

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2014-05-01-D-100 Dimethylfumarat**

Stand: Juli 2014

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

### Dimethylfumarat

[Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Azathioprin: (nicht angezeigt; „Second-Line“)  
 Glatiramerazetat :  
 Glucocorticoide: (nicht angezeigt; Akuttherapie bei Schub)  
 Interferon beta-1a  
 Interferon beta-1b:  
 Natalizumab: (nicht angezeigt; „Second-Line“)  
 Mitoxantronhydrochlorid: (nicht angezeigt; „Second-Line“)  
 Teriflunomid  
 Alemtuzumab

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

- Plasmapherese bei Multiplen Sklerose: nicht anerkannt 24.03.2003
- Amantadin Arzneimittelrichtlinie Anlage IV, Off-Label-Use Anlage B vom 06.08.2011
- Gabapentin Arzneimittelrichtlinie Anlage IV, Off-Label-Use Anlage A vom 28.03.2014
- Azathioprin: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 24.August.2001
- Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 10. April 2009
- Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 29. März 2012
- Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 21. Juni 2012
- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 02. August 2012
- Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014

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:	
Dimethylfumarat N07XX09 Tecfidera®	Tecfidera 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).
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 Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.
Fingolimod L04AA27 Gilenya® (Stand Juni 2014)	Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Information zu Auswaschphasen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus mindestens einer krankheitsmodifizierenden 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</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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.</li> </ul>
Glatirameracetate L03AX13, Copaxone® (Stand Mai 2014)	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).
Interferon beta-1a, L03AB07 Avonex®	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. Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden 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). AVONEX ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen.
Interferon beta-1a, L03AB07 Rebif®	Rebif® wird angewendet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).  Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).
Interferon beta-1b L03AB08 Betaferon® Extavia®	Betaferon® / Extavia® ist indiziert zur Behandlung von <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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).</li> <li>- Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben.</li> <li>- Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren.</li> </ul>
Mitoxantron HCl 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"> <li>- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta, definiert als Patienten, die nicht auf einen vollständigen</li> </ul>

	<p>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.</p> <p>oder</p> <p>- 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.</p>
<p>Teriflunomid L04AA31 AUBAGIO</p>	<p>AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.</p>
<p>Alemtuzumab L04AA34 LEMTRADA</p>	<p>LEMTRADA ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

Datum: 10.07.2014

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

## Inhalt

<a href="#">Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):</a>	Fehler! Textmarke nicht definiert.
<a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</a>	Fehler! Textmarke nicht definiert.
<a href="#">Systematische Recherche:</a>	7
<a href="#">IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse</a>	9
<a href="#">Cochrane Reviews</a>	12
<a href="#">Systematische Reviews/ Metaanalysen</a>	15
<a href="#">Leitlinien</a>	20
<a href="#">Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</a>	23
<a href="#">Literatur:</a>	25

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**aktive schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)**“ durchgeführt. Eingeschlossen wurden direkt oder indirekt vergleichende Studien verschiedener MS Medikationen. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **16.06.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **308** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt wurden **9** Quellen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

## Abkürzungen

ARR	Annualized Relapse Rate
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

BG-12	Dimethyl fumarate
CI	Confidence Intervall
CrI	Credible Intervall
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
GA	Glatiramer acetate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IFN- $\beta$	Beta-Interferone
MS	Multiple Sklerose
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National Health System
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTZ	Natalizumab
OR	Odds Ratio
RR	Rate Ratio
RRMS	Schubförmig verlaufende MS („relapsing-remitting“, RRMS),
SUCRA	Surface Under the Cumulative RAnking curve
TRIP	Turn Research into Practice Database



## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>IQWiG, 2014:</b> Teriflunomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b> Die Nutzenbewertung von Teriflunomid erfolgte gegenüber</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.</li> </ul> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf der Grundlage von besonderen Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte mit gleicher Aussagesicherheit (Anhaltspunkt) und Endpunktkategorie (nicht schwer-wiegende/ schwere Nebenwirkungen). Auf beiden Seiten wird das Ausmaß „beträchtlich“ erreicht. Dabei liegen die positiven Effekte (Reaktionen an der Injektionsstelle, grippe-ähnliche Symptome) jeweils mit Ausmaß „beträchtlich“ vor, während auf der negativen Seite ein Effekt das Ausmaß „beträchtlich“ (Alopezie) und ein Effekt das Ausmaß „gering“ (Diarrhö) aufweist. Bezüglich der Morbiditätspunkte Schübe bzw. Behinderungsprogression kann ein negativer Effekt von Teriflunomid gegenüber IFN<math>\beta</math>-1a nicht sicher ausgeschlossen werden.</li> <li>• In der Abwägung der positiven und negativen Effekte ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Teriflunomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</li> </ul>
<p><b>IQWiG, 2012:</b> Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b> Die Nutzenbewertung von Fingolimod erfolgte gegenüber</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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-<math>\beta</math>) angesprochen haben (im Folgenden benannt als Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-<math>\beta</math>),</li> <li>• IFN-<math>\beta</math> 1a bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN-<math>\beta</math> erhalten haben (im Folgenden benannt als Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-<math>\beta</math>) und</li> <li>• IFN-<math>\beta</math> 1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS.</li> </ul> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Für 2 der 3 Indikationen (Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-<math>\beta</math>; Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-<math>\beta</math>) ist der Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</li> <li>• Für die Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN-<math>\beta</math> vor.“</li> </ul>
<p><b>G-BA 2014:</b> Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid</p>	<p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) ist Beta-Interferon (IFN-<math>\beta</math>) 1a oder IFN-<math>\beta</math> 1b oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b></p>

	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
<p><b>G-BA, 2012:</b> Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - <u>Fingolimod</u></p>	<p><b>Fazit:</b> „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</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Glatirameracetat</p> <p>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</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> IFN-β (1a oder 1b)</p> <p>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</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> IFN-β (1a oder 1b)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN-β 1a: Es liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.“</p>
<p><b>G-BA, 2008:</b> Therapiehinweis Natalizumab</p>	<p><b>Fazit:</b> <i>Wirksamkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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 <math>\geq 1,0</math> oder eine Erhöhung um</li> </ul>

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 hyperintensen 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 EMEA 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 von 17 und einer relativen Risiko-reduktion von 24 %.
- 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.

#### *Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise*

- 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.

## Cochrane Reviews

<p>Filippini G et al.          Immunomodulators and immune-suppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis.  <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>          2013</p>	<p>1. Fragestellung          Relative Wirksamkeit und Akzeptanz von Interferon <math>\beta</math>-1b (IFN<math>\beta</math>-1b) (Betaferon), Interferon <math>\beta</math>-1a (IFN<math>\beta</math>-1a) (Rebif, Avonex), Glatiramer acetate, Natalizumab, Mitoxantrone, Methotrexate, Cyclophosphamide, Azathioprine, intravenöse Immunoglobuline, und Langzeit-Korticoesteroid</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population</b>          Patienten mit MS (alle Typen, Kriterien nach Poser oder McDonald), <math>\geq</math> 18 Jahre alt</p> <p><b>Intervention</b>          Interferon <math>\beta</math>-1b (IFN<math>\beta</math>-1b) (Betaferon), Interferon <math>\beta</math>-1a (IFN<math>\beta</math>-1a) (Rebif, Avonex), Glatiramer acetate, Natalizumab, Mitoxantrone, Methotrexate, Cyclophosphamide, Azathioprine, intravenöse Immunoglobuline, und Langzeit-Korticoesteroid</p> <p><b>Kontrollintervention</b>          Placebo oder andere MS Medikation</p> <p><b>Primäre Endpunkte</b>          Relapse: Anteil der Patienten mit erneuten oder verschlechterten neurologischen Symptomen nach 12/24/36 Monaten          Progression: Anteil der Patienten mit Progression erfasst mit EDSS nach 24/36 Monaten          Akzeptanz erfasst mit Therapieabbruch,</p> <p><b>Studientyp/Qualität</b>          RCTs, Qualitätsbewertung nach Cochrane</p> <p><b>Suchzeitraum</b>          Bis 02/2012</p>

### 3. Ergebnisdarstellung eingeschlossene Studien (Review)

K=44, N=17401, davon RRMS K=23, N=9096

#### **Direkte Vergleiche versus Placebo: Relapse**

The following results for participants with RRMS were found.

