

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

2013-10-01-D-078 Teriflunomid

Stand: 10.10.2012

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

Teriflunomid Aubagio®

[Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmigen Formen der Multiplen Sklerose (RMS) zur Reduktion der Schubfrequenz und Hinauszögerung der Behinderungsprogression]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo

<p>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Azathioprin: nicht angezeigt; Zulassung: wenn eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist. oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Fingolimod: nicht angezeigt; Zulassung: Monotherapie bei hochaktiven Krankheitsverläufen, Second-line Glatiramer : Basistherapie; Zulassung für RRMS und KIS (Klinisch isolierte Syndrome); nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS Glucocorticoide :nicht angezeigt; Zulassung: Akuttherapie bei Schub Interferon beta-1a : Basistherapie; Zulassung für RMS; KIS; und sekundär progredienter MS mit Schüben; Avonex®: nicht bei progredienter MS Interferon beta-1b: Basistherapie; Zulassung für RMS, KIS und sekundär progredienter MS mit Schüben Natalizumab: nicht angezeigt; Zulassung: Monotherapie bei hochaktiven Krankheitsverläufen, Second-line Mitoxantronhydrochlorid : nicht angezeigt; Zulassung: sekundär-progredienter oder progressivschubförmiger Multipler Sklerose bei Versagen oder Unverträglichkeit vorangegangener Therapien</p>
<p>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>Plasmapherese bei Multiplen Sklerose: nicht anerkannt 24.03.2003</p>
<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p>	<p>Azathioprin : Therapiehinweis 24.August.2001 Natalizumab: Therapiehinweis 10. April 2009 Fingolimod: Nutzenbewertung: 29.März 2012</p>
<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Nachdem die Änderungen in § 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmigen Formen der Multiplen Sklerose zur Reduktion der Schubfrequenz und Hinauszögerung der Behinderungsprogression)
Zu prüfendes Arzneimittel: Teriflunomid; Aubagio®	
Wirkstoff ATC Handelsname	Anwendungsgebiet: Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmigen Formen der Multiplen Sklerose zur Reduktion der Schubfrequenz und Hinauszögerung der Behinderungsprogression]
Azathioprin L04AX01 Imurek® und Generika	Imurek® 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 Azathioprinein stabiler Verlauf erreicht wurde.
Fingolimod L04AA27 ,Gilenya®	Gilenya® ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: – Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta Interferon. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren oder – 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.
Glatiramer acetate® L03AX13, Copaxone ®	Copaxone® ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit einer klar definierten ersten klinischen Episode und einem hohen Risiko, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose („clinically definite multiple sclerosis“, CDMS) zu entwickeln (siehe Abschnitt 5.1). Copaxone ist angezeigt zur Reduktion der Schubfrequenz bei ambulanten Patienten (d. h. solche, die ohne Hilfe gehfähig sind) mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war dies gekennzeichnet durch mindestens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen während der letzten 2 Jahre (siehe Abschnitt 5.1). Copaxone ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.
Glucocorticoide z.B.: Prednisolon H02AB06 Decortin®	Multiple Sklerose (zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glucocorticoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes).

<p>Interferon beta-1a , L03AB07 Avonex®</p>	<p>AVONEX® ist indiziert für die Behandlung von: 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.</p> <p>Patienten nach einem einmaligen demyelinisierendem Ereignis mit entzündlichem Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch sicheren Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>AVONEX ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen.</p>
<p>Interferon beta-1a, L03AB07 Rebif®</p>	<p>Rebif® wird zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose verwendet. 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> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Sekundär progrediente Multiple Sklerose</p> <p>In einer 3-Jahresstudie mit Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (EDSS 3 – 6,5) mit nachweislicher klinischer Progression in den vorausgegangenen zwei Jahren, die in den vorausgegangenen 8 Wochen keine Schübe hatten, hatte Rebif keine signifikante Wirkung auf das Fortschreiten der Behinderung, aber die Schubrate wurde etwa 30% reduziert. Bei einem Patientenkollektiv, das in 2 Untergruppen (diejenigen mit und diejenigen ohne Schübe innerhalb von 2 Jahren vor Eintritt in die Studie) unterteilt worden ist, war keine Wirkung auf die Behinderung bei Patienten ohne Schübe feststellbar. Aber bei Patienten mit Schüben war der Anteil derjenigen mit Fortschreiten der Behinderung am Ende der Studie reduziert von 70% (Placebo – Gruppe) gegenüber 57% (Rebif 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm zusammen). Diese Ergebnisse, die in einer Untergruppe an Patienten a posteriori erzielt worden sind, sollten vorsichtig interpretiert werden.</p> <p>Primär progrediente Multiple Sklerose</p> <p>Rebif wurde bei Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose noch nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nicht verwendet werden.</p>
<p>Interferon beta-1b 1 L03AB08 Betaferon®</p>	<p>Betaferon® ist indiziert 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.
<p>Interferon beta-1b 1 L03AB08 Extavia®</p>	<p>Extavia® ist indiziert 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 Differenzialdiagnosen 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).

	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
Mitoxantronhydrochlorid L01DB07 Ralenova€	Ralenova® ist indiziert für die Behandlung von nicht-rollstuhlpflichtigen Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv schubförmiger Multipler Sklerose mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagernden Schüben bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium, definiert durch zwei Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einen Punkt in 18 Monaten, befinden. Anmerkung: „EDSS“ (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) ist eine multifaktorielle Bewertungsmethode, bei der die Beeinträchtigungen verschiedener neurologischer Funktionssysteme wie z. B. Sehen, Blase, Hirnstamm bewertet werden.
Natalizumab L04AA23 TYSABRI®	TYSABRI® ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta, definiert als Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr dauernden) Zyklus einer Interferon-beta Therapie angesprochen haben. Bei den Patienten sollte es während der Therapie im vorangegangenen Jahr zu mindestens einem Schub gekommen sein und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen in der kranialen MRT oder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein „Non-Responder“ ist zu definieren als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben. oder - Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 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.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2012-B-023 (Teriflunomid)

Stand: Oktober 2012

Indikation für die Recherche:

Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting (RRMS); Multiple Sclerosis, Secondary-Progressive (SPMS); Clinically Isolated Syndrome (CIS)

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Interferon beta 1a, Interferon beta 1b, Glatirameracetat, Mitoxantron, Glucocorticoide, Natalizumab, Azathioprin, Fingolimod

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur o.g. Indikation durchgeführt (ursprüngliche Recherche am 01.06.2012 abgeschlossen, es erfolgte eine Zusatzrecherche zu SPMS und CIS, die am 01.10.2012 abgeschlossen wurde). Die Update-Recherche erfolgte ergänzend zur systematischen Recherche zum Wirkstoff Fingolimod (Stand Mai 2011, Suchzeitraum 2005-2011). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der jeweiligen Suchstrategien ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Update-Recherche ergab 35 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 8 Quellen eingeschlossen. In der Zusatzrecherche zu den Indikationen CIS und SPMS wurden 97 Quellen ermittelt, von denen 4 eingeschlossen wurden.

