That is, the rate of ARR was significantly lower with OCR compared to three comparator arms: INF β-1a (RR = 0.56, 95% CI, 0.50–0.64), placebo (RR = 0.36, 95% CI, 0.26–0.51), and teriflunomide (RR = 0.33, 95% CI, 0.14–0.80).
- Additionally, the rate of ARR decreased with OFA compared to teriflunomide (RR = 0.45, 95% CI, 0.38–0.52) and RTX compared to placebo (RR = 0.56, 95% CI, 0.40–0.81).

SAE

- SAEs had generally occurred in 6.73% (262 out of 3895 patients). The incidence of SAEs was similar across anti-CD20 mAbs. However, OCR was associated with a lower risk of SAEs compared to INF β-1a (RR = 0.17, 95% CI, 0.09–0.30).
- The superior efficacy and safety of OCR over INF β-1a was confirmed in the respective forest plots (Fig. 3A and B). Of note, OCR was ranked best on reducing the risk of SAEs



- Secondary efficacy and safety outcomes:

Relapse-free events

- OCR was associated with higher odds of no relapses at week 24 compared to INF β-1a (OR = 2.47, 95% CI, 2.00–3.05), placebo (OR = 5.71, 95% CI, 2.42–13.46), and teriflunomide (OR = 8.52, 95% CI, 2.08–34.94). Besides, a higher proportion of patients experienced no relapse after receiving RTX compared to placebo (OR = 3.08, 95% CI, 1.17–8.10) and teriflunomide (OR = 4.59, 95% CI, 1.04–20.20) and OFA compared to teriflunomide (OR = 2.74, 95% CI, 2.23–3.73)

Safety

- There was no difference in the risk of developing adverse events across different medications.
- Nonetheless, the risk of treatment discontinuation due to adverse events was significantly lower in the OCR arms compared to INF β-1a (RR = 0.60, 95% CI, 0.39–0.93).
- Detailed values of P-scores for the treatment rankings regarding secondary efficacy and safety outcomes indicated that OCR and RTX performed best on increasing the odds of relapse-free events, OFA, IFNβ1a, and OCR on any reducing the risk of AE, and RTX on reducing the risk of discontinuation of treatments due to AEs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the present network meta-analysis showed that anti-CD20 mAbs have exhibited a more favorable benefit-to-risk profile than other included agents. Based on a frequentist approach, OCR had the highest P-score ranking in terms of reducing the ARR and SAEs, with no significant differences than other anti-CD20 mAbs regarding the RR

profile. Although there was no evidence of statistical heterogeneity or inconsistency and no significant disagreement was reported between direct and indirect evidence, the confidence in the estimated outcomes from the network were low to moderate for active mAbs, a matter which was primarily attributable to methodological limitations and the small number of included trials. OCR and other anti-CD20 mAbs may represent a paradigm shift in the principles of targeting B cells in RRMS; however, further long-term safety results are warranted.

Kommentare zum Review

- Transitivity was assessed via evaluating the distribution of potential effect modifiers across trials, (Salanti et al., 2014) including age, time since symptom onset, time since diagnosis, EDSS score, and the number of relapses in the past year
- Focusing on the study of Hauser (2008), although baseline characteristics of patients were balanced, the percentage of patients with gadolinium-enhancing lesions was significantly lower in the active treatment group (RTX) than in the placebo group. This might indicate problems in the randomization process, which might have led to bias in the intervention effect estimate. Assessment of the transitivity assumption showed that the potential effect modifiers were similarly distributed across studies.
- Heterogeneity testing indicated that the I² value was consistently low for all the outcomes.
- The inconsistency with an assumed full design-by-treatment interaction was non-significant, indicating a lack of inconsistency.
- Rates of dropouts over 48 weeks were relatively high in the active treatment arm (23.9%) and very high in the placebo arm (40%), and there was an imbalance in the causes of discontinuation due to AEs between the study arms
- Financial conflicts of interest were reported in two trials, (Hauser et al., 2008; Kappos et al., 2011) and these conflicts might have caused serious concerns in allocation concealment in the study of Hauser et al. (2008) possibly to produce intervention groups which are imbalanced in favour of the active intervention.

3.3 Leitlinien

Hemmer B et al., 2022 [2] und Leitlinienreport [3].

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel dieser Leitlinie ist es, das aktuelle Wissen zur Diagnostik und Therapie der MS und verwandter Erkrankungen zusammenzufassen.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen (S2k-Leitlinie). Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz und der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

Update: Living Guideline – Version 6.0; Vollständig überarbeitet November 2022

- Repräsentatives Gremium
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt
- Keine systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (S2k-Leitlinie)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht explizit dargestellt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Gültig bis November 2023 (Aktualisierung erfolgt ca. einmal jährlich bzw. bei Bedarf auch eher)

Recherche/Suchzeitraum:

- Alle Statements und Empfehlungen beruhen auf der im November 2022 verfügbaren Evidenz
- Eine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz ist für die gewählte Leitlinien-Entwicklungsstufe S2k nicht obligatorisch

GoR

- Die Empfehlungen dieser Leitlinie graduieren wie folgt (AWMF-konform):

Nomenklatur	Grad der Empfehlungsstärke
“Soll” / “Soll nicht”	Starke Empfehlung
“Sollte” / “Sollte nicht”	Empfehlung
“Kann“	Offene Empfehlung

Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen und Statements wurden zwischen Februar und November 2022 2021 in acht Videokonferenzen und vier Online-Abstimmungen nach der Delphi-Methode überarbeitet oder neu erstellt.
- Allen Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie liegen PubMed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde (Originalarbeiten und klinische Studien). Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen

Die Konsensstärken wurden nach AWMF-Regelwerk wie folgt klassifiziert:

Zustimmungswert	Konsensstärke
> 95%	Starker Konsens
> 75% bis 90%	Konsens
> 50% bis 75%	Mehrheitliche Zustimmung
< 50%	Kein Konsens

Aktualisierungen und Ergänzungen (Version 6.0)

- Der MRT-Bildgebung wurde in der Beurteilung von Krankheitsaktivität und bei Therapieentscheidungen mehr Gewicht beigemessen (Kapitel A).
- Das zwischenzeitlich neu zugelassene Ofatumumab wurde analog zu den bereits vorhandenen anti-CD20 Antikörpern der Wirksamkeitskategorie 3 zugeordnet.
- Fingolimod, Ozanimod und das ebenfalls neu zugelassene Ponesimod werden zusammen mit Siponimod als Substanzfamilie der S1P-Rezeptor Modulatoren betrachtet (Kapitel A).
- Mitoxantron sollte in der Behandlung der MS nicht mehr eingesetzt werden (Empfehlung A19).
- Die Empfehlungen zur Therapie der MS und der NMOSD in Schwangerschaft und Stillzeit wurden erweitert (Kapitel C und E).
- Die Empfehlungen zur Immuntherapie der AQP4-IgG positiven NMOSD wurden unter Berücksichtigung der neu zugelassenen Antikörper Inebilizumab und Satralizumab komplett überarbeitet (Kapitel E).
- Die Empfehlungen zur Therapie der Symptome wurden unter Hinzuziehung weiterer Fachgesellschaften überarbeitet und ergänzt (Kapitel D).
- Die Beschreibungen der Einzelsubstanzen zur Immuntherapie der MS wurden aktualisiert (Kapitel B).