- Both natalizumab and IFN $\beta$ -1a (Rebif) reduced the odds (OR 0.32, 95% CI 0.24 to 0.43; OR 0.45, 95% CI 0.28 to 0.71, respectively), a 68% and 55% reduction in the number of participants who had relapses over 24 months compared with placebo.
- IFN $\beta$ -1b (Betaseron) and mitoxantrone probably decreased the odds (OR 0.55, 95% CI 0.31 to 0.99; OR 0.15, 95% CI 0.04 to 0.54, respectively) compared with placebo, but the quality of evidence for these treatments was moderate.
- Azathioprine reduced the odds (OR 0.64, 95% CI 0.44 to 0.94) when all the included trials of azathioprine were aggregated, but this treatment was not statistically significantly different from control when data for RRMS and progressive MS were analysed separately. Azathioprine might have decreased slightly the odds of the participants with RRMS (OR 0.36, 95% CI 0.11 to 1.21)
- For the other five treatments (IFN $\beta$ -1a (Avonex), glatiramer acetate, methotrexate, intravenous immunoglobulins, and longterm corticosteroids), the numbers of RRMS participants experiencing new relapses were not statistically significantly different from the numbers in the placebo groups.

#### **Direkte Vergleiche verschiedener Medikamente: Relapse**

- Natalizumab, IFN $\beta$ -1b (Betaseron), and IFN $\beta$ -1a (Rebif) were significantly more effective than IFN $\beta$ -1a (Avonex) (OR 0.28, 95% CI 0.22 to 0.36; OR 0.44, 95% CI 0.26 to 0.75; OR 0.19, 95% CI 0.06 to 0.60, respectively) for RRMS participants.
- The quality of the evidence was too low to allow meaningful comparisons of glatiramer acetate with IFN $\beta$ -1b (Betaseron) or IFN $\beta$ -1a (Rebif).

#### **Direkte Vergleiche versus Placebo: Progression**

The following results for participants with RRMS were found.

- Natalizumab and IFN $\beta$ -1a (Rebif) probably reduced the odds (OR 0.56, 95% CI 0.42 to 0.74; OR 0.65, 95% CI 0.45 to 0.93, respectively) by 44% and 35% compared with placebo.
- Mitoxantrone might have reduced the odds (OR 0.13, 95% CI 0.03 to 0.70) but the CI around the estimate of treatment effect was very wide.
- None of the other treatments were statistically significantly

different from placebo in terms of the number of RRMS participants experiencing disability progression over 24 months.

#### **Direkte Vergleiche verschiedener Medikamente: Progression**

- Natalizumab and IFN $\beta$ -1b (Betaseron) were significantly more effective (OR 0.62, 95% CI 0.49 to 0.78; OR 0.35, 95% CI 0.17 to 0.70, respectively) than IFN $\beta$ -1a (Avonex) for RRMS.
- The quality of the evidence was too low to allow meaningful comparisons of IFN $\beta$ -1b (Betaseron) with IFN $\beta$ -1a (Rebif), and glatiramer acetate with IFN $\beta$ -1b (Betaseron) or with IFN $\beta$ -1a (Rebif).

#### **Netzwerk Metaanalyse (Kombination direkter und indirekter Vergleiche)**

Relapse nach 24 Monaten (K=16, N=7269):

- Mitoxantrone was the most effective agent with a median OR of 0.14 (95% CrI 0.03 to 0.55; SUCRA = 92%)
- followed by natalizumab (median OR 0.31, 95% CrI 0.19 to 0.55; SUCRA = 75%),
- intravenous immunoglobulins (median OR 0.34, 95% CrI 0.13 to 0.69; SUCRA = 70%),
- azathioprine (median OR 0.34, 95%CrI 0.08 to 1.30; SUCRA = 65%),
- IFN $\beta$ - 1a (Rebif) (median OR 0.46, 95% CrI 0.25 to 0.71; SUCRA = 53%),
- IFN $\beta$ -1b (Betaseron) (median OR 0.50, 95% CrI 0.31 to 0.82; SUCRA = 45%),
- and glatiramer acetate (median OR 0.50, 95% CrI 0.29 to 0.77; SUCRA = 46%).