Durch eine Handrecherche wurde ein zusätzliches Dokument des NICE mit Hinweisen zur möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien von Teriflunomid identifiziert und eingeschlossen (NICE. Teriflunomide for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. Draft scope (Pre-referral) 2012).

Die Informationen zu SPMS und CIS sind als separate Tabellen zum jeweiligen Studientyp eingefügt.

Abkürzungen

CIS	Clinically Isolated Syndrome
EDSS	Expanded Disability Status Scale
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis

G-BA und IQWiG

Indikation RRMS

G-BA Therapiehinweis <u>Azathioprin</u> 2001	<p><i>Wirksamkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none">• In einer Metaanalyse wurden 7 Einzel- und Doppelblindstudien zur Wirksamkeit des Azathioprin bei Multipler Sklerose erfasst und insgesamt 793 Krankheitsfälle ausgewertet. Die Patienten waren mindestens 1 (n = 719), 2 (n = 563) bzw. 3 Jahre (n = 459) mit Azathioprin oder Placebo behandelt worden. Alle Verlaufsformen der MS waren vertreten. Bewertet wurden 1. die v.a. in der Kurtzke Disability Status Scale (DSS) gemessene Verschlechterung, 2. die Reduktion der Schubzahl verglichen mit der erwarteten Schubrate. Es kam nach 2- bzw. 3-jähriger Behandlung zu einer noch nicht signifikanten Reduktion der Krankheitsprogression ($p < 0,06$ bzw. $p < 0,09$). Die Schubrate wurde auf Signifikanzniveau reduziert, wobei die ermittelten Zahlen einer Reduktion der Schubrate von etwa 30 - 40 % entsprachen (nach 1 Jahr: $p < 0,01$, nach 2 Jahren: $p < 0,001$, nach 3 Jahren: $p < 0,01$).• Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Doppelblindstudie im Wesentlichen bestätigt. Eine retrospektive - und damit weniger aussagekräftige - MRT-Studie zeigte eine 39%ige Reduktion der Zahl zerebraler Entzündungsherde nach Azathioprin verglichen mit einer unbehandelten Kontrollgruppe. <p><i>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</i></p> <ul style="list-style-type: none">• In einer vergleichenden Darstellung wurde gezeigt, dass für das Kriterium „Verminderung der Schubzahl“ durch Azathioprin vergleichbare Ergebnisse erreicht werden können wie durch neuere Therapieprinzipien, zu denen Interferon-beta und Glatirameracetat gehören. Eine signifikante Verlangsamung der Krankheitsprogression ist für Azathioprin nicht belegt.• Die Gabe von Azathioprin bei Multipler Sklerose ist vielfach sinnvoll. Die Zielgruppe sind Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose, wenn eine immunprophylaktische Therapie angezeigt ist und eine Therapie mit Beta-Interferon nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.
G-BA Therapiehinweis <u>Natalizumab</u> 2009	<p><i>Wirksamkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Für die Zulassung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab in zwei großen multizentrischen randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien geprüft. In beiden Studien wurden Patienten mit schubförmig verlaufender MS aufgenommen, die mindestens einen Schub im Jahr zuvor erlebt hatten. Die Diagnose einer MS war nach den Kriterien von Mc Donald et al. gesichert. Im MRT lagen mit einer MS vereinbare radiologische Veränderungen vor. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren und ein Score von 0 – 5 auf der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS). Ausschlusskriterien waren eine immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten sechs

Monate, ein entzündlicher Schub oder Gabe von Glucosteroiden in den letzten 50 Tagen sowie eine primär oder sekundär progressive Verlaufsform der MS.

- Bei der AFFIRM-Studie (Polman et al.) handelte es sich um eine Natalizumab-Monotherapie-Studie mit Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate nicht mit Interferonen behandelt worden waren und auch insgesamt nicht länger als sechs Monate Interferone erhalten hatten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen mit Natalizumab 300 mg (n = 627) bzw. Placebo (n = 315) alle vier Wochen zugeteilt.
- Primäre Endpunkte waren die Schubrate nach einem Jahr und die Progression der Behinderung nach zwei Jahren, definiert als eine für mindestens 12 Wochen anhaltende Erhöhung um mindestens 1,0 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS $\geq 1,0$ oder eine Erhöhung um mindestens 1,5 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS = 0. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil schubfreier Patienten sowie radiologische Veränderungen in der MRT.
- Nach einem Jahr reduzierte sich die Schubrate unter Natalizumab signifikant auf 0,26 gegenüber 0,81 unter Placebo entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 68 %. Diese Verminderung der Schubrate setzte sich im zweiten Behandlungsjahr fort.
- Nach zwei Jahren sank das Risiko einer Progression der Behinderung signifikant um 12 %. Während es unter Placebo bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab nur 17 %. Dies entspricht einer Number Needed to Treat (NNT) von 9 und einer relativen Risikoreduktion von 42 %.
- Der Anteil schubfreier Patienten betrug unter Placebo 41 % und unter Natalizumab 67 %. Unter Natalizumab zeigten im MRT 97 % der Patienten keine Gadolinium-anreichernden Läsionen, unter Placebo waren es 72 %. Das Ausbleiben neuer hyperintenser T2-Läsionen wurde bei 57 % der Patienten unter Natalizumab und bei 15 % unter Placebo beobachtet.
- Post-hoc-Subgruppenanalysen ergaben in der kleinen Gruppe von Patienten mit weniger als neun hyperintensiven T2-Läsionen keine Veränderung der Progression der Behinderung.
- In der Subgruppe von Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS, definiert durch mindestens zwei Schübe im vorangegangenen Jahr und mindestens eine Gadolinium- gegenüber 1,5 (n=61) unter Placebo. Die relative Risikoreduktion für eine Behinderungsprogression betrug 64 %.
- Die EMA bewertet das Vorgehen einer nachträglichen Subgruppenanalyse durchaus kritisch. Der Therapieeffekt in der Subgruppe der Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS wurde jedoch als so hoch eingeschätzt, dass für diese Patientengruppe eine Zulassung auch ohne Vortherapie mit Immunmodulatoren erging.
- Bei der SENTINEL-Studie (Rudick et al.) handelte es sich um eine Kombinationstherapie-Studie, in der Patienten, die trotz einer Behandlung mit Interferon beta mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr erlitten hatten, zusätzlich Natalizumab erhielten. Hierunter traten zwei Fälle einer PML auf, sodass aus Sicherheitsgründen eine Zulassung für diese Kombination nicht erfolgte. Die Studie hatte die gleichen Endpunkte wie die AFFIRM Studie.
- Das Risiko einer Behinderungsprogression wurde nach zwei Jahren ebenfalls signifikant - jedoch weniger stark - um 6 % gesenkt. Während es unter Monotherapie mit Interferon beta bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab in Kombination mit Interferon beta nur 23 %. Dies entspricht einer NNT