Empfehlungen

A.2. MS-Schubtherapie

A.2.2.1 Therapie mit Glukokortikosteroiden

Die Wahl des GKS-Präparats

- Empfehlung A4 (Konsens): Die Indikation zur Schubtherapie mittels Glukokortikosteroiden (GKS) soll in Abhängigkeit von der Schubschwere (Auswirkung auf den Gesamt-EDSS oder Scores der einzelnen funktionellen Systeme oder die Lebensqualität beeinträchtigende Symptome), Verträglichkeit und Wirksamkeit einer etwaigen früheren hoch dosierten GKS-Therapie, Komorbiditäten und relativen Kontraindikationen gestellt werden. Therapiestandard ist primär die hochdosierte GKS-Behandlung. Geprüft 2022
- Empfehlung A5 (Konsens): Eine GKS-Therapie sollte möglichst bald nach Beginn der klinischen Symptomatik mit Methylprednisolon in einer Dosis von 500–1.000 mg/Tag über 3–5 Tage begonnen werden. Geprüft 2022

Bewertung des Therapieeffekts/Eskalation der Therapie

- Empfehlung A10 (Konsens): Bei unzureichendem Effekt einer GKS-Therapie und anhaltendem alltagsrelevantem neurologischem Defizit in der standardisierten neurologischen Untersuchung bzw. die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomen soll eine Eskalation der Schubtherapie erfolgen. Geprüft 2022
- Empfehlung A11 (starker Konsens): Für die Eskalation der Schubtherapie kann eine erneute hoch dosierte MP-Therapie mit bis zu 2.000 mg/d über 3–5 Tage erwogen werden, hinsichtlich klinischer Endpunkte gibt es hierfür jedoch keine Evidenz. Je nach Schwere und Dauer der Symptome kann alternativ bzw. konsekutiv die Durchführung einer Plasmapherese oder Immunadsorption erwogen werden. Geprüft 2022

A.3 Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen

A.3.2.2 Einteilung der Immuntherapeutika

- Statement A17 (starker Konsens): Anhand ihrer relativen Reduktion der entzündlichen Aktivität (Schubrate, MRT-Aktivität, schubbedingte Progression) lassen sich die Immuntherapeutika nach drei Wirksamkeitskategorien unterscheiden. Bestätigt 2022
- Empfehlung A18 (starker Konsens): Nach den Effekten auf die Reduktion der Schubrate sollen die Immuntherapeutika in drei Kategorien eingeteilt werden (Modifiziert 2022):
 - Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30–50 %): Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Dimethylfumarat (kombinierte Analyse der Zulassungsstudien) / Diroximelfumarat, Glatiramerolide, Teriflunomid
 - Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 50–60 %): Cladribin, S1P-Rezeptor Modulatoren
 - 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, Rituximab), Natalizumab

A.3.2.4 Therapieentscheidungen bei schubförmiger MS (RRMS)

- Empfehlung A23 (starker Konsens): Die Immuntherapie der RRMS sollte sich nach der Aktivität der Erkrankung (unter Berücksichtigung von Schubfrequenz, Schubschwere, Ansprechen auf Schubtherapie, Krankheitsprogression und MRT-Befunden) richten. Dabei soll individuell der mögliche Nutzen der Therapie gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden. Modifiziert 2022
- Empfehlung A24 (Konsens): Menschen mit unbehandelter RRMS soll eine Immuntherapie angeboten werden, wenn
 - mindestens ein klinisch objektivierbarer Schub oder
 - MRT-Aktivität in einem Zeitraum von zwei vorausgegangenen Jahren nachweisbar war.

Geprüft 2022

- Empfehlung A25 (starker Konsens): Die Wahl des Medikaments in der Wirkstoffkategorie 1 soll sich in erster Linie nach den Nebenwirkungen und den Präferenzen/Komorbiditäten der oder des Behandelten richten. Geprüft 2022
- Empfehlung A26 (Konsens): Teriflunomid sollte wegen seines teratogenen Potenzials und ausreichend sicherer Alternativen zurückhaltend bei Patientinnen eingesetzt werden, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht. Geprüft 2022
 - Hinweis: In der Wirksamkeitskategorie 1 gibt es hinsichtlich der Wirksamkeit keine Empfehlung für eine Präferenz
- Statement A27 (Konsens): Bei therapienaiven Betroffenen ist eine MS bei folgenden klinischen Charakteristika als wahrscheinlich hochaktiv einzustufen:
 - 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 zwei (circa) Jahren oder ≥ 2 im ersten (circa) Jahr nach Krankheitsbeginn und/oder
 - bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten (circa) Krankheitsjahr und/oder
 - bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr und/oder
 - wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt: ≥ 2 Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen Modifiziert 2022
- Empfehlung A28 (Konsens): Der Beginn einer Immuntherapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 (S1P-Rezeptor Modulatoren, Cladribin) oder 3 (Natalizumab, CD20-Antikörper) soll therapienaiven Patientinnen und Patienten angeboten werden, wenn ein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt. Geprüft 2022

Verlaufsuntersuchungen und Therapieanpassung

- Empfehlung A32 (Konsens): Bei Personen, 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. Wie auch bei Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 sollen bei den Wirksamkeitskategorien 2 und 3 spezifische individuelle Aspekte der Patientinnen und Patienten (u. a. Nebenwirkungen, Art der Applikation, Monitoring, Wirkdauer, Komorbiditäten) bei der Wahl des Medikaments berücksichtigt werden.