Progression nach 24 Monaten (K=15, N=7444):

- Mitoxantrone seemed to be the most effective agent in reducing the number of participants with disability progression at 24 months (median OR 0.11, 95% CrI 0.01 to 0.65; SUCRA = 96%),
- followed by glatiramer acetate (median OR 0.52, 95% CrI 0.28 to 0.88; SUCRA = 70%).

Akzeptanz nach 24 Monaten:

Kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Medikationen.

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren <i>The results show that there is</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>high quality evidence that both Natalizumab and IFN<math>\beta</math>-1a (Rebif) can reduce relapses and disability progression compared to placebo; and they are also more effective than IFN<math>\beta</math>-1a (Avonex) in people with RRMS.</i></li> <li>• <i>Natalizumab can induce progressive multifocal leukoencephalopathy, especially with more than two years of treatment;</i></li> <li>• <i>IFN<math>\beta</math>-1b (Betaseron), Glatiramer acetate, and Mitoxantrone may also prevent relapse and disability progression in people with RRMS. These treatments are associated with possible medium and long-term side effects, and the risk-benefit balance might be unfavourable;</i></li> <li>• <i>IFN<math>\beta</math>-1a (Avonex), intravenous immunoglobulins, cyclophosphamide, and long-term corticosteroids have an unfavourable risk-benefit balance for people with RRMS;</i></li> <li>• <i>insufficient high quality data to clarify whether there is a favourable risk-benefit balance using Azathioprine;</i></li> </ul>
--	---

### Systematische Reviews/ Metaanalysen

<p>Hutchinson et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. Current Medical Research &amp; Opinion Vol. 30, No. 4, 2014, 613–627</p>	<p>1. Fragestellung Relative Wirksamkeit und Sicherheit von BG-12 im Vergleich zu Interferon (IFN) beta-1a, IFN beta-1b, Glatiramer acetate (GA), Fingolimod, Natalizumab und Teriflunomide</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population</b> Patienten mit RRMS (&gt;=80% der Studienpopulation), &gt;= 18 Jahre alt</p> <p><b>Intervention</b> Interferon (IFN) beta-1a, IFN beta-1b, Glatiramer acetate (GA), BG-12, Fingolimod, Natalizumab, and Teriflunomide [Mitoxantrone ausgeschlossen, da nach Angabe der Autoren selten eingesetzt aufgrund erheblicher Nebenwirkungen] [Die IFN werden zusammengefasst, da nach Angaben der Autoren Wirkmechanismus und Wirksamkeit vergleichbar sind.]</p> <p><b>Kontrollintervention</b> Placebo oder andere MS Medikation</p> <p><b>Primäre Endpunkte</b> Relapse: Anteil der Patienten mit erneuten oder verschlechterten neurologischen Symptomen nach 12 Monaten</p>

	<p>Progression: Anteil der Patienten mit Krankheitsprogression</p> <p>Sicherheit</p> <p><b>Studientyp/Qualität</b></p> <p>RCTs (nur englisch-sprachig publizierte)/ Qualitätsbewertung nach Jadad, NICE, Cochrane und IQWiG</p> <p><b>Suchzeitraum</b></p> <p>Bis 11/2012</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Studien: K=27</p> <p><b>Relapse:</b></p> <p>BG-12 versus IFN: Rate Ratio 0.760 [95% CI: 0.639–0.904]</p> <p>BG-12 versus GA: RR 0.795 [95% CI: 0.668–0.947]</p> <p>BG-12 versus Teriflunomid 7mg: RR 0.769 [95% CI: 0.610–0.970]</p> <p>BG-12 versus Teriflunomid 14mg: RR 0.775 [95% CI: 0.614–0.979]</p> <p>BG-12 versus Placebo: RR 0.529 [95% CI: 0.451–0.620]</p> <p>BG-12 versus Fingolimod: RR 1.192 [95% CI: 0.974–1.460]</p> <p>BG-12 versus Natalizumab: RR 1.541 [95% CI: 1.234–1.924]</p> <p><b>Progression:</b></p> <p>BG-12 versus Placebo: Hazard Ratio 0.592 [95% CI: 0.421–0.833]</p> <p>Kein signifikanter Unterschied zwischen BG-12 und den anderen Medikamenten</p> <p><b>Sicherheit:</b></p> <p>The annual incidence rates of AEs indicate that BG-12 240 mg BID has a higher annual incidence rate for abdominal pain (5.14%), diarrhea (7.62%), and flushing (19.97%) when compared to at least one other agent. For the other nine AEs (injection site reactions, flu-like symptoms, headache, fatigue, depression, influenza, ALT increased, leukopenia, and lower respiratory tract infection [RTI]), at least one comparator had a higher annual incidence rate than BG-12 240 mg BID.</p>