	<p>von 17 und einer relativen Risiko-reduktion von 24 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nach Einschätzung der EMEA ist der Anteil, den Natalizumab an diesem Ergebnis hat, nicht bestimmbar, da ein Natalizumab-Monotherapiearm in der Studie fehlte. Dennoch war dieses Studienergebnis Grundlage der Zulassung als Monotherapie für Patienten mit nur einem Schub im vorangegangenen Jahr unter Interferontherapie. <p><i>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon (IFN) beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind.
<p>G-BA Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage XII: Fingolimod Beschluss vom 29.3.2012</p>	<p>„Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>a) Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN-β 1a oder 1b) angesprochen haben Zweckmäßige Vergleichstherapie: Glatirameracetat Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Glatirameracetat: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) IFN-β (1a oder 1b) bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN-β erhalten haben Zweckmäßige Vergleichstherapie: IFN-β (1a oder 1b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN-β 1a: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) IFN-β 1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS Zweckmäßige Vergleichstherapie: IFN-β (1a oder 1b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN-β 1a: Es liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.“</p>
<p>IQWiG Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2012</p>	<p>„Für 2 der 3 Indikationen (Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β; Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β) ist der Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Für die Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β vor.“</p>

Cochrane Reviews

Indikation RRMS

<p>Casetta <u>Azathioprine</u> for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4.</p>	<p>Eingeschlossen: 5 RCTs (1 RCT bei RRMS, 1 RCT bei progressiven MS, 3 RCTs bei RRMS und progressiven MS).</p> <ul style="list-style-type: none"> Krankheitsprogression: <ul style="list-style-type: none"> kein stat. sign. Unterschied zu Placebo nach 12 Monaten (1 RCT), nach 18 Monaten (1 RCT), nach 24 Monaten (OR 0,44, KI 95%: 0,18-1,10, p=0,08, I²=0% aus 2 RCTs (1 bei RRMS und 1 mit 47,5% RRMS). <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo nach 3 Jahren</u> mit OR 0,40 (KI 95%: 0,18-0,89, p=0,025, I²=22%) aus 2 RCTs (1 progressive MS und 1
---	--

	<p>mit 47,5% RRMS).</p> <ul style="list-style-type: none"> • EDSS-Veränderung: <ul style="list-style-type: none"> - kein stat. sign. Unterschied zu Placebo nach 12 Monaten (4 RCTs), nach 18 Monaten (1 RCT), nach 24 Monaten mit -0,22 Punkten (95% KI: -0,44 bis 0,00, p=0,051, I²=0%) aus 4 RCTs (1 mit 67% RRMS, 1 progressive MS, 1 RRMS, 1 mit 47,5% RRMS), nach 3 Jahren mit -0,25 Punkten (95% KI: -0,52 bis 0,02, p=0,072, aus 3 RCTs, I²=35%). • mind. 1 Schub: <ul style="list-style-type: none"> - <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo nach 12 Monaten</u> mit OR 0,63 (KI 95%: 0,44-0,90, p=0,011, I²=0%) aus 4 RCTs (1 mit 67% RRMS, 1 progressive MS, 1 mit 47,5% RRMS, 1 mit RRMS), <u>nach 24 Monaten</u> mit OR 0,47 (KI 95%: 0,32-0,69, P=0,00009, I²=0%) aus 4 RCTs (1 mit 67% RRMS, 1 progressive MS, 1 mit 47,5% RRMS, 1 mit RRMS) sowie <u>nach 3 Jahren</u> mit OR 0,49 (KI 95%: 0,31-0,75, P=0,0012, I²=0%) aus 3 RCTs (1 mit 67% RRMS, 1 progressive MS, 1 mit 47,5% RRMS). - kein stat. sign. Unterschied nach 18 Monaten (1 RCT). • Mittlere Anzahl der Schübe: <ul style="list-style-type: none"> - kein stat. sign. Unterschied zu Placebo nach 12 Monaten (4 RCTs) bzw. 3 Jahren (3 RCTs). - <u>stat. sign. Vorteil nach 24 Monaten</u> mit -0,26 Schüben (95% KI: -0,43 bis -0,10, p=0,0017, I²=0%) aus 4 RCTs (1 mit 67% RRMS, 1 progressive MS, 1 mit 47,5% RRMS, 1 mit RRMS). • Schlussfolgerung der Autoren: Azathioprin ist eine angemessene Therapie für Patienten mit häufigen Schüben und Steroidbedarf. In Abwägung der Vorteile und Schäden ist Azathioprin eine Alternative zu Interferon beta (kein direkter Vergleich vorhanden).
<p>Rice <u>Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis.</u> Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. (zuletzt überprüft auf Aktualität 2007)</p> <p><i>weitgehend identisch mit:</i> Filippini <u>Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review.</u> Lancet 2003; 361: 545-52</p>	<p>Eingeschlossen: 8 RCTs zu RRMS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit mind. 1 Exazerbation: <u>stat. signifikante Reduktion</u> (RR 0,80, 95% KI: 0,73-0,88, p<0,001, I²=0%, 3 RCTs) vs. Placebo nach 2 Jahren. • Krankheitsprogression: <u>stat. signifikante Reduktion</u> (RR 0,69, 95% KI 0,55-0,87, p=0,002, I²=0%, 3 RCTs) vs. Placebo nach 2 Jahren. • EDSS-Skala: <u>stat. sign. Vorteil</u> (-0,25 Punkte, 95% KI: -0,46 bis -0,05, p=0,015, I²=0%, 2 RCTs) vs. Placebo nach 2 Jahren. • Schlussfolgerung der Autoren: Mäßige Wirksamkeit von Interferon bei RRMS hinsichtlich der Exazerbationen und Krankheitsprogression nach 1 bzw. 2 Jahren der Behandlung. <p>Keine Ergebnisse übernommen, da inhaltlich weitgehend identisch zu Rice 2001.</p>
<p>La Mantia <u>Glatiramer acetate for multiple sclerosis.</u> Cochrane Database</p>	<p>Eingeschlossen: 6 RCTs (4 bei RRMS, 2 bei progressiven MS).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression: <u>kein stat. sign. Vorteil vs. Placebo</u> nach 35 Monaten (RR 0,81, 95% KI 0,50-1,29, 1 RCT zu RRMS) und nach 2 Jahren (RR 0,75, 95% KI 0,51-1,12, I²=53%, 2 RCTs zu RRMS).

<p>of Systematic Reviews 2010, Issue 5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EDSS-Skala: <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo</u> nach 35 Monaten (-0,45 Punkte, 95% KI: -0,77 bis -0,13, p=0,0062, 1 RCT zu RRMS) und nach 2 Jahren (-0,33 Punkte, 95% KI: -0,58 bis -0,08, p=0,009, I²=63%, 2 RCTs zu RRMS). • Anteil schubfreier Patienten: <u>stat. sign. Vorteil nach 1 Jahr</u> (RR 1,28, KI 95% 1,02-1,62, p=0,033, I²=81%, 2 RCTs zu RRMS), <u>keine stat. Signifikanz nach 2 Jahren</u> (RR 1,39, 95% KI: 0,99-1,94, p=0,058, I²=35%, 2 RCTs zu RRMS) <u>und nach 35 Monaten</u> (RR 1,33, 95% KI: 0,86-2,06, p=0,19, 1 RCT zu RRMS). • Mittlere Anzahl von Schüben: <u>stat. sign. Vorteil nach 1 Jahr</u> (-0,35, 95% KI: -0,53 bis -0,16, p=0,00024, I²=91, 2 RCTs zu RRMS), <u>nach 2 Jahren</u> (-0,51, 95% KI: -0,81 bis -0,22, p=0,00058, I²=89%, 2 RCTs zu RRMS) <u>und nach 35 Monaten</u> (-0,64, 95% KI: -1,04 bis -0,24, p=0,0017, 1 RCT zu RRMS). • Schlussfolgerung der Autoren: Glatirameracetat zeigte eine partielle Wirksamkeit in der RRMS hinsichtlich der Schub-bedingten klinischen Outcomes, jedoch ohne sign. Effekte hinsichtlich der Krankheitsprogression.
--	--