Ein Wechsel innerhalb der Substanzen der Kategorie 1 oder auf ein höher dosiertes Beta-Interferon sollte nur erwogen werden, wenn individuelle Gründe der oder des Behandelten gegen einen Wechsel in die Kategorie 2/3 sprechen. Geprüft 2022

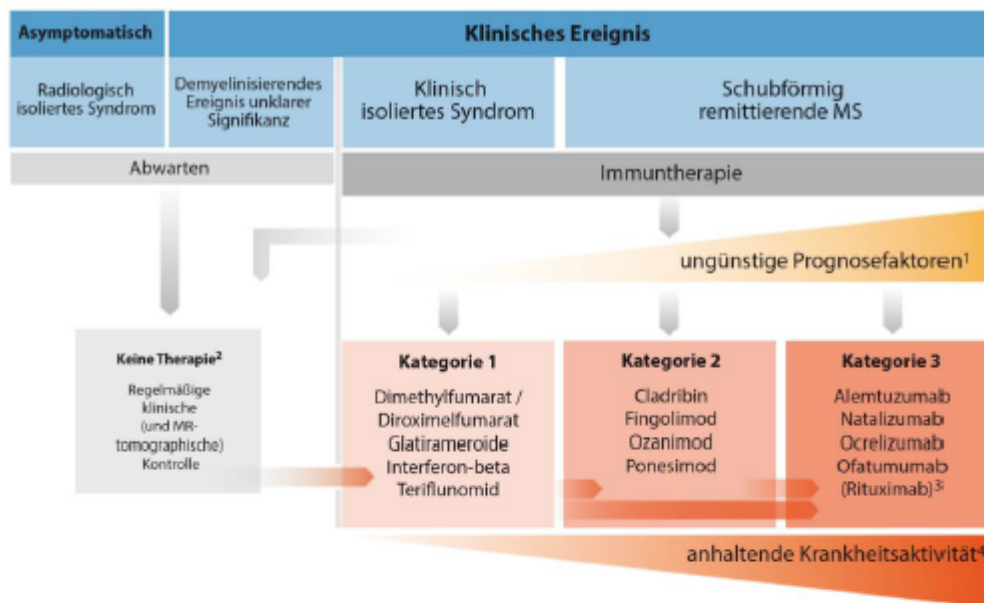
Immuntherapeutika der Wirksamkeitskategorien 2 und 3

- Empfehlung A34 (Konsens): Bei der Auswahl eines Medikaments aus der Kategorie 2 soll in Diskussion mit der Patientin bzw. dem Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Geprüft 2022
- Empfehlung A35 (starker Konsens): Zur Festlegung der Präferenz in Wirksamkeitskategorie 3 soll vor Therapiebeginn der JCV-Antikörperstatus bestimmt werden. Geprüft 2022
- Empfehlung A36 (starker Konsens): Bei JCV-Antikörper-seronegativen Personen soll bei der Auswahl eines Medikaments der Kategorie 3 in Diskussion mit der oder dem Betroffenen eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen Natalizumab und einem CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab oder Rituximab) erfolgen. Geprüft 2022
- Empfehlung A38 (starker Konsens): Personen mit negativem JCV-Antikörperstatus sollen unter Therapie mit Natalizumab regelmäßig klinisch, serologisch (Statuskontrolle alle sechs Monate) und in der cMRT (jährlich) überwacht werden. Geprüft 2022
- Empfehlung A39 (Konsens): Unter Therapie mit Natalizumab soll nach JCV-Serokonversion (Index $\geq 0,9$) eine zeitnahe Umstellung auf eine andere Substanz erfolgen. Bei einer Therapiedauer von unter 24 Monaten soll dies spätestens nach 24 Monaten Gesamttherapiedauer erfolgen. Bei JCV-Serokonversion mit einem Index von $< 0,9$ kann eine Weiterführung der Natalizumab-Therapie auch über eine Gesamtdauer von mehr als 24 Monaten unter engmaschiger Kontrolle des JCV-Antikörperindex erwogen werden, solange der Index unter 0,9 bleibt. Wenn die Behandlung nach mehr als 24 Monaten trotz positivem Anti-JCV-Antikörper-Test und Abwägung von Behandlungsalternativen fortgeführt wird, sollen die zerebralen MRT-Kontrollen mindestens halbjährlich erfolgen. Geprüft 2022
- Empfehlung A40 (Konsens): Bei JCV-Antikörper-seropositiven Patientinnen und Patienten, unabhängig von der Index-Höhe, sollten CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab) in der Wirksamkeitskategorie 3 die Therapie der ersten Wahl sein. Geprüft 2022
- Empfehlung A41 (Konsens): Bei JCV-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten (Index 1,5) soll Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden (starker Konsens). Bei JCV-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten (Index 0,9, $< 1,5$) sollte Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden (starker Konsens). Bei JCV-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit einem Index von $< 0,9$ kann eine Therapie mit Natalizumab über mehr als 24 Monate erwogen werden, wenn der Einsatz von CD20-Antikörpern nicht möglich ist. Geprüft 2022
- Empfehlung A42 (starker Konsens): In der Wirksamkeitskategorie 3 sollte Alemtuzumab nur noch zum Einsatz kommen, wenn eine Therapie mit Natalizumab oder CD20-Antikörpern nicht möglich ist oder diese Therapien wegen Nebenwirkungen oder Therapieversagen beendet werden müssen. Geprüft 2022
- Empfehlung A43 (starker Konsens): Alemtuzumab soll wegen der hohen Nebenwirkungsrate und den damit verbundenen Anforderungen an das Langzeitmonitoring nur in Zentren eingesetzt werden, die über Erfahrung mit dem

Medikament verfügen, die die Möglichkeit der intensivmedizinischen Behandlung haben und die das Langzeitmonitoring sicherstellen können. Geprüft 2022

Zudem ist für alle Wirksamkeitskategorien zu empfehlen:

- Empfehlung A44 (Konsens): Treten unter einem der Immuntherapeutika Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität auf, sollte ein horizontaler Wechsel in einer Wirksamkeitskategorie unter Berücksichtigung möglicher Interaktionen zwischen den Medikamenten vorgenommen werden. Geprüft 2022



¹ Junges Lebensalter und/oder (u./o.) polysymptomatischer Beginn u./o. schlechte Rückbildung des Schubs u./o. hohe Läsionslast u./o. spinale/infratentorielle Läsionen u./o. quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG und IgM) stellen Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub dar (siehe Erläuterung zu A24).

Therapienaive Personen sind als *wahrscheinlich hochaktiv* einzustufen, wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat u./o. bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben u./o. bei hoher Schubfrequenz (≥ 3 in den ersten zwei (circa) Jahren oder ≥ 2 im ersten (circa) Jahr nach Krankheitsbeginn) u./o. bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten (circa) Krankheitsjahr u./o. bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr u./o. wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt: ≥ 2 Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen (A27).

