

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2015-04-01-D-157 Fingolimod

Stand: Oktober 2013

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

Fingolimod Gilenya®

[Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmigen remittierenden Formen der Multiplen Sklerose (RRMS) 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>Alemtuzumab Azathioprin Dimethylfumarat Glatiramerazetat Glucocorticoide: (nicht angezeigt; Akuttherapie bei Schub) Interferon beta-1a Interferon beta-1b Natalizumab Mitoxantronhydrochlorid Teriflunomid</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>	<ul style="list-style-type: none"> - 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 - Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014
<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>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
	[Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmigen remittierenden Formen der Multiplen Sklerose (RRMS) zur Reduktion der Schubfrequenz und Hinauszögerung der Behinderungsprogression]
Zu prüfendes Arzneimittel Fingolimod Gilenya®	
Fingolimod L04AA27 Gilenya®	<p>Anwendungsgebiet der Beratungsanforderung: Bei der Zulassungsbehörde neu beantragt: Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus 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 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.
Alemtuzumab LEMTRADA®	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)
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.
Dimethylfumart 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).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Glatiramer acetate® L03AX13, Copaxone®</p>	<p>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.</p>
<p>Glucocorticoide z.B.: Prednisolon H02AB06 Decortin®</p>	<p>Multiple Sklerose (zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glucocorticoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes).</p>
<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. 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.</p>
<p>Interferon beta-1a, L03AB07 Rebif®</p>	<p>Rebifi® 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). Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1). 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Sekundär progrediente Multiple Sklerose 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 22Mikrogramm und 44Mikrogramm zusammen). Diese Ergebnisse, die in einer Untergruppe an Patienten a posteriori erzielt worden sind, sollten vorsichtig interpretiert werden.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<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). • 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>Mitoxantronhydrochlorid L01DB07 Ralenova®</p>	<p>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“ (Kurzke Expanded Disability Status Scale) ist eine multifaktorielle Bewertungsmethode, bei der die Beeinträchtigungen verschiedener neurologischer Funktionssysteme wie z. B. Sehen, Blase, Hirnstamm bewertet werden.</p>
<p>Natalizumab L04AA23 TYSABRI®</p>	<p>TYSABRI® ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert:</p> <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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>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</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>
Teriflunomid AUBAGIO® L04AA31	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

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):	7
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	7
Systematische Recherche:	7
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	9
Cochrane Reviews	12
Systematische Reviews	18
Leitlinien	18
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	21
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	23
Literatur:	24

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):

Gilenya ist indiziert als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einer krankheits-modifizierenden Therapie sowie bei Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „*hochaktive schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose*“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.10.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC, Clinical Evidence. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 262 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt wurden 8 Quellen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database
CoI	Conflict of interest
RRMS	Schubförmig verlaufende MS („relapsing-remitting“, RRMS),
NTZ	Natalizumab
GA	Glatirameracetat
IFN-β	Beta-Interferone
MS	Multiple Sklerose
NHS	National Health System
VAS	Visuelle Analogskala
ns	nicht signifikant (statistisch)
sign.	Significant (statistisch)

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

IQWiG, 2012: Fingolimod –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fragestellung/Ziele:

Die Nutzenbewertung von Fingolimod erfolgte gegenüber

- 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) angesprochen haben (im Folgenden benannt als Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- β),
- IFN- β 1a bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN- β erhalten haben (im Folgenden benannt als Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β) und
- IFN- β 1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS.

Ergebnis /Fazit:

- „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.
- 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.“

G-BA, 2008: Therapiehinweis Natalizumab

Fazit:

Wirksamkeit

- 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). Ausschluss-kriterien 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 Behinderungs-progression 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

	<p>Immunmodulatoren erging.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <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, 2012: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - <u>Fingolimod</u></p>	<p>Fazit: „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>
--	---

Cochrane Reviews

<p>Pucci et al., 2011: Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis (Review)</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 10</p>	<p>1. Fragestellung Welche Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit besteht für Menschen mit schubförmig verlaufender MS durch die Therapie mit NTZ?</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population Menschen mit RRMS, beide Geschlechter (Kriterien nach Poser - Poser 1983 oder McDonald - McDonald 2001, Polman 2005), > 17 Jahre alt</p> <p>Intervention NTZ (Dosierung > 3 mg/kg i.v. Infusion alle 4 Wochen), auch als ergänzende („add on“) Therapie</p> <p>Kontrollintervention Placebo oder andere Arzneimittel</p> <p>Endpunkte</p> <p>1a) Anzahl der Menschen mit mindestens einem erneuten Schub nach 2 Jahren</p> <p>1b) Anzahl der Menschen mit Progression nach 2 Jahren</p> <p>1c) Mittlere Änderung in Short Form 36 (SF-36) Punktzahlen (körperlich/seelisch) nach 2 Jahren</p>
--	--