Indikation SPMS

<p>La Mantia et al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1.</p>	<p>Eingeschlossen: 5 RCTs (Interferon beta 1a oder 1b vs. Placebo bei Patienten mit SPMS).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression: <u>kein stat. sign. Vorteil vs. Placebo</u> nach 3 Jahren (RR 0,98, 95% KI 0,82-1,16; 3 RCTs) für eine 6-monatige stabile Phase (ohne Verschlechterung um mind. 1 Punkt auf der EDSS-Skala und ohne Schübe) • <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo</u> nach 3 Jahren (RR 0,88, 95% KI: 0,80-0,97; 2 RCTs) für eine 3-monatige stabile Phase • Risiko neuer Schübe: <u>stat. sign. Vorteil nach 3 Jahren</u> (RR 0,91, 95% KI: 0,84-0,97; 4 RCTs) • Schlussfolgerung der Autoren: Rekombinantes IFN beta verhindert nicht die Entwicklung permanenter körperlicher Beeinträchtigungen bei Patienten mit SPMS. Die Behandlung reduziert das Risiko des Auftretens neuer Schübe und der kurzzeitigen schub-bedingten körperlichen Beeinträchtigung.
<p>Martinelli et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4.</p>	<p>Eingeschlossen: 4 RCTs (Mitoxantron (mit und ohne Gabe von Steroiden) vs. Placebo bei Patienten mit RRMS, PRMS und SPMS).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression: <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo</u> nach 2 Jahren (OR 0,30, 95% KI 0,09-0,99; 1 RCT) für eine 6-monatige stabile Phase (definiert als weniger als 1 Punkt auf der EDSS-Skala und keine Schübe) • EDSS-Skala: <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo</u> nach 2 Jahren (-0,36 Punkte, 95% KI: -0,70 bis -0,023, 2 RCTs) • Anteil schubfreier Patienten: <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo</u> nach 2 Jahren (RR 2,82, KI 95% 1,54-5,19, 2 RCTs) • Schlussfolgerung der Autoren: Mitoxantron zeigte eine partielle Wirksamkeit in der Behandlung von Patienten mit RRMS, PRMS und SPMS im kurzen Follow-up von 2 Jahren. Allerdings waren die Studien heterogen in Bezug auf die Dosierung und Einschlusskriterien. Aufgrund des unklaren Sicherheitsprofils von Mitoxantron in der Langzeitbehandlung sollte es nur Patienten mit nachgewiesen

verschlechterter Beeinträchtigung verabreicht werden.

Indikation CIS

Clerico et al. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2.	Eingeschlossen: 3 RCTs zu Interferon beta 1a oder 1b; kein RCT zu Glatirameracetat vs. Placebo bei Patienten mit CIS. <ul style="list-style-type: none">• Krankheitsprogression: <u>stat. sign. Vorteil IFN vs. Placebo</u> sowohl nach 1 Jahr (OR 0,53, 95% KI 0,40-0,71; p<0,0001) als auch nach 2 Jahren (OR 0,52, 95% KI 0,38-0,70; p<0,0001)• Schlussfolgerung der Autoren: Im Zweijährigen Follow-up bestätigt sich die Wirksamkeit der IFN beta- Behandlung zur Prävention des Übergangs eines CIS in eine klinisch relevante MS. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war in der IFN Gruppe nicht signifikant höher als in der Placebogruppe.
---	--

Systematische Reviews

Indikation RRMS

Del Santo et al. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2012 ; 68 (4): 441-8.	<p>Systematischer Review mit einer Meta-Analyse und einer Netzwerk-Meta-Analyse. Insgesamt 10 RCTs eingeschlossen. Direkte Vergleiche für Schubfreiheit nach 12 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>stat. sign. Vorteil</u> Interferon beta vs. Placebo: HR 1,53 (95% KI: 1,30 bis 1,81)• <u>stat. sign. Vorteil</u> Glatiramer acetat vs. Placebo: HR 1,28 (95% KI: 1,02 bis 1,61)• <u>stat. sign. Vorteil</u> Natalizumab vs. Placebo: HR 1,38 (95% KI: 1,24 bis 1,53) aus einem RCT• <u>stat. sign. Vorteil</u> Fingolimod vs. Placebo: HR 1,29 (95% KI: 1,18 bis 1,40) aus einem RCT• <u>stat. sign. Vorteil</u> Fingolimod vs. Interferon beta: HR 1,18 (95% KI: 1,09 bis 1,27) aus einem RCT <p>Indirekte Vergleiche für Schubfreiheit nach 12 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>stat. sign. Vorteil Fingolimod vs. Glatiramer acetat:</u> HR 1,23 (95% KI 1,10–1,34)• kein stat. sign. Vorteil Natalizumab vs. Interferon beta: HR 0,90 (95% KI: 0,74 bis 1,01)• kein stat. sign. Vorteil Fingolimod vs. Natalizumab: HR 0,93 (95% KI: 0,82 bis 1,07)• kein stat. sign. Vorteil Natalizumab vs. Glatiramer acetat: HR 1,08 (95% KI: 0,84 bis 1,40)• kein stat. sign. Vorteil Interferon beta vs. <u>Glatiramer acetat:</u> HR: 1,04 (95% KI 0,96-1,13) <p>“All active treatments were found to be significantly more effective than placebo (direct comparisons) in terms of freedom from relapse at the 12-month follow-up assessments; the values of HR ranged from 1.28 for glatiramer to 1.53 for interferon beta. The comparisons between active agents revealed that fingolimod was superior to interferon (HR=1.18; direct comparison) and glatiramer (HR=1.23; indirect comparison), while the other four head-to-head comparisons of treatments revealed no significant difference.”</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: “On the basis of the effectiveness data presently available, fingolimod seems to offer the advantage of oral</p>
---	---