² Argumente für eine Immuntherapie bei RIS sind: OKB-Positivität und wiederholte entzündliche Aktivität in der MRT (A22).

³ off-label

⁴ Als Zeichen von anhaltender Krankheitsaktivität nach mind. sechs Monaten Immuntherapie können folgende Faktoren gelten: ≥ 1 klinisch objektivierbarer Schub o. 1 nicht eindeutig zu objektivierender Schub und ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu ≥ 2 Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT. (A31)

Medikamente in den Kategorien 1–3 sind alphabetisch gelistet, nicht nach einer Priorität.

Abbildung A2: Therapialgorithmus bei Erstinstellung/Eskalation (A20–24, 27, 28, 31, 32)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022 [5].

Multiple sclerosis in adults: management

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing multiple sclerosis in people aged 18 and over. It aims to improve the quality of life for people with multiple sclerosis by promoting prompt and effective symptom management and relapse treatment, and comprehensive reviews

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: 22 June 2022

- Repräsentatives Gremium (siehe Committee membership list), jedoch keine Information bezüglich Patientenvertretung ersichtlich
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargestellt (siehe Evidence reviews – June 2022);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist mittels Evidence reviews dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were conducted in MEDLINE, Embase, and the Cochrane Library
- databased will be searched from 2014 onwards

LoE/GoR:

- adaptation of the ‘Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) toolbox

Table 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Sonstige methodische Hinweise

- We have reviewed the evidence and made new recommendations on diagnosis, information and support, coordination of care and symptom management and rehabilitation. These recommendations are marked [2022].

- The guideline does not cover the use of disease-modifying treatments. However, NICE has published Technology appraisal guidance on these treatments.

Methodikernmerkung: Die aktuellen Empfehlungen und Hintergrundinformationen sind entsprechend extrahiert und unter der Zwischenunterschrift „Disease-modifying treatments“ aufgeführt.

Empfehlungen

1.7 Relapse and exacerbation

Treating acute relapse of MS

1.7.4 Develop local guidance and pathways for timely treatment of relapses of MS. Ensure follow up is included in the guidance and pathway. [2014]

1.7.5 Assess and offer treatment for relapses of MS that affect the person's ability to perform their usual tasks, as early as possible and within 14 days of onset of symptoms. [2014]

1.7.6 Non-specialists should discuss a person's diagnosis of relapse and whether to offer steroids with a healthcare professional with expertise in MS because not all relapses need treating with steroids. [2014]

1.7.7 Offer treatment for relapse of MS with oral methylprednisolone 0.5 g daily for 5 days. [2014]

1.7.8 Consider intravenous methylprednisolone 1 g daily for 3 to 5 days as an alternative for people with MS:

- in whom oral steroids have failed or not been tolerated or
- who need admitting to hospital for a severe relapse or monitoring of medical or psychological conditions such as diabetes or depression. [2014]

1.7.9 Do not prescribe steroids at lower doses than methylprednisolone 0.5 g daily for 5 days to treat an acute relapse of MS. [2014]

1.7.10 Do not give people with MS a supply of steroids to self-administer at home for future relapses. [2014]

Information about treating a relapse with steroids

1.7.11 Discuss the benefits and risks of steroids with the person with MS, taking into account the effect of the relapse on the person's ability to perform their usual tasks and their wellbeing. [2014]

1.7.12 Explain the potential complications of high-dose steroids, for example temporary effects on mental health (such as insomnia, depression, confusion and agitation) and worsening of blood glucose control in people with diabetes. [2014]

1.7.13 Give the person with MS and their family members or carers (as appropriate) information that they can take away about side effects of high-dose steroids in a format that is appropriate for them. [2014]

1.7.14 Ensure that the MS multidisciplinary team is told that the person is having a relapse, because relapse frequency may influence which disease-modifying therapies are chosen and whether they need to be changed. [2014]

1.8 Other treatments

Vitamin D

1.8.1 Do not offer vitamin D solely for the purpose of treating MS. [2014]

Omega fatty acids compounds

1.8.2 Do not offer omega-3 or omega-6 fatty acid compounds to treat MS. Explain that there is no evidence that they affect relapse frequency or progression of MS. [2014]

Disease-modifying treatments (NICE's Technology appraisal guidance)

NICE has published technology appraisal guidance on disease-modifying treatments for MS. For full details, see NICE's technology appraisal guidance on multiple sclerosis.

Diroximel fumarate for treating relapsing–remitting multiple sclerosis (Published: 08 June 2022)

- 1.1 Diroximel fumarate is recommended as an option for treating active relapsing–remitting multiple sclerosis (normally defined as 2 clinically significant relapses in the previous 2 years) in adults, only if they do not have highly active or rapidly evolving severe relapsing–remitting multiple sclerosis [...]
 - Hintergrund: The summary of product characteristics states that diroximel fumarate is expected to be as clinically effective as dimethyl fumarate, which NICE already recommends for active relapsing–remitting multiple sclerosis. Clinical trial evidence suggests that diroximel fumarate causes fewer gastrointestinal side effects than dimethyl fumarate.

Ponesimod for treating relapsing–remitting multiple sclerosis (Published: 02 February 2022)

- 1.1 Ponesimod is recommended for treating relapsing–remitting multiple sclerosis with active disease defined by clinical or imaging features in adults [...]
 - Hintergrund: Clinical trial evidence shows that people who have ponesimod have fewer relapses than people who have teriflunomide. Its effect on disability progression is not clear. Comparisons with other disease-modifying treatments are uncertain because of limitations in the clinical evidence.

Ozanimod for treating relapsing–remitting multiple sclerosis (Published: 09 June 2021)

- 1.1 Ozanimod is not recommended, within its marketing authorisation, for treating relapsing–remitting multiple sclerosis in adults with clinical or imaging features of active disease.
 - Hintergrund: Disease-modifying treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis include alemtuzumab, beta interferons, cladribine, dimethyl fumarate, fingolimod, glatiramer acetate, natalizumab, ocrelizumab and teriflunomide. Treatments aim to reduce the number of relapses, slow the progression of disability and maintain or improve quality of life. Clinical trial evidence shows that ozanimod reduces the number of relapses and brain lesions compared with interferon beta-1a. However, ozanimod's effect on the progression of disability is unclear.