	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren  <i>Based on indirect comparison, BG-12 offers an effective oral treatment option for patients with RRMS with an overall promising efficacy and safety profile compared to currently approved DMTs. Key limitations of the systematic review were the large heterogeneity in patients enrolled and the variability in the definition of outcomes in included trials.</i></p> <p>Studiensponsor ist Hersteller von BG-12</p>
--	---

<p><b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.</b>  CADTH therapeutic review. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis [Internet].  Ottawa: The Agency; 2013</p>	<p>1. Fragestellung  Relative Wirksamkeit und Sicherheit von Interferon beta-1a/1b, Natalizumab, Glatiramer acetate, Fingolimod, Teriflunomide, Dimethyl fumarate und Alemtuzumab</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population</b>  Patienten mit RRMS (&gt;=50% der Studienpopulation), &gt;= 18 Jahre alt</p> <p><b>Intervention</b>  Natalizumab, Glatiramer acetate, Fingolimod, Teriflunomide, Dimethyl fumarate und Alemtuzumab</p> <p><b>Kontrollintervention</b>  Placebo oder andere MS Medikation</p> <p><b>Primäre Endpunkte</b>  Relapse: Anteil der Patienten mit erneuten oder verschlechterten neurologischen Symptomen nach 12 Monaten  Progression: Anteil der Patienten mit Krankheitsprogression  Sicherheit</p> <p><b>Studientyp/Qualität</b>  RCTs (nur englisch-sprachig publizierte)/ Qualitätsbewertung nach SIGN-50</p> <p><b>Suchzeitraum</b>  Bis 10/2013</p>

### 3. Ergebnisdarstellung

K=27, N=16998

#### **Direkte Vergleiche Relapse:**

All treatments showed statistically significant reductions in ARR [annualized relapse rate] compared with placebo. Rate ratios ranged from 0.32 (natalizumab) to 0.81 (interferon beta-1a 30 mcg).

Among head-to-head comparisons, the three interferons showed no statistically significant differences compared with glatiramer acetate, although interferon beta-1a 44 mcg (rate ratio 0.76; 95% CI 0.59 to 0.98) and interferon beta-1b 250 mcg (rate ratio 0.69; 95% CI 0.54 to 0.87) resulted in statistically lower ARRs compared with interferon beta-1a 30 mcg.

Dimethyl fumarate resulted in statistically lower ARR than glatiramer acetate (rate ratio 0.76; 95% CI 0.62 to 0.93).

Alemtuzumab at either 12 mg (rate ratio 0.44; 0.34 to 0.55) or 24 mg (rate ratio 0.22; 95% CI 0.14 to 0.35) resulted in statistically lower ARR compared with interferon beta-1a 44 mcg.

Fingolimod resulted in statistically lower ARR compared with interferon beta-1a 30 mcg (rate ratio 0.49; 95% CI 0.38 to 0.63).

#### **Netzwerk Metaanalyse Relapse:**

Based on the results of the NMA, all treatments resulted in statistically lower ARR compared with placebo, except interferon beta-1a 60 mcg.

Alemtuzumab 24 mg (rate ratio 0.17; 95% CrI 0.10 to 0.26), alemtuzumab 12 mg (rate ratio 0.30; 95% CrI 0.25 to 0.37), and natalizumab (rate ratio 0.32; 95% CrI 0.26 to 0.38) had the highest activity of all treatments for the reduction of ARR.

Both doses of alemtuzumab (12 mg and 24 mg) resulted in statistically lower ARR compared with natalizumab. However, the difference between natalizumab and alemtuzumab 12 mg (rate ratio 1.04; 95% CrI 1.03 to 1.05) was small.

Treatments with the next highest level of activity included fingolimod 0.5 mg and dimethyl fumarate 240 mg, whose rate ratios (95% CrI) were 0.44 (0.37 to 0.53) and 0.50 (0.42 to 0.59), respectively, compared with placebo.