	<p>1d) Anzahl der Menschen mit mindestens einem schweren unerwünschtem Ereignis während zweijähriger Therapie</p> <p>1e) Anzahl der Menschen mit einem schweren unerwünschtem Ereignis (unabhängig von Behandlungsdauer und/oder Rückfälle ausgeschlossen)</p> <p>2) 13 weitere sekundäre Endpunkte definiert (Beispiele: Wirksamkeit – Mittlere Veränderung im Wohlbefinden anhand VAS, Sicherheit – Anzahl an Personen bei denen mindestens eine unerwünschte Arzneimittelreaktion auftritt)</p> <p>Studientyp</p> <p>doppelblinde RCTs</p> <p>Suchzeitraum</p> <p>1966 bis 19.02.2010</p>
--	--

3. Ergebnisdarstellung

eingeschlossene Studien (Review)

- eine placebo-kontrollierte Studie (n = 942) (AFFIRM 2006)
- zwei "add-on" placebo-kontrollierte Studien: eine plus GA (n = 110 - GLANCE 2009), eine plus IFN-β 1a (n = 1171 - SENTINEL 2006)

ausgeschlossene Studien (Synopsis)

AFFIRM 2006, da keine Menschen mit Vorbehandlung (IFN-β, GA, Azathioprin) innerhalb der vergangenen 6 Monate oder mit IFN-β- oder GA-Therapie über mehr als 6 Monate eingeschlossen

Ergebnisse

- SENTINEL 2006 als methodisch "gut" bewertet
- GLANCE 2009: unklares Risiko für „selection“ und „attrition bias“

1a) NTZ + IFN-β vs. IFN-β (n = 1 171) Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI): **0.62 [0.55, 0.70] sign.**

1b) NTZ + IFN-β vs. IFN-β (n = 1 171) Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI): **0.80 [0.69, 0.93] sign.**

1c körperlich) NTZ + IFN-β vs. IFN-β (n = 1 171) Mean Difference (IV, Random, 95% CI): 1.96 [0.79, 3.13] ns

1c seelisch) NTZ + IFN-β vs. IFN-β (n = 1 171) Mean Difference (IV, Random, 95% CI): 1.14 [-0.00, 2.28] ns

1d) NTZ + IFN-β vs. IFN-β (n = 1 171) Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI): 0.95 [0.81, 1.10] ns

1e unabhängig von Behandlungsdauer) NTZ + IFN-β vs. IFN-β (n = 1 171) Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI): 0.87 [0.69, 1.09] ns

1e unabhängig von Behandlungsdauer) NTZ + GA vs. GA (n = 110) Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI): 0.5 [0.05, 5.36] ns

1e unabhängig von Behandlungsdauer - Rückfälle ausgeschlossen) NTZ + IFN-β vs. IFN-β (n = 1 171) Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI): 1.10 [**0.81, 1.49] ns**

1e unabhängig von Behandlungsdauer - Rückfälle ausgeschlossen) NTZ + GA vs. GA (n = 110) Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI): 1.0 [0.06, 15.59] ns

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Although one trial did not contribute to efficacy results due to its duration, we found robust evidence in favor of a reduction in relapses and disability at 2 years in RRMS patients treated with NTZ. The drug was well tolerated. There are current significant safety concerns due to reporting of an increasing number of PML cases in patients treated with NTZ. This review was unable to provide an up-to-date systematic assessment of the risk due to the maximum 2 year-duration of the trials included. An independent systematic review of the safety profile of NTZ is warranted. NTZ should be used only by skilled neurologists in MS centers under surveillance programs.</p> <p>All the data in this review came from trials supported by the Pharmaceutical Industry. In agreement with the Cochrane Collaboration policy, this may be considered a potential source of bias.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wegen Ausschluss der AFFIRM 2006, keine gepoolten Ergebnisse extrahiert. • CoI deklariert • Finanzierung dargelegt • Literatursauswahl ohne Spracheinschränkungen
<p>He D et al. 2012: Teriflunomide for multiple sclerosis.</p>	<p>1. Fragestellung:</p> <p>To explore the potential benefits of teriflunomide and so expand the available DMT options, the effectiveness and safety of teriflunomide, as monotherapy or combination therapy, were assessed versus placebo or approved DMDs (IFN-, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod) for modifying disease in patients with MS.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients aged > 18 years with definite diagnoses of MS</p> <p>Intervention: Treatment with oral teriflunomide, as monotherapy or combination therapy, without restrictions regarding dosage, administration frequency and duration of treatment.</p> <p>Kontrollintervention: Placebo or other treatments (IFN-, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod) for MS.</p>