Ofatumumab for treating relapsing multiple sclerosis (Published: 19 May 2021)

- 1.1 Ofatumumab is recommended as an option for treating relapsing–remitting multiple sclerosis in adults with active disease defined by clinical or imaging features. This is only if the company provides ofatumumab according to the commercial arrangement.
 - Hintergrund: Clinical trial evidence shows that, in people with relapsing–remitting multiple sclerosis, ofatumumab reduces the number of relapses and slows disease

progression when compared with teriflunomide. There is no evidence directly comparing ofatumumab with the other treatments listed. But indirect comparisons suggest that ofatumumab reduces the number of relapses and slows disability progression compared with beta interferons, cladribine, dimethyl fumarate, fingolimod, glatiramer acetate and teriflunomide. They also suggest it is as effective as alemtuzumab, natalizumab and ocrelizumab.

Alemtuzumab for treating highly active relapsing remitting multiple sclerosis

- March 2020: A European Medicines Agency safety review has resulted in a change to alemtuzumab's marketing authorisation indications and warnings and precautions for use. [...] The guidance will be considered for review now that the European Medicines Agency has finished its safety review of alemtuzumab.

Peginterferon beta-1a for treating relapsing–remitting multiple sclerosis (Published: 19 February 2020)

- 1.1 Peginterferon beta-1a is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating relapsing–remitting multiple sclerosis in adults.
 - Hintergrund: Peginterferon beta-1a is an established drug for relapsing–remitting multiple sclerosis. There is clinical trial evidence showing that the drug slows disease progression and reduces the frequency of relapses when compared with placebo. There is also an indirect comparison suggesting that there are no differences in effectiveness when comparing peginterferon beta-1a with its main comparators, that is, other beta interferons and glatiramer acetate. However, it involves less frequent injections than other beta interferons, so improves choice for people with relapsing–remitting multiple sclerosis.

Methodikernmerkung: Für Cladribine, Ocrelizumab, Dimethyl fumarate, Teriflunomide, Natalizumab, Fingolimod und Tolebrutinib liegen keine aktuellen (NICE-) Empfehlungen vor bzw. werden derzeit erarbeitet. Sie werden daher nicht in der Evidenzsynopse dargestellt.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2023)
am 18.04.2023

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2	(multiple NEXT scleros*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Apr 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 18.04.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis/therapy[mh]
2	multiple scleros*[ti]
3	(multiple scleros*[tiab]) AND (ms[ti] OR rms[ti] OR rrms[ti] OR spms[ti] OR ppms[ti])
4	(#2 OR #3) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
5	(#1 OR #4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR

#	Suchfrage
	ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	(#5) AND ("2018/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 18.04.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis[mh]
2	multiple scleros*[tiab]
3	(#1 OR #2) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
4	(#3) AND ("2018/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
5	(#4) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 19.04.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Asha MZI, Al-Asaad Y, Khalil SFH.** The comparative efficacy and safety of anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *IBRO Neurosci Rep* 2021;11:103-111.
2. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen - Living Guideline; S2k Leitlinie, Langfassung, Version 6.0 [online]. AWMF-Registernummer 030-050. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 19.04.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050l_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2023-04_01.pdf.
3. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen - Living Guideline; S2k Leitlinie, Leitlinienreport, Version 6.0 [online]. AWMF-Registernummer 030-050. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 19.04.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050m_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2023-04_01.pdf.
4. **Lin M, Zhang J, Zhang Y, Luo J, Shi S.** Ocrelizumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2022(5):Cd013247. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013247.pub2>.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Multiple sclerosis in adults: management [online]. London (GBR): NICE; 2022. [Zugriff: 19.04.2023]. (NICE guideline; Band NG220). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220/resources/multiple-sclerosis-in-adults-management-pdf-66143828948677>.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-087-z

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
Datum der Erstellung	8. Mai 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Die Multiple Sklerose ist eine chronische Erkrankung des Zentralnervensystems, bei der in der Frühphase entzündliche, später neurodegenerative Veränderungen den Krankheitsprozess dominieren. In den letzten Jahren wurden erhebliche Fortschritte in der Behandlung der Erkrankung erzielt. Die Behandlung der Multiplen Sklerose umfasst vier Komponenten: neben allgemeinen Maßnahmen spielen die Schubtherapie und Immuntherapie in der Frühphase und die symptomatische Therapie in den späteren Phasen der Erkrankung eine zentrale Rolle.</p> <p>Im Sinne der Fragestellung werden sich die weiteren Ausführungen auf die Komponente der immunmodulatorische Dauertherapie der MS beschränken. Hier wurden in den letzten drei Jahrzehnten wesentliche Fortschritte erzielt, so dass inzwischen eine breite Palette von Immuntherapeutika zur Verfügung steht. Die Innovationen in der Immuntherapie haben die Behandlung der MS nachhaltig verbessert, gehen aber bezüglich der Auswahl und Steuerung mit zunehmend komplexeren Anforderungen an die Behandler einher. Die aktuelle konsensbasierte S2k Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (AWMF-Registernummer: 030/050) (im Folgenden bezeichnet als „MS-Leitlinie“) unterstützt die behandelnden Neurologinnen und Neurologen mit konkreten Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie, um so eine optimale Behandlung der Erkrankung zu ermöglichen [1].</p> <p>Beim Einsatz der Immuntherapeutika sind einige Grundprinzipien zu beachten. Grundsätzlich wirken die Immuntherapeutika primär auf das periphere Immunsystem und entfalten ihre Wirksamkeit in erster Linie in der Frühphase der MS, in der die Schädigung primär durch das periphere Immunsystem getrieben wird. Klinische Korrelate sind das Auftreten von Schüben und das Auftreten neuer Läsionen im ZNS, die durch die MRT (Magnetresonanztomographie) sichtbar gemacht werden können. Viele Studien deuten darauf hin, dass die Therapieeffekte besonders groß in der Frühphase der Erkrankung bzw. im jüngeren Lebensalter sind. Mit zunehmender Krankheitsdauer, höherem Alter und bei progredienten Verläufen nehmen die Therapieeffekte ab bzw. verschwinden komplett. Im Gegenzug ist von einem zunehmenden Risiko möglicher Komplikationen einer Immuntherapie</p>

(z.B. Infektionen) im Rahmen der Immunseneszenz bei älteren Patienten auszugehen. Darüber hinaus wissen wir heute, dass die MS einen sehr variablen Verlauf nehmen kann und die Prognose sich insgesamt deutlich über die letzten Jahrzehnte verbessert hat. Dies liegt nicht nur an den besseren Behandlungsmöglichkeiten, sondern auch an der Modifikation der Diagnosekriterien, die inzwischen eine sehr frühe Diagnose erlauben, aber auch mit einer geringeren Spezifität einhergehen.