Both fingolimod and dimethyl fumarate had statistically lower ARR compared with glatiramer acetate, interferon beta-1a 30 mcg, interferon beta-1a 60 mcg, interferon beta-1a 22 mcg, interferon

beta-1a 44 mcg, interferon beta-1b 250 mcg, teriflunomide 7 mg, and teriflunomide 14 mg.

The rate ratio (95% CrI) for fingolimod versus dimethyl fumarate was 0.88 (0.87 to 0.89), in favour of fingolimod.

Teriflunomide, glatiramer acetate, and interferons (with the exception of interferon beta-1a 30 mcg and interferon beta-1a 60 mcg) appear to have similar efficacy, with rate ratios ranging from 0.67 to 0.71 compared with placebo.

Interferon beta-1a 30 mcg and interferon beta-1a 60 mcg had the lowest activity compared with placebo.

#### **Direkter Vergleich Progression:**

Based on direct pairwise meta-analysis, the proportion of patients with sustained disability progression was numerically lower for all active treatments compared with placebo, with relative risks ranging from 0.59 to 0.92; however, differences were not statistically significant for glatiramer acetate, interferon beta-1b 250 mcg, interferon beta-1a 22 mcg, and teriflunomide 7 mg.

Among the 13 direct pairwise head-to-head comparisons, there were statistically significant differences in favour of alemtuzumab (both 12 mg and 24 mg) compared with interferon beta-1a 44 mcg; relative risk (RR) (95% CI) of 0.59 (0.40 to 0.86) and 0.42 (0.21 to 0.84), respectively.

Interferon beta-1b 250 mcg had a statistically lower risk of disability progression compared with interferon beta-1a 30 mcg (RR 0.44; 95% CI 0.25 to 0.80).

There were no statistically significant differences between the other active comparisons.

#### **Netzwerk Metaanalyse Progression:**

Based on the NMA, the proportion of patients with sustained disability progression was numerically lower for all active treatments compared with placebo, with relative risks ranging from 0.49 for alemtuzumab 24 mg to 0.89 for interferon beta-1a 22 mcg.

However, statistical differences compared with placebo were observed only for alemtuzumab 24 mg (RR 0.49; 95% CrI 0.20 to 0.97), alemtuzumab 12 mg (RR 0.56; 95% CrI 0.32 to 0.87), dimethyl fumarate (RR 0.73; 95% CrI 0.53 to 0.97), and interferon beta-1b 250 mcg (RR 0.74; 95% CrI 0.50 to 0.97).

There were no marked differences among dimethyl fumarate, interferon beta-1b 250 mcg, fingolimod, glatiramer acetate, teriflunomide 14 mg, interferon beta-1a 44 mcg, and teriflunomide

	<p>7 mg.</p> <p>Interferon beta-1a 22 mcg, interferon beta-1a 30 mcg, and interferon beta-1a 60 mcg were similar, with lowest activity among all treatments.</p> <p><b>Sicherheit:</b></p> <p>Of the two treatments that appear to have the greatest activity (based on the NMA), alemtuzumab was associated with a high incidence of thyroid disorders compared with interferon beta-1a (17% versus 4%), while there is concern regarding the association between natalizumab and the risk of PML.</p> <p>Other adverse events that were associated with alemtuzumab included fatigue, infection, and skin disorders, and those associated with natalizumab included infusion reactions, hypersensitivity, and skin disorders.</p> <p>It should be noted that older agents such as the interferons and glatiramer have the benefit of a longer post-market period.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p><i>Results from the systematic review and NMA suggest that all active treatments produce statistically significant reductions in the ARR compared with no treatment.</i></p> <p><i>Specifically, compared with no treatment, reductions in the ARR are approximately 70% for natalizumab or alemtuzumab; 50% for fingolimod or dimethyl fumarate; and 30% for subcutaneous interferons, glatiramer acetate, or teriflunomide.</i></p> <p><i>Between-treatment differences were less apparent regarding the risk of sustained disability progression.</i></p>