	<p>Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäre Endpunkte: 1.) The annualised rate of relapse at one year (or later); 2.) The proportion of patients free of disability progression as assessed by the EDSS at two years (or later) - Sekundäre Endpunkte: The sum of the number of gadolinium-enhancing T1-weighted lesions/the number of patients at one year (or later); The time to disability progression at two years (or later); Changes in T1 hypointensity and magnetization transfer ratio of lesion damage at two years or later; Mean change in quality of life (QoL) at two years or later (questionnaires used: Short Form-36 (SF-36) scores, MSQoL-54 questionnaire scores, MSQLI or FAMS) <p>Suchzeitraum: 2004 bis 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossener Studien: 2 RCTs including 1 204 people</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • no meta-analysis because of clinical and methodological diversity of included studies • The two studies evaluated the efficacy and safety of teriflunomide 7 mg and 14 mg, alone or with add-on IFN-, versus placebo for adult patients with relapsing forms of MS (relapsing-remitting (RRMS), secondary progressive (SPMS) with relapse, and progressive relapsing MS (PRMS)) and an entry Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of ≤ 5.5. Both studies had high attrition bias (26.8% and 36.4% attrition respectively). • both studies had high attrition bias (26.8% and 36.4% attrition respectively) • both studies sponsored by Sanofi-Aventis, Col may exist • number of patients with progressive relapsing MS at baseline: 55 (5 %) <p>Efficacy:</p> <p><i>O'Connor 2011 (oral dose of placebo or teriflunomide):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - teriflunomide significantly reduced the annualised relapse rate (ARR) (ARR: 0.54 (95%CI 0.47 to 0.62) for placebo, 0.37 (95% CI 0.32 to 0.43) for teriflunomide at 7mg, and 0.37 (95% CI 0.31 to 0.44) for teriflunomide at 14 mg ($P < 0.001$ for both comparisons with placebo), with relative risk reductions of 31.2% and 31.5% respectively ($P < 0.001$ for both comparisons with placebo) at 108 weeks). - For the secondary outcomes, the study reported that the estimated proportions of patients with

confirmed progression of disability sustained for at least 12 weeks were 27.3%(95%CI 22.3 to 32.3), 21.7% (95% CI 17.1 to 26.3), and 20.2% (95% CI 15.6 to 24.7) with placebo, teriflunomide at 7 mg, and teriflunomide at 14 mg, respectively. Compared with placebo, the hazard ratios were 0.76 (95% CI 0.56 to 1.05) for teriflunomide at 7 mg and 0.70 (95% CI 0.51 to 0.97) for teriflunomide at 14 mg, representing relative risk reductions as compared with placebo of 23.7%for lower-dose teriflunomide (P = 0.08) and 29.8%for higher-dose teriflunomide (P = 0.03) at 108 weeks.

Freedman 2012 (oral placebo or teriflunomide in addition to IFN):

- 20 patients experienced at least one relapse (placebo, n = 8; 7 mg, n = 7; 14 mg, n = 5), corresponding to an annualised relapse rate (ARR) of 0.408 per patient-year in the placebo group, 0.285 in the 7 mg group, and 0.169 in the 14 mg group. The respective adjusted ARR were 0.343, 0.231, and 0.144, representing a 32.6% relative decrease in ARR in the 7 mg group (P = 0.4355) and a 57.9% (P = 0.1005) relative decrease versus placebo in the 14 mg group at 48 weeks.

Sicherheit:

O'Connor 2011:

- Similar proportions of patients in the placebo, lower-dose teriflunomide, and higher-dose teriflunomide groups had adverse events (87.5%, 89.1%, and 90.8%, respectively), serious adverse events (12.8%, 14.1%, and 15.9%), and adverse events leading to discontinuation of the study medication (8.1%, 9.8%, and 10.9%).