Um die Auswahl eines geeigneten Immuntherapeutikums zu ermöglichen, nimmt die MS-Leitlinie eine Stratifizierung der Immuntherapeutika nach ihrer mutmaßlichen Wirkstärke vor. Da es keine kontrollierten Vergleichsstudien zwischen nahezu allen Präparaten gibt (s. a. [2]), wurde für die Klassifizierung der Therapeutika der schubförmig-remittierenden MS (RRMS) die Reduktion der Schubrate in den jeweiligen Zulassungsstudien herangezogen, auch wenn die Ergebnisse der einzelnen Studien nicht einfach zu vergleichen sind. Es erfolgte eine Gruppierung in insgesamt drei Wirkkategorien, die auch den praktischen Erfahrungen der Leitlinienautoren entspricht:

- Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30–50 %): Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Dimethylfumarat (kombinierte Analyse der Zulassungsstudien) / Diroximelfumarat, Glatiramerolide, Teriflunomid
- Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 50–60 %): Cladribin, S1P-Rezeptor Modulatoren
- 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, Rituximab), Natalizumab

(Empfehlung A18 in [1])

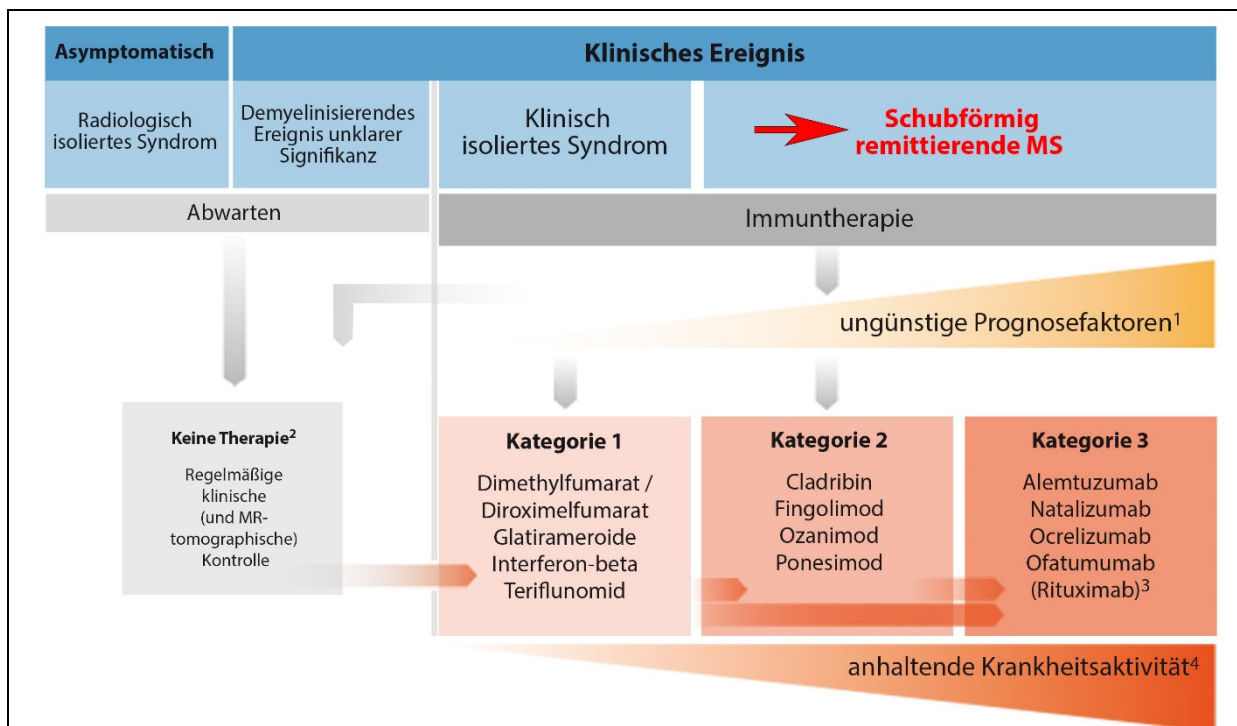
Zur regelhaften Behandlung der MS nicht mehr empfohlen werden: Azathioprin, intravenöse Immunglobuline und Mitoxantron (Empfehlung A19 in [1]).

Wenn auch die Multiple Sklerose heute nicht heilbar ist, ist es ein individuell erreichbares Ziel, durch eine adäquate Immuntherapie die Krankheitsaktivität der MS vollständig zu unterdrücken. Dieses Ziel gilt im klinischen Alltag als erreicht, wenn beim jeweiligen Patienten / der jeweiligen Patientin 1. keine MS-Schübe auftreten, 2. keine schubunabhängige Progression neurologischer Defizite auftritt und 3. in der MRT keine Zeichen einer anhaltenden Entzündungsaktivität nachweisbar sind (sogenannter NEDA („no evidence of disease’)-3 Status).

Herausforderung im klinischen Alltag ist es nun, für jeden Patienten so schnell wie möglich die Therapie zu finden, die unter Berücksichtigung von Wirkstärke und Nebenwirkung am besten geeignet ist, NEDA-3 zu erreichen („Treat-to-target“ Strategie) (s. a. Abbildung; modifiziert aus [1]). Hierfür wurden Kriterien für den Beginn von Immuntherapien in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung vom radiologisch isolierten Syndrom, über die „klassische“ schubförmig-remittierende MS (der häufigsten Form der MS) bis hin zu progredienten Formen der MS definiert.

Bei der schubförmig remittierenden MS erfolgt eine Ersttherapie in der Regel mit einem Medikament aus der Wirkkategorie 1 (moderate Wirksamkeit). Allerdings sind auch Kriterien definiert, die bereits bei Diagnosestellung auf einen schweren MS Verlauf hindeuten und eine Erstbehandlung mit einem Medikament der Wirkkategorie 2 (hochwirksam) oder 3 (höchstwirksam) begründen. Um den Erfolg der gewählten Immuntherapie zu überprüfen und sicherzustellen, sind dann engmaschige Kontrollen angezeigt. Diese sollten neben klinischen Untersuchungen auch MRT-Verlaufskontrollen umfassen, um subklinische Krankheitsaktivität frühzeitig zu detektieren. In der Regel werden Schubaktivität oder der zweimalige Nachweis neuer Läsionen als Therapieversagen gewertet (s.a. unten). In diesem Falle sollte eine zeitnahe Anpassung der Immuntherapie erfolgen. Je nach Ausmaß und Schwere der Krankheitsaktivität soll auf ein Medikament der Kategorie 2 oder Kategorie 3 eskaliert werden.