	administration together with the most favorable profile in terms of relapse-free rate at the 1-year follow-up assessment.”
<p>Goodin Assessment: The use of <u>natalizumab</u> (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology Neurology 2008;71:766–773</p>	<p>Eingeschlossen: 6 RCTs (5 zu RRMS, 1 zu RRMS und SPMS).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Natalizumab ist stat. sign. wirksam hinsichtlich der Parameter der Krankheitsaktivität (MRT-Messung und klinische Krankheitsaktivität). • Keine direkten Vergleiche zu anderen Wirkstoffen möglich.
<p>Nicholas et al. Multiple sclerosis. Clin Evid (Online) 2009</p>	<p>Systematischer Review, der 68 Systematische Reviews, RCTs und Observationsstudien eingeschlossen hat. Mit Hilfe von GRADE wurde die Qualität der Evidenz für die jeweiligen Interventionen bewertet.</p> <p>Im Review Aussagen zu folgenden Interventionen („key interventions“) enthalten: „amantadine azathioprine, behaviour modification, botulinum toxin, corticosteroids, exercise, gabapentin, inpatient or outpatient rehabilitation, interferon beta, intrathecal baclofen, intravenous immunoglobulin, methotrexate, mitoxantrone, modafinil, natalizumab, oral drug treatments, parenteral glatiramer acetate, physiotherapy, and plasma exchange“</p> <p><u>Im Folgenden nur Aussagen zu Arzneimitteln:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • “In people with relapsing and remitting disease, parenteral glatiramer acetate may reduce relapse rates, but has not been shown to affect disease progression.” “Glatiramer acetate compared with placebo. Parenteral glatiramer acetate seems to be more effective at reducing relapse rates in people with relapsing and remitting multiple sclerosis at 2 years (moderate-quality evidence).” • “Interferon beta may reduce both exacerbations, and disease progression in relapsing and remitting multiple sclerosis” “Interferon beta compared with placebo. Interferon beta (beta-1a and beta-1b) is more effective at reducing exacerbations in people with active relapsing and remitting multiple sclerosis at 2 years (moderate-quality evidence).” • “Interferon beta-1a compared with interferon beta-1b Interferon beta-1b on alternative days may be more effective than weekly interferon beta-1a at reducing relapse rates in people with active relapsing and remitting multiple sclerosis at 2 years (low-quality evidence).” • “Mitoxantrone may reduce both exacerbations and disease progression” “Mitoxantrone compared with placebo. Mitoxantrone may be more effective at reducing disease progression in people with relapsing and remitting and progressive multiple sclerosis at 2 years (low-quality evidence).” “Mitoxantrone compared with placebo. Mitoxantrone may be more effective at reducing relapse rates in people with relapsing and remitting and progressive multiple sclerosis at 1 year (low-quality evidence).” “Mitoxantrone compared with placebo. Mitoxantrone may be more effective at reducing disability scores (measured using the Expanded

	<p>Disability Status Scale [EDSS]) in people with relapsing and remitting multiple sclerosis (low quality evidence).”</p> <ul style="list-style-type: none"> • “In people with relapsing and remitting disease, azathioprine may reduce relapse rates, but has not been shown to affect disease progression. Toxicity associated with azathioprine means that 10% of people cannot tolerate it at therapeutic doses.” “Azathioprine compared with placebo. Azathioprine may be more effective at reducing relapse rates in people with relapsing and remitting or progressive multiple sclerosis at 2–3 years (very low-quality evidence).” • “Natalizumab may increase the proportion of people who are relapse-free at 2 years in relapsing and remitting multiple sclerosis. However, natalizumab has been associated with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), and the long-term benefits and risks are still unknown.” “Natalizumab compared with placebo. Natalizumab seems to be more effective at reducing the cumulative probability of sustained disability progression in people with relapsing and remitting multiple sclerosis at 2 years (moderate quality evidence).” “Natalizumab compared with placebo. Natalizumab seems to be more effective at reducing the cumulative probability of sustained disability progression in people with relapsing and remitting multiple sclerosis at 2 years (moderate quality evidence).” “Natalizumab plus interferon beta-1a compared with interferon beta-1a alone. Natalizumab plus interferon beta-1a seems to be more effective than interferon beta-1a alone at reducing the cumulative probability of sustained disability progression in people with relapsing and remitting multiple sclerosis at 2 years (moderate-quality evidence).” “Natalizumab plus interferon beta-1a compared with interferon beta-1a alone. Natalizumab plus interferon beta-1a seems to be more effective than interferon beta-1a alone at increasing the proportion of relapse-free people in relapsing and remitting multiple sclerosis at 2 years (moderate-quality evidence).” <p>Wesentliche Schlussfolgerungen der Autoren (zu RRMS): REDUCING RELAPSE AND DISABILITY <u>Likely to be beneficial</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Glatiramer acetate (parenteral) in people with relapsing and remitting or progressive multiple sclerosis • Interferon beta in people having a first demyelinating event or with relapsing and remitting multiple sclerosis <p><u>Trade off between benefits and harms</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprine • Mitoxantrone in people with relapsing and remitting multiple sclerosis • Natalizumab in people with relapsing and remitting multiple sclerosis <p><u>Unknown effectiveness</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta in people with secondary-progressive multiple sclerosis • Intravenous immunoglobulin in people with relapsing and remitting or secondary-progressive multiple sclerosis • Methotrexate
<p>Nikfar A meta-analysis on the efficacy and tolerability of <u>natalizumab</u> in relapsing multiple</p>	<p>Eingeschlossen: 4 RCTs (1 zu RRMS, 3 zu RRMS und SPMS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein stat. sign. Differenz zwischen Natalizumab (alle Dosierungen) vs. Placebo im Anteil der Patienten mit mind. 1 Schub (RR 0,7, 95% KI: 0,42-1,17, p=0,17, sign. Heterogenität). • Subgruppen-Analyse von 2 Studien (1 zu RRMS, 1 zu RRMS und SPMS) mit einer Dosierung von 3 bis 6 mg/kg oder 300 mg alle 4