Freedman 2012:

- Overall proportions of patients with adverse events and serious adverse events were slightly higher in the 7mg group (adverse events 85.4%for placebo group; 94.6% for 7 mg group, and 86.8% for the 14 mg group; serious adverse events 4.9%for placebo group; 10.8%for 7mg group, and 2.6 for 14 mg group). There was a low and similar incidence of treatment discontinuations in the three groups (4.9% for placebo group; 8.1% for 7 mg group, and 7.9% for the 14 mg group).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren:

We found low-level evidence for the use of teriflunomide as a disease-modifying therapy for MS, due to the limited quality of the available RCTs. We did not conduct meta-analysis because of the clinical and methodological diversity of the included studies. Shortterm teriflunomide, 7 or 14 mg alone or with add-on

	<p>IFN-, was safe for patients with relapsing MS. Both teriflunomide 7 and 14 mg alone had potential benefits for patients with relapsing forms of MS. We are waiting for the publication of ongoing trials. RCTs with high methodological quality and longer periods of observation are needed to assess safety, disability progression, neuroprotection and quality of life.</p>
	<p>6. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandlung er eingeschlossenen Patienten unklar • Keine Teilergebnisse für die Gruppe der Menschen mit progressive verlaufender RRMS • CoI nicht deklariert • Finanzierung nicht dargelegt

Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews in dieser Indikation identifiziert werden.

Leitlinien

<p>Deutsche Gesellschaft für Neurologie/Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose, 2012: Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (AWMF-Register Nr. 030/050, Klasse:</p>	<p>1.2 Ziele der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optimierung der Behandlung von Schüben und Symptomen der MS sowie der verlaufsmodifizierenden Sekundärprophylaxe • evidenzbasierte Leitlinie • Fortentwicklung der „Leitlinie der DGN 2008“ (Gold und Hartung 2008) und „Europäische MSTKG Empfehlungen“ (MSTKG 2008) • bezieht sich auf die modernen Therapieoptionen, genauso wie auf die Behandlung von MS in besonderen Lebenssituationen wie Schwangerschaft • Sicherheitsrisiken moderner MS-Therapien kritisch darstellen <p>1.3 Patientenzielgruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> • erwachsene Patienten mit schubförmigen oder progredienten Verlaufsformen einer MS
--	--

<p>S2e)</p> <p>Online-Version, Stand: 09.08.2012</p>	<p>1.4 Versorgungsbereich</p> <ul style="list-style-type: none"> • für alle Bereiche der MS-Versorgung (ambulant, §116 Versorgung, tagesklinisch, stationär) • Frühdiagnose, Immuntherapie, symptomatische Therapie <p>1.5 Adressaten der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurologen, Nervenärzte (ambulanter Sektor, Klinikbereich, Rehabilitationseinrichtungen)
	<p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • evidenzbasierte Leitlinie • kein formaler Prozess zur Formulierung/Graduierung der Empfehlungen <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systematische Recherchen zu folgenden Themen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Aktuelle Bewertung der Interferon-beta-Präparate 2. Praktische Aspekte der Therapie mit Glatirameracetat 3. Eskalationstherapie mit Fingolimod oder Natalizumab 4. Unselektive Immunsuppressiva (Mitoxantron, Azathioprin, Cyclophosphamid, Methotrexat) 5. Verfügbare klinische Daten und Einsatzmöglichkeiten therapeutischer Antikörper (Rituximab und weitere anti-B Zellantikörper, Alemtuzumab, Daclizumab) <p>Suchzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu 1: bis 10.07.2011 • Zu 2. Bis 31.07.2011 • Zu 3. Fingolimod bis 28.06.2011, Natalizumab bis 30.10.2011 • Zu 4. Azathioprin bis 30.04.2011 • Zu 5. bis 30.04.2011 <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenbanken, Ein- und Ausschlusskriterien sowie Trefferzahlen für die Suchen angeben • Keine Fleißdiagramme zu den Literatursuchprozessen • Bewertung der externen Evidenz unklar, keine Angabe von LoE • Angaben zu (Patienten)relevanten Endpunkten fehlen

- Fazit/Empfehlungen im Text nicht hervorgehoben
- scheinbar im Clinical Pathway mit Angabe zu GoR zusammengefasst (keine Erläuterung vorhanden)
- keine Angaben zu Col
- de und en

Relevante Inhalte (Hintergrundtexte):