Bezüglich der Praxistauglichkeit und -akzeptanz der MS-Leitlinie liegen bereits erste Evaluationen vor. Hier zeigte sich eine hohe Relevanz der vorgeschlagenen Einteilung der Immuntherapeutika und der Algorithmen der Therapiesteuerung [3]. Dies erlaubt die Annahme, dass die in der MS-Leitlinie empfohlenen Behandlungsstandards sich auch der Versorgungsrealität widerspiegeln.



¹ Junges Lebensalter und/oder (u./o.) polysymptomatischer Beginn u./o. schlechte Rückbildung des Schubs u./o. hohe Läsionslast u./o. spinale/infratentorielle Läsionen u./o. quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG und IgM) stellen Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub dar. Therapienaive Personen sind als wahrscheinlich hochaktiv einzustufen, wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat u./o. bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben u./o. bei hoher Schubfrequenz (≥ 3 in den ersten zwei (circa) Jahren oder ≥ 2 im ersten (circa) Jahr nach Krankheitsbeginn) u./o. bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten (circa) Krankheitsjahr u./o. bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr u./o. wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt: ≥ 2 Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen.

² Argumente für eine Immuntherapie bei RIS sind: OKB-Positivität und wiederholte entzündliche Aktivität in der MRT.

³ off-label

⁴ Als Zeichen von anhaltender Krankheitsaktivität nach mind. sechs Monaten Immuntherapie können folgende Faktoren gelten: ≥ 1 klinisch objektivierbarer Schub o. 1 nicht eindeutig zu objektivierender Schub und ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu ≥ 2 Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT.

Medikamente in den Kategorien 1–3 sind alphabetisch gelistet, nicht nach einer Priorität.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Ja. Die Leitlinie [1] gibt hierzu folgende Empfehlungen (Begründungen siehe dort):

1. Zur Entscheidung der grundsätzlichen Behandlungsindikation:

„Bei Personen mit KIS [Anm. d. Verfassers: ‚Klinisch isoliertes Syndrom‘] oder MS soll eine Immuntherapie begonnen werden. Ein Zuwarten ohne Immuntherapie kann unter engmaschiger Überwachung des Verlaufs nach Diskussion mit dem Betroffenen mit KIS oder MS erwogen werden, wenn aus der initialen Präsentation und/oder im zeitlichen Verlauf eher von einem milden Verlauf ausgegangen werden kann. Hierbei sollten die Schwere des ersten Schubes, dessen Rückbildung, Anzahl der Schübe im Verlauf, MRT-Parameter (Läsionslast, Aktivität) und Liquorparameter in die Entscheidung einbezogen werden.“ (Empfehlung A16 in [1])

2. Zur Entscheidung des Therapiebeginns bei schubförmig-remittierender MS (RRMS):

„Die Immuntherapie der RRMS sollte sich nach der Aktivität der Erkrankung (unter Berücksichtigung von Schubfrequenz, Schubschwere, Ansprechen auf Schubtherapie, Krankheitsprogression und MRT-Befunden) richten. Dabei soll individuell der mögliche Nutzen der Therapie gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden.“ (Empfehlung A23 in [1])

„Menschen mit unbehandelter RRMS soll eine Immuntherapie angeboten werden, wenn

- mindestens ein klinisch objektivierbarer Schub oder
- MRT-Aktivität

in einem Zeitraum von zwei vorausgegangenen Jahren nachweisbar war.“ Empfehlung A24 in [1])

Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub sind:

- junges Lebensalter
- ein polysymptomatischer Beginn
- eine schlechte Rückbildung des Schubs
- eine hohe Läsionslast
- spinale oder infratentorielle Läsionen
- eine quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG oder IgM)

3. Zur Entscheidung des Therapiebeginns bei wahrscheinlich hochaktiver schubförmig-remittierender MS (RRMS):

„Der Beginn einer Immuntherapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 (S1P-Rezeptor Modulatoren, Cladribin) oder 3 (Natalizumab, CD20-Antikörper) soll therapienaiven Patientinnen und Patienten angeboten werden, wenn ein *wahrscheinlich hochaktiver* Verlauf vorliegt.“ (Empfehlung A28 in [1]).

„Bei therapienaiven Betroffenen ist eine MS bei folgenden klinischen Charakteristika als *wahrscheinlich hochaktiv* einzustufen:

- 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 zwei (circa) Jahren oder ≥ 2 im ersten (circa) Jahr nach Krankheitsbeginn und/oder
- bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten (circa) Krankheitsjahr* und/oder
- bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr* und/oder
- wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt: ≥ 2 Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen“.

*bei retrospektiver Beurteilung zum Entscheidungszeitpunkt (keine prospektive Beobachtung bzw. kein Abwarten) (Statement A27 in [1]).

4. Zur Frage der Kontrollen / Therapieüberprüfung bei schubförmiger MS (RMS/ RRMS):

„Bei *unbehandelten*, neu diagnostizierten Personen mit schubförmiger MS sollte nach 6 Monaten und dann alle 12 Monate eine klinische und MRT-gestützte Verlaufskontrolle zur Beurteilung der Krankheitsaktivität erfolgen. (Empfehlung A29 in [1]). Das Auftreten von klinischer oder MRT-Aktivität bei bisher unbehandelten Betroffenen stellt ein Argument für das Einleiten einer Immuntherapie dar.“

„Bei *behandelten* RMS-Betroffenen sollten nach Einleiten der Therapie oder nach Wechsel des Medikaments regelmäßige (z. B. alle drei bis sechs Monate) klinische Kontrollen erfolgen. Zusätzlich sollten MRT-Kontrollen sechs Monate und 18 Monate nach Therapiestart erfolgen. Anschließend sollte die Frequenz von MRT-Kontrolluntersuchungen abhängig gemacht werden vom Verlauf der Erkrankung und dem Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen.“ (Empfehlung A30 in [1]).