<p>sclerosis Arch Med Sci 2010, 6, 2: 236-244</p>	<p>Wochen zeigen sign. Effekte hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mind. 1 Schub oder mind. 1 neuer Läsion.</p>
<p>Qizilbash et al. Benefit-risk analysis of glatiramer acetate for relapsing-remitting and clinically isolated syndrome multiple sclerosis. Clin Ther 2012; 34 (1): 159-76.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. 12 Studien eingeschlossen davon 7 RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schubfreiheit Glatiramer Acetat vs. Placebo nicht stat. signifikant unterschiedlich mit RR 1,35 (95% KI:0,99 bis 1,84) Glatiramer Acetat vs. Interferone nicht stat. signifikant unterschiedlich mit RR 0,99 (95% KI:0,93 bis 1,06) • Anzahl der Schübe Glatiramer Acetat mit einem stat. sign. Vorteil vs. Placebo SMD -0,54 (95% KI:-0,89 bis -0,19, I²=67.5%) • Progression Glatiramer Acetat vs. Placebo nicht stat. signifikant unterschiedlich mit RR 0,69 (95% KI:0,42 bis 1,13) Glatiramer Acetat vs. Interferone stat. signifikant unterschiedlich mit RR 0,82 (95% KI:0,68 bis 0,98) • EDSS Glatiramer Acetat mit einem stat. sign. Vorteil vs. Placebo SMD -0,25 (95% KI:-0,49 bis -0,04) nach 13 bis 24 Monaten und SMD -0,39 (95% KI:-0,66 bis -0,11) nach >24 Monaten
<p>Roskell et al. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. Curr Med Res Opin 2012; 28 (5): 767-80.</p>	<p>Systematischer Review mit einer Netzwerk-Meta-Analyse (Indikation RRMS). 17 RCTs eingeschlossen, davon 14 mit Daten zur annualisierten Schubrate.</p> <p>Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analyse zur Relativen Annualisierten Schubrate im Vergleich zu Fingolimod:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stat. sign. Vorteil Fingolimod vs. Glatiramer Acetat 20 mg 1,43 (95% KI: 1,16 bis 1,77) • stat. sign. Vorteil Fingolimod vs. Interferon beta 1-b 250 mcg 1,51 (95% KI: 1,22 bis 1,86) • stat. sign. Vorteil Fingolimod vs. Interferon beta 1-a 22 mcg 1,67 (95% KI: 1,32 bis 2,10) • stat. sign. Vorteil Fingolimod vs. Interferon beta 1-a 30 mcg 1,93 (95% KI: 1,59 bis 2,34) • stat. sign. Vorteil Fingolimod vs. Interferon beta 1-a 44 mcg 1,55 (95% KI: 1,26 bis 1,90) <p>Schlussfolgerungen der Autoren: „Our study demonstrated that fingolimod significantly reduces relapse frequency in patients with RRMS compared with current first-line disease-modifying therapies.”</p> <p>Allerdings weisen die Autoren auch deutlich auf die Limitationen des Reviews hin: “The key limitations of this study are the persisting heterogeneity even after adjusting for covariates and the variability in outcome definition across the included trials.”</p>
<p>Zintzaras et al. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. Clin Ther 2012; 34 (4): 857-69.</p>	<p>Systematischer Review mit einer Netzwerk-Meta-Analyse. 109 Artikel eingeschlossen. Netzwerk zu 145 Behandlungen mit 59 direkten Vergleichen mit Placebo und 8 mit Interferon beta-1b.</p> <p><u>Sign. Ergebnisse der direkten Vergleiche vs. Placebo</u></p> <p><i>Schubfreiheit</i></p> <p>Fingolimod (5 mg) OR 3.39 (1.61–7.14) Natalizumab (300 mg) OR 3.04 (2.29–4.03) Fingolimod (0.5 mg) OR 2.85 (2.15–3.78) Interferon beta-1a (44 mcg) OR 2.47 (1.50–4.07)</p>

	<p>Interferon beta-1a (22 mcg) OR 1.93 (1.17–3.21) <i>Keine Krankheitsprogression</i> Natalizumab (300 mg) OR 1.97 (1.43–2.72) Interferon beta-1a (30 mcg) OR 1.86 (1.01–3.42) Fingolimod (0.5 mg) OR 1.49 (1.06–2.08)</p> <p><u>Sign. Ergebnisse der indirekten Vergleiche vs. Interferon beta-1b (250 mcg)</u> <i>Schubfreiheit</i> Interferon beta-1a (44 mcg) +methylprednisolone (200 mg/d PO) OR 10.77 (6.38–19.4) Interferon beta-1a (30 mcg) +Natalizumab (300 mg) OR 2.61 (2.21–3.08) Natalizumab (300 mg) + Glatiramer acetate (20 mg) OR 2.34 (1.70–3.23) Glatiramer acetate (40 mg) OR 2.08 (1.47–2.95) Fingolimod (5 mg) OR 1.94 (1.63–2.30) Fingolimod (0.5 mg) OR 1.82 (1.51–2.20) Fingolimod (1.25 mg) OR 1.75 (1.41–2.19) Interferon beta-1a (30 mcg) + Methylprednisolone (500 mg/d PO) OR 1.56 (1.08–2.24) <i>Keine Krankheitsprogression</i> Glatiramer acetate (20 mg) + Mitoxantrone (12 mg/m2) OR 3.29 (1.58–6.83)</p> <p>Anmerkung FBMed: es wurden nur Ergebnisse zu den auf S. 2 berücksichtigten Wirkstoffe übernommen.</p>
--	---

Indikation SPMS

<p>Nikfar et al. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. Clin Ther 2010; 32 (11): 1871-88.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. 9 RCTs wurden eingeschlossen, davon 4 mit ins. 2.639 Patienten mit SPMS – 3 dieser RCTs sind bei La Matina et al. 2012 enthalten).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Keine stat. sign. Differenz</u> zwischen IFN beta (alle) vs. Placebo im Anteil der Patienten mit mind. 1 Schub (RR 1,11, 95% KI: 0,79-1,55; 3 RCTs, sign. Heterogenität p<0,001). • Subgruppen-Analyse von 2 Studien zu IFN beta 1b zeigt <u>keine stat. sign. Differenz</u> im Anteil der Patienten mit mind. 1 Schub (RR 0,93, 95% KI: 0,75-1,14; 2 RCTs, keine sign. Heterogenität).
--	--

Leitlinien

Indikation RRMS

<p>Deutsche Gesellschaft für Neurologie Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, S1-Leitlinie. 2008</p>	<p>Für die verlaufsmodifizierende Therapie der MS beim schubförmigen Verlauf sind in Deutschland aufgrund einer oder mehrerer erfolgreich verlaufender Klasse-I-Evidenz-Studien folgende Präparate zugelassen und können zur Reduktion der Schubfrequenz und -schwere eingesetzt werden (A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon-beta-1b, Interferon-beta-1a. Alle drei zugelassenen Präparate reduzieren signifikant die Schubfrequenz, die Schwere der Schübe und die kernspintomographisch nachweisbare Krankheitsaktivität (↑↑). Für Avonex und Rebif konnte in den Zulassungsstudien beim schubförmigen Verlauf auch eine verminderte Krankheitsprogression unter der Behandlung gezeigt werden (↑). • Glatirameracetat: Anhand der vorliegenden Studien kann Copaxone daher ebenfalls als Basistherapie der ersten Wahl bei der schubförmigen MS angesehen werden (↑↑). • Natalizumab (Tysabri: 300 mg i. v. alle 4 Wochen, bei Schüben unter obigen Basistherapien oder auch bei unbehandelten Patienten mit hoher Krankheitsaktivität) • Azathioprin. Diese früher häufiger in der MS-Behandlung eingesetzte Substanz wird heute aufgrund der unbefriedigenden Studiensituation mit kleinen, z. T. sehr heterogenen Kollektiven und differierenden Ergebnissen lediglich als Reservepräparat in der Basistherapie der schubförmigen MS angesehen. • Mitoxantron (alle 3 Monate bei Versagen der Basistherapie). <p>Gemäß der vorliegenden Studienevidenz wird der Einsatz dieser Präparate in der Basistherapie der MS wie folgt beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn einer immunmodulatorischen Therapie mit einem rekombinanten Interferon-beta-Präparat oder Glatirameracetat (A). • In Abhängigkeit von der individuellen Situation des Patienten (z. B. begleitende Autoimmunerkrankungen, Kontraindikationen oder ablehnende Haltung gegenüber regelmäßigen i. m./s. c. Injektionen) kommen weitere Substanzen wie IVIG oder Azathioprin für die Basistherapie infrage (B). • Bei anhaltender oder zunehmender Krankheitsaktivität unter der begonnenen Basistherapie Umstellung auf ein anderes Wirkprinzip (beispielsweise von IFN-b auf GA und umgekehrt) bzw. Therapieeskalation, wobei Natalizumab hierfür an erster Stelle steht (B).
<p>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (S2-Leitlinie 2012) DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose</p>	<p>Neue Erkenntnisse aus der aktuellen S2-Leitlinie zur Gleichwertigkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwei große, prospektive Vergleichsstudien haben die Gleichwertigkeit von Glatirameracetat und Interferon-beta-Präparaten (IFN-β) in der Basistherapie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) bestätigt. • Natalizumab ist mit dem Risiko der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) assoziiert. Belastbarster Risikofaktor ist die Dauer der Therapie mit Risikoanstieg nach einer Therapiedauer von mehr als 24 Monaten. Daneben sind vorherige Immunsuppression und Positivität für JC-Virus-Antikörper mit einem höheren Risiko assoziiert. • Die mit Natalizumab assoziierte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) hat eine Überlebensrate von 80 %. Früherkennung der Symptome verbessert die Prognose. <p>Empfehlungen (Hinweis: kein LoE/SoE angegeben):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Frühtherapie der schubförmigen MS mit IFN-β-Präparaten oder Glatirameracetat ist als neues Paradigma zu empfehlen, nachdem 4 positive Studien mit Klasse-I-Evidenz vorliegen. <p><i>Mit Fingolimod (FTY 720) ist die erste, moderne orale Therapie der schubförmigen MS verfügbar, zugelassen für Patienten mit insuffizientem Ansprechen auf Basisimmuntherapeutika sowie hochaktive Patienten.</i></p>