### Leitlinien

<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neurologie/ Krankheits- bezogenes Kompetenznetz</b></p>	<p><b>Patientenzielgruppe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erwachsene Patienten mit schubförmigen oder progredienten Verlaufsformen einer MS</li> </ul>
	<p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• evidenzbasierte Leitlinie</li> <li>• kein formaler Prozess zur Formulierung/Graduierung der</li> </ul>

<p><b>Multiple Sklerose, 2012, Ergänzung 2014:</b> Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (AWMF-Register Nr. 030/050, Klasse: S2e)</p>	<p>Empfehlungen</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• systematische Recherchen zu folgenden Themen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aktuelle Bewertung der Interferon-beta-Präparate</li> <li>2. Praktische Aspekte der Therapie mit Glatirameracetat</li> <li>3. Eskalationstherapie mit Fingolimod oder Natalizumab</li> <li>4. Unselektive Immunsuppressiva (Mitoxantron, Azathioprin, Cyclophosphamid, Methotrexat)</li> <li>5. Verfügbare klinische Daten und Einsatzmöglichkeiten therapeutischer Antikörper (Rituximab und weitere anti-B Zellantikörper, Alemtuzumab, Daclizumab)</li> </ol> </li> </ul> <p>Suchzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zu 1: bis 10.07.2011</li> <li>• Zu 2. Bis 31.07.2011</li> <li>• Zu 3. Fingolimod bis 28.06.2011, Natalizumab bis 30.10.2011</li> <li>• Zu 4. Azathioprin bis 30.04.2011</li> <li>• Zu 5. bis 30.04.2011</li> </ul> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenbanken, Ein- und Ausschlusskriterien sowie Trefferzahlen für die Suchen angeben</li> <li>• Bewertung der externen Evidenz unklar, keine Angabe von LoE</li> <li>• Angaben zu (Patienten)relevanten Endpunkten fehlen</li> </ul>
	<p><b>Relevante Inhalte (Hintergrundtexte):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Direkte, große Vergleichsstudien von <b>Beta-Interferonen</b> und <b>Glatirameracetat</b> bei schubförmiger MS liegen vor.</li> <li>• Sowohl im Vergleich von IFN-β1b (250 µg vs. 500 µg) vs. 20 mg Glatirameracetat (BEYOND) als auch bei der Head-to-Head-Studie REGARD mit IFN-β1a 3 × 44 µg s.c. vs. 20 mg Glatirameracetat s.c. ergaben sich im primären Studienendpunkt (Zeitraum bis zum Auftreten des nächsten Schubes) keine Unterschiede (Mikol et al. 2008, O'Connor et al. 2009).</li> <li>• Für das mögliche Umsetzen bei Nichtwirksamkeit eines Wirkprinzips auf das jeweils andere, also von Interferon auf Glatirameracetat und umgekehrt, ergibt sich formal die Empfehlungsstärke 0.</li> <li>• Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten spezifischer auf das jeweils andere Basistherapeutikum reagieren.</li> <li>• In der bislang einzigen publizierten kontrollierten Studie waren 334 RRMS-Patienten eingeschlossen, die über 3 Jahre 1:1:1 randomisiert entweder IFN-β (44 mg IFN-β 1a s.c., 3 × wöchentlich), 12 mg oder 24 mg <b>Alemtuzumab</b> (jeweils über 5 Tage, d.h. kumulative Dosis 60 mg/Jahr oder 120 mg/Jahr) erhielten (CAMMS223-Trial-Investigators 2008).</li> <li>• In den primären Endpunkten ("time to sustained accumulation of disability and the rate of relapse" - Anm.d.Red. in der Leitlinie nicht beschrieben) war Alemtuzumab der IFN-β-Therapie deutlich überlegen.</li> <li>• Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den</li> </ul>