5. Zur Entscheidung der Therapieanpassung bei schubförmiger MS (RMS/ RRMS):

„Der Verlauf der RMS ist als *entzündlich aktiv* einzustufen, wenn bei behandelten Personen zu einem Zeitpunkt nach dem sechsten Monat nach dem Beginn einer Immuntherapie

- mindestens ein klinisch eindeutig objektivierbarer Schub oder
- ein klinischer Schub (der sich klinisch /zusatzdiagnostisch nicht eindeutig objektivieren lässt) und ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT oder
- zu mindestens zwei Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion¹³ in der MRT in einem Zeitraum von bis zu zwei (circa) Jahren nachweisbar sind oder
- zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT nachweisbar ist.“

(Statement A31 in [1])

„Bei Personen, 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. Wie auch bei Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 sollen bei den Wirksamkeitskategorien 2 und 3 spezifische individuelle Aspekte der Patientinnen und Patienten (u. a. Nebenwirkungen, Art der Applikation, Monitoring, Wirkdauer, Komorbiditäten) bei der Wahl des Medikaments berücksichtigt werden. Ein Wechsel innerhalb der Substanzen der Kategorie 1 oder auf ein höher dosiertes Beta-Interferon sollte nur erwogen werden, wenn individuelle Gründe der oder des Behandelten gegen einen Wechsel in die Kategorie 2/3 sprechen.“ (Empfehlung A32 in [1])

6. Zum Stellenwert der gepulsten Immuntherapien bei schubförmiger MS (RMS/ RRMS):

„Die gepulst durchgeführten Therapien mit Alemtuzumab und Cladribin verfolgen das Ziel der Immunrekonstitution, die zu einer langfristigen Stabilität der Erkrankung ohne weitere Immuntherapie nach Applikation der zugelassenen Therapiezyklen führen soll. Dieses Therapieziel wird von einem Teil der behandelten Personen erreicht. Kontrollierte prospektive Studien, die Therapiestrategien bei erneutem Auftreten von Krankheitsaktivität vor sowie nach Ausschöpfen der zugelassenen Therapiezyklen untersuchen, existieren nicht. Das Langzeitrisiko der Substanzen ist noch nicht ausreichend bekannt. Insgesamt kann daher bislang noch keine Aussage darüber getroffen werden, ob eine gepulste Therapiestrategie einer Dauertherapie überlegen ist.“ (Statement A33 in [1])

7. Zur Auswahl der Immuntherapeutika der Wirksamkeitskategorie 2 und 3 bei schubförmiger MS (RMS/ RRMS):

„Bei der Auswahl eines Medikaments aus der Kategorie 2 soll in Diskussion mit der Patientin bzw. dem Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.“ (Empfehlung A34 in [1]).

Für die Medikamente der Wirksamkeitskategorie 3 sind Sicherheitsaspekte zu beachten, hier in erster Linie die Gefahr einer therapieassoziierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) unter Natalizumab und komplikativer Verläufe nach einer Therapie mit Alemtuzumab.

„Zur Festlegung der Präferenz in Wirksamkeitskategorie 3 soll vor Therapiebeginn der JCV-Antikörperstatus bestimmt werden.“ (Empfehlung A35 in [1])

„Bei *JCV-Antikörper-seronegativen* Personen soll bei der Auswahl eines Medikaments der Kategorie 3 in Diskussion mit der oder dem Betroffenen eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen Natalizumab und einem CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab oder Rituximab) erfolgen.“ (Empfehlung A36 in [1]).

„Bei *JCV-Antikörper-seropositiven* Patientinnen und Patienten, unabhängig von der Index-Höhe, sollten CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab) in der Wirksamkeitskategorie 3 die Therapie der ersten Wahl sein.“ (Empfehlung A40 in [1]):

„In der Wirksamkeitskategorie 3 sollte Alemtuzumab nur noch zum Einsatz kommen, wenn eine Therapie mit Natalizumab oder CD20-Antikörpern nicht möglich ist oder diese Therapien wegen Nebenwirkungen oder Therapieversagen beendet werden müssen.“ (Empfehlung A42 in [1])

„Treten unter einem der Immuntherapeutika Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität auf, sollte ein horizontaler Wechsel in einer Wirksamkeitskategorie unter Berücksichtigung möglicher Interaktionen zwischen den Medikamenten vorgenommen werden.“ (Empfehlung A44 in [1])

8. Zur Frage der Therapie der schubförmigen MS (RMS/ RRMS) mit Natalizumab:

„Personen mit *negativem JCV-Antikörperstatus* sollen unter Therapie mit Natalizumab regelmäßig klinisch, serologisch (Statuskontrolle alle sechs Monate) und in der cMRT (jährlich) überwacht werden.“ (Empfehlung A38 in [1]). „Bereits vor Beginn der Therapie mit Natalizumab sollen Betroffene über die Möglichkeit der Serokonversion und die Risiken im Kontext einer dann möglicherweise notwendigen Therapieumstellung aufgeklärt werden.“ (Empfehlung A37 in [1])

„Unter Therapie mit Natalizumab soll nach JCV-Serokonversion (Index $\geq 0,9$) eine zeitnahe Umstellung auf eine andere Substanz erfolgen. Bei einer Therapiedauer von unter 24 Monaten soll dies spätestens nach 24 Monaten Gesamttherapiedauer erfolgen. Bei JCV-Serokonversion mit einem Index von $< 0,9$ kann eine Weiterführung der Natalizumab-Therapie auch über eine Gesamtdauer von mehr als 24 Monaten unter engmaschiger Kontrolle des JCV-Antikörperindex erwogen werden, solange der Index unter 0,9 bleibt. Wenn die Behandlung nach mehr als 24 Monaten trotz positivem Anti-JCV-Antikörper-Test und Abwägung von Behandlungsalternativen fortgeführt wird, sollen die zerebralen MRT-Kontrollen mindestens halbjährlich erfolgen.“ (Empfehlung A39 in [1])

„Bei *JCV-Antikörper-positiven* Patientinnen und Patienten (Index $\geq 1,5$) soll Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden (starker Konsens). Bei *JCV-Antikörper-positiven* Patientinnen und Patienten (Index $\geq 0,9$, $< 1,5$) sollte Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden (starker Konsens). Bei *JCV-Antikörper-positiven* Patientinnen und Patienten mit einem Index von $< 0,9$ kann eine Therapie mit Natalizumab über mehr als 24 Monate erwogen werden, wenn der Einsatz von CD20-Antikörpern nicht möglich ist.“ (Empfehlung A41 in [1])

Im Übrigen stellt die MS-Leitlinie auch Empfehlungen zur Deeskalation oder Beendigung einer Immuntherapie und zur Therapiewahl in Spezialsituationen (höheres Lebensalter, Schwangerschaft und Stillzeit) bereit.

Referenzliste:

- [1] Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 1. Aktualisierung (2023) In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien
- [2] IQWiG (2023) Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose. Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) A20-60 Version 1.0 vom 06.04.2023. Online: www.iqwig.de
- [3] Mokry C, Warnke C, Gehring K, et al. (2022) Implementation study of the 2021 German guideline for diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;57:103434. doi:10.1016/j.msard.2021.103434