<p>NICE <u>Natalizumab</u> for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. 2007</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Natalizumab wird empfohlen als Behandlungsoption nur bei der rasch fortschreitenden schweren schubförmig remittierenden Multiplen Sklerosis.
<p>NICE <u>Multiple sclerosis.</u> Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. 2003</p>	<p>Interventionen zur Behandlung der Krankheitsprogression</p> <p>Behandlung unter bestimmten Voraussetzungen im Rahmen des Risk Sharing Scheme mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beta-Interferon • Glatirameracetat <p>Die folgenden Behandlungen sollten nicht eingesetzt werden mit Ausnahme von besonderen Bedingungen (vollständige Abklärung der Berücksichtigung von Risiken; formale Evaluation vorzugsweise in randomisierten oder anderen prospektiven Studien; Überwachung durch einen MS-Experten hinsichtlich der Nebenwirkungen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin • Mitoxantron • Intraven. Immunglobuline • Plasmapherese • Hochdosiertes Methylprednisolon <p>Die folgenden Behandlungen sollten nicht eingesetzt werden (Evidenz zeigt keinen Nutzen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamid • Anti-virale Mittel (z.B. Aciclovir, Tuberculin) • Cladribin • Langzeit-behandlung mit Corticosteroiden • Hyperbare Sauerstofftherapie • Linomid • Ganzkörperbestrahlung • Myelin-Basisches Protein
<p>NICE <u>Fingolimod</u> for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> • “Fingolimod is recommended as an option for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis in adults, only if: they have an unchanged or increased relapse rate or ongoing severe relapses compared with the previous year despite treatment with beta interferon, and the manufacturer provides fingolimod with the discount agreed as part of the patient access scheme.”

Indikation SPMS

<p>Deutsche Gesellschaft für Neurologie Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, S1-Leitlinie. 2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bei einer sekundär progredienten MS ist der Behandlungserfolg mit einem IFN-β-Präparat wahrscheinlicher, wenn noch deutliche klinisch oder kernspintomographisch fassbare Hinweise für entzündliche Krankheitsaktivität (überdurchschnittlich rasche Behinderungsprogression, überlagerte Schübe oder Gadolinium anreichernde Herde) vorhanden sind (Hughes et al. 2003, Kappos et al. 2004) (↑ ↑). • Bei Patienten mit gesicherter SPMS und nur geringer Behinderungszunahme in den letzten 2 Jahren oder fehlenden Schüben bzw. fehlender subklinischer Krankheitsaktivität in der MRT (neue T2-Läsionen oder Gadolinium aufnehmende Herde) erscheint eine
--	--

	<p>Behandlung mit IFN-β wenig sinnvoll.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei rascher Progredienz sollte nach Rücksprache mit einem MS-Zentrum die Therapie mit Mitoxantron erwogen werden. • Aufgrund von negativ verlaufenen Studien von intravenösen Immunglobulinen bei SPMS (Hommes et al. 2004, Pohlau et al. 2007) kann diese Therapieoption für diese Verlaufsform der MS nicht empfohlen werden ($\downarrow \downarrow$).
--	--

Indikation CIS

<p>Deutsche Gesellschaft für Neurologie Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, S1-Leitlinie. 2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nachdem für Avonex und Rebif (Dosierung $1 \times 22 \mu\text{g s. c.}$ pro Woche) gezeigt werden konnte, dass bei Einsatz bereits nach dem ersten auf MS verdächtigen Ereignis (KIS) die Zeit bis zum Auftreten weiterer Schübe und auch die Krankheitsprogression im MRT signifikant verzögert werden kann (Jacobs et al. 2000, Comi et al. 2001a) ($\uparrow \uparrow$), wurde nun auch für Betaferon in der BENEFIT-Studie Vergleichbares gefunden (Kappos et al. 2006). • Die Wirksamkeit der Präparate war besonders deutlich bei Patienten mit initial hoher Läsionslast im MRT (Barkhof et al. 2003, O' Connor 2003, Filippi et al. 2004) (\uparrow). • Auf dieser Subanalyse gründend, erfolgte die Zulassung von Avonex und Betaferon für das klinisch isolierte Syndrom (KIS), wenn „ ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch manifesten MS besteht “. Rebif hat die Zulassung für die sog. „ McDonald Kriterien erfüllende MS “ erhalten, so dass auch hiermit ein sehr früher Therapiebeginn möglich ist. • Für Betaferon wurde in der Nachbeobachtung der BENEFIT-Studie nun ein 3-Jahres-Datensatz vorgelegt, der für eine wirksame Reduktion der Behinderung spricht, wenn die Therapie schon nach dem ersten Schub begonnen wird (Kappos et al. 2007b). • Die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit der IFN-β-Präparate werden allgemein anerkannt (Rio et al. 2005).
--	---

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Indikation RRMS

<p>NICE <u>Teriflunomide</u> for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis Draft scope (Pre-referral) 2012</p>	<p><i>Aufgeführte Komparatoren von Teriflunomid</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • beta interferon • glatiramer acetate • fingolimod (subject to NICE appraisal) • standard care with no disease-modifying treatment
---	--

Vergleichende RCTs mit aktiven Komparatoren

Indikation RRMS

Interferon beta vs. Glatiramer	
<p>Mikol Comparison of subcutaneous interferon beta-1a</p>	<p><u>Interferon beta-1a vs. Glatirameracetat</u> Kein stat. sign. Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Schub (prim. Outcome).</p>