	<p>beiden Alemtuzumab-Dosierungen verzeichnet. Alemtuzumab reduzierte die Schubrate um 74 % und die Wahrscheinlichkeit der Behinderungsprogression um 71 % im Vergleich zu IFN-<math>\beta</math> (Coles et al. 2011).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studie wurde abgebrochen, nachdem 3 Patienten unter Alemtuzumab eine Immunthrombozytopenie entwickelten, wobei ein Fall fatal verlief.</li> </ul> <p><b>Relevante Inhalte (Clinical Pathway – Verlaufsmoifizierende Therapie: Schubförmige Verlaufsform):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basistherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interferon-beta-Präparat oder Glatirameracetat ® (A)</li> </ul> </li> <li>• Bei anderen Autoimmunerkrankungen, Kontraindikationen oder Ablehnung regelmäßiger Injektion: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Azathioprin</li> <li>- Intravenöse Immunglobuline nach Genehmigung in Ausnahmen, v.a. peripartal</li> </ul> </li> <li>• Bei rasch fortschreitender schwerer schubförmig remittierender MS: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primärtherapie mit Fingolimod oder Natalizumab (Ausnahmeindikation, obwohl offiziell zugelassen)</li> </ul> </li> <li>• Bei schweren lokalen Nebenwirkungen an der Haut nach Basistherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Umstellung auf i.m. Präparat (0)</li> <li>- Weitere Möglichkeiten (0): Azathioprin, Natalizumab, Fingolimod</li> </ul> </li> <li>• Bei anhaltender oder zunehmender Krankheitsaktivität: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestimmung neutralisierender Antikörper, wenn 2x hochpositiv → Wechsel des Therapiekonzepts (A)</li> <li>- Umstellung auf Fingolimod oder Natalizumab (falls nicht schon als Primärtherapie) (B)</li> </ul> </li> </ul>
--	---

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 13.06.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
#2	relapse* or relapsing:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	ms or (multiple next scleros*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	#2 and #3
#5	#1 or #4
#6	#5 Publication Year from 2009 to 2014

MEDLINE (PubMed) am 13.06.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	multiple sclerosis, relapsing remitting[MeSH Terms]
#2	(relapse*[Title/Abstract]) OR relapsing[Title/Abstract]
#3	(ms[Title/Abstract]) OR multiple scleros*[Title/Abstract]
#4	(#2) AND #3
#5	(#1) OR #4
#6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#7	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#8	(#5) AND #7
#9	(#6) OR #8
#10	(#9) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/06/13"[PDAT])

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 13.06.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	multiple sclerosis[MeSH Terms]
#2	multiple scleros*[Title]

Suchschritt	Suchfrage
#3	(#1) OR #2
#4	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title])
#5	(#3) AND #4
#6	(#5) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/06/13"[PDAT])



## Literatur:

**Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** CADTH therapeutic review. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis, CADTH Therapeutic Review vol.1, no. 2b. Ottawa: CADTH, 2013. [http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004\\_RRMS\\_ScienceReport\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf), Zugriff am 13.06.2014.

**Deutsche Gesellschaft für Neurologie.** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, S2e, AWMF-Register Nr. 030/050, Stand: Januar 2012, Ergänzung April 2014. Berlin: DGN, 2014. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-050I\\_S2e\\_Multiple\\_Sklerose\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2014-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-06.pdf), Zugriff am 12.06.2014.

**Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G.** Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (6): CD008933.

**Gemeinsamer Bundesausschuss.** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid, Stand: März 2014. Berlin: GBA, 2014. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1949/2014-03-20\\_AM-RL-XII\\_Teriflunomid\\_2013-10-01-D-078\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1949/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_BAnz.pdf), Zugriff am 12.06.2014.

**Gemeinsamer Bundesausschuss.** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fingolimod. Berlin: GBA, 2012. [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1908/2012-29-03\\_AM-RL-XII\\_Fingolimod\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1908/2012-29-03_AM-RL-XII_Fingolimod_TrG.pdf), Zugriff am 18.10.2013.

**Gemeinsamer Bundesausschuss.** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab. Berlin: GBA, 2008. [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-740/2008-10-16-AMR4-Natalizumab\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-740/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_TrG.pdf), Zugriff am 18.10.2013.

**Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, Siddiqui MK, Taneja A, Deniz B.** Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. Curr Med Res Opin 2014; 30 (4): 613-27.

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A11-23. IQWiG-Berichte Nr. 113. Köln: IQWiG, 2012. [https://www.iqwig.de/download/A11-23\\_Fingolimod\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-23_Fingolimod_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Teriflunomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, IQWiG-Berichte Nr. 202, Auftrag A13-38, Version 1.0, Stand: Dezember 2013. Köln: IQWiG, 2013. [https://www.iqwig.de/download/A13-38\\_Teriflunomid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-38_Teriflunomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 12.06.2014.