<p>with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. Lancet Neurol 2008; 7: 903–14</p>	
<p>O'Connor 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study Lancet Neurol 2009; 8: 889–97</p>	<p><u>Interferon beta-1b vs. Glatirameracetat</u> Kein stat. sign. Unterschied hinsichtlich der prim. Outcomes: Schubrisiko, Zeit bis zum ersten Schub, Anteil schubfreier Patienten, jährliche Schubrate.</p>
Interferon beta-1a vs. Interferon beta-1a	
<p>Panitch Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. Neurology 2002;59:1496–1506</p>	<p><u>Interferon beta-1a 44 µg 3-mal/Woche (Rebif) vs. 30 µg 1-mal/Woche (Avonex)</u> Stat. sign. Vorteil für Rebif beim Anteil der schubfreien Patienten nach 24 und 48 Wochen (OR 1,9; 95% KI: 1,3-2,6, p=0,0005 bzw. OR 1,5; 95% KI: 1,1-2,1, p=0,009).</p>

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Update Recherche 06.2012:

Cochrane Library am 01.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting explode all trees	321
#2	(relapse* OR relapsing*):ti,ab,kw and (MS OR multiple sclerosis):ti,ab,kw	1024
#3	(#1 OR #2)	1024
#4	(#3), from 2011 to 2012	67

Cochrane Reviews [8] | Other Reviews [1] | Trials [54] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [3] | Economic Evaluations [1] | Cochrane Groups [0]

4 Cochrane Reviews, 1 Other Review, 3 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 01.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]	2732
#5	Search relapse* OR relapsing*[Title/Abstract]	105766
#6	Search MS OR multiple sclerosis[Title/Abstract]	209467
#7	Search (#5) AND #6	6984
#8	Search (#4) OR #7	7751
#11	Search (#4) OR #7 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	220
#12	Search HTA[Title/Abstract]	1161
#13	Search technology assessment[Title/Abstract]	2856
#14	Search technology report[Title/Abstract]	13
#15	Search systematic review[Title/Abstract]	31298
#16	Search (meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta-analyt*[Title/Abstract]	37151
#17	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	39211
#18	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3394
#19	Search ((((((#12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18	66154
#20	Search (#8) AND #19	72
#21	Search (#11) OR #20	233
#22	Search (#11) OR #20 Filters: Publication date from 2011/05/01 to 2012/12/31	43

22 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) Leitlinien am 01.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search "multiple sclerosis"[MeSH Terms]	39043
#5	Search multiple sclerosis[Title/Abstract]	42451
#6	Search (#4) OR #5	49418
#8	Search (#4) OR #5 Filters: Guideline; Practice Guideline	62
#9	Search guideline*[Title]	42468
#10	Search (#6) AND #9	74
#11	Search (#10) OR #8	111
#12	Search (#10) OR #8 Filters: Publication date from 2011/05/01 to 2012/12/31	13

1 Treffer in Datenbank aufgenommen

Stand: 10.10.2012

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „multiple sclerosis“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Update Recherche insgesamt **35** Quellen.

Zusatzrecherche 10.2012:

Cochrane Library am 28.09.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees	133
#2	relapse* or relapsing*:ti,ab,kw or Secondary Progressive:ti,ab,kw or Progressive Relapsing:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12745
#3	MS or multiple sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6714
#4	#2 and #3	1127
#5	Clinically Isolated Syndrome*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	44
#6	#1 or #4 or #5: from 2007 to 2012	457

Cochrane Reviews [25] | Other Reviews [9] | Clinical Trials [399] | Methods Studies [1] | Technology Assessments [9] | Economic Evaluations [14] | Cochrane Groups [0]
19 Cochrane Reviews, 1 Other Reviews, 2 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 28.09.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh]	1165
#8	Search Clinically Isolated Syndrome*[Title/Abstract]	462
#9	Search relapse* OR relapsing*[Title/Abstract]	108131
#10	Search MS OR multiple sclerosis[Title/Abstract]	215672
#11	Search Secondary-Progressive[Title/Abstract]	1469
#12	Search Progressive-Relapsing[Title/Abstract]	64
#15	Search ((#12) OR #11) OR #9	108491
#16	Search (#15) AND #10	7555
#17	Search (#8) OR #16	7809
#22	Search ((((((HTA[Title/Abstract]) OR (technology assessment*[Title/Abstract])) OR (technology report*[Title/Abstract])) OR (systematic [Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (meta-analysis[Title/Abstract]) OR (meta-analyt*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analysis[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))	87098
#26	Search (#17) OR #4	8307
#29	Search (#17) OR #4 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report	237
#30	Search (#26) AND #22	92
#31	Search (#29) OR #30	252
#32	Search (#29) OR #30 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	152

#32 75 Treffer in Datenbank aufgenommen

Stand: 10.10.2012

Nach Dublettenkontrolle ergab die Zusatzecherche insgesamt **97** Quellen.

Literatur:

Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2007; (4): CD003982.

Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintore M, Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. Stand: 2009. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD005278.

Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2012; 68 (4): 441-8.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. Registrierungsnummer: 030-050, Entwicklungsstufe: S1. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme, 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS). DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. (Online-Version, Stand: 17.07.2012). AWMF Leitlinien-Register Nr 030/050 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-07.pdf, Zugriff am 02.08.2012.

Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, Rice GP. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. Lancet 2003; 361 (9357): 545-52.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Therapiehinweis nach Ziffer 14 Arzneimittel-Richtlinien. Azathioprin zur Behandlung der Multiplen Sklerose. In: Arzneimittelrichtlinien/Anlage 4 (Thiazolidindione, Azathioprin zur Behandlung der MS). Beschlussdatum: 03.05.2001. http://www.g-ba.de/downloads/39-261-407/2001_05_03_AMR4-Thiazolidindione.pdf, Zugriff am 29.03.2012.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab vom 16. Oktober 2008. Datum des Inkrafttretens: 10.04.2009. http://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_Banz.pdf, Zugriff am 29.03.2012.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Fingolimod. http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1468/2012-03-29_AM-RL-XII_Fingolimod_BAnz.pdf, Zugriff am 15.06.2012.

Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008; 71 (10): 766-73.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln: IQWiG, 2012.

La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2010; (5): CD004678.

La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S, Filippini G. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. Stand: 2012. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (1): CD005181.

Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. Stand: 2009. Cochrane Database Syst Rev 2005; (4): CD002127.

Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BM. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7 (10): 903-14.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Teriflunomide for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. Draft scope (Pre-referral). London: NICE, 2012.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. London: NICE, 2012.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. London: NICE, 2007.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical Guideline 8. London: NICE, 2003.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. London: NICE, 2002.

Nicholas R, Rashid W. Multiple sclerosis. *Clin Evid (Online)* 2009.

Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis (Structured abstract). *Archives of Medical Science* 2010; 6 (2): 236-44.

Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther* 2010; 32 (11): 1871-88.

O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, Pohl C, Bogumil T, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Kappos L, Jeffery D, Comi G. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8 (10): 889-97.

Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinschenker B. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59 (10): 1496-506.

Qizilbash N, Mendez I, Sanchez-de la Rosa R. Benefit-risk analysis of glatiramer acetate for relapsing-remitting and clinically isolated syndrome multiple sclerosis. *Clin Ther* 2012; 34 (1): 159-76.

Rice GPA, Incorvaia B, Munari LM, Ebers G, Polman C, D'Amico R, Parmelli E, Filippini G. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (4): CD002002.

Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, Eckert BJ, Tyas DA. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (5): 767-80.

Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther* 2012; 34 (4): 857-69.