- Direkte, große Vergleichsstudien von **Beta-Interferonen** und **Glatirameracetat** bei schubförmiger MS liegen vor.
- 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).
- 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.
- Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten spezifischer auf das jeweils andere Basistherapeutikum reagieren.
- Hierzu wären belastbare Prädiktoren und sog. Surrogatmarker des Therapieansprechens sinnvoll.
- Bei leichten Schüben kann man eine solche Umstellung innerhalb der Basistherapie erwägen, bevor man eine Therapieeskalation durchführt.
- 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 **Alemtuzumab** (jeweils über 5 Tage, d.h. kumulative Dosis 60 mg/Jahr oder 120 mg/Jahr) erhielten (CAMMS223-Trial-Investigators 2008).
- 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.
- Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Alemtuzumab-Dosierungen verzeichnet. Alemtuzumab reduzierte die Schubrate um 74 % und die Wahrscheinlichkeit der Behinderungsprogression um 71 % im Vergleich zu IFN-β (Coles et al. 2011).
- Die Studie wurde abgebrochen, nachdem 3 Patienten unter Alemtuzumab eine Immunthrombozytopenie entwickelten, wobei ein Fall fatal verlief.

Relevante Inhalte (Clinical Pathway – Verlaufsmodifizierende Therapie: Schubförmige Verlaufsform):

- Basistherapie:
 - Interferon-beta-Präparat oder Glatirameracetat ® (A)

	<ul style="list-style-type: none"> • Bei anderen Autoimmunerkrankungen, Kontraindikationen oder Ablehnung regelmäßiger Injektion: <ul style="list-style-type: none"> - Azathioprin - Intravenöse Immunglobuline nach Genehmigung in Ausnahmen, v.a. peripartal • Bei rasch fortschreitender schwerer schubförmig remittierender MS: <ul style="list-style-type: none"> - Primärtherapie mit Fingolimod oder Natalizumab (Ausnahmeindikation, obwohl offiziell zugelassen) • Bei schweren lokalen Nebenwirkungen an der Haut nach Basistherapie: <ul style="list-style-type: none"> - Umstellung auf i.m. Präparat (0) - Weitere Möglichkeiten (0): Azathioprin, Natalizumab, Fingolimod • Bei anhaltender oder zunehmender Krankheitsaktivität: <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung neutralisierender Antikörper, wenn 2x hochpositiv →Wechsel des Therapiekonzepts (A) - Umstellung auf Fingolimod oder Natalizumab (falls nicht schon als Primärtherapie) (B)
--	--

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NICE, 2012: Proposed Health Technology Appraisal. Alemtuzumab, dimethyl fumarate, laquinimod and teriflunomide for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. Draft scope.</p>	<p><i>Aufgeführte Komparatoren</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • "... for people with rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis: <ul style="list-style-type: none"> - natalizumab • For people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis who have an unchanged or increased relapse rate or ongoing severe relapses compared with the previous year despite treatment with beta interferon: <ul style="list-style-type: none"> - fingolimod"
<p>NICE, 2012: Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis.</p>	<p>Fragestellung</p> <p>Wann sollte Fingolimod zur Therapie erwachsener Menschen mit hochaktiver RRMS im NHS in England und Wales angewendet werden?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Provisional appraisal topics chosen 2. Consultees and commentators identified 3. Scope prepared

	<ol style="list-style-type: none"> 4. Appraisal topics referred 5. Evidence submitted 6. Evidence Review Group (ERG) report prepared 7. Evaluation report prepared 8. Appraisal Committee 9. Appraisal consultation document (ACD) if produced 10. Final appraisal determination (FAD) produced 11. Guidance issued <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p><i>Systematisches Review vom Hersteller erstellt und von NICE bewertet.</i></p> <p>„... manufacturer derived data from two clinical trials that assessed the efficacy and safety of fingolimod compared with placebo over 24 months (FREEDOMS trial), and with beta interferon-1a (Avonex) over 12 months (TRANSFORMS trial) in adults with relapsing–remitting multiple sclerosis.”</p>
	<p>Empfehlung</p> <p>“Fingolimod is recommended as an option for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis in adults, only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>People currently receiving fingolimod whose disease does not meet the criteria in 1.1 should be able to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.”</p>

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 21.10.2013

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 sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	#2 and #3
#5	#1 or #4
#6	#5 from 2008 to 2013

MEDLINE (PubMed) am 21.10.2013

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

Suchschritt	Suchfrage
#10	(#9) AND ("2008/10/01"[PDAT] : "2013/10/21"[PDAT])

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 21.10.2013

Suchschritt	Suchfrage
#1	multiple sclerosis[MeSH Terms]
#2	multiple scleros*[Title]
#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 ("2008/10/01"[PDAT] : "2013/10/21"[PDAT])

Literatur:

Deutsche Gesellschaft für Neurologie. DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, AWMF-Register Nr. 030/050, Stand: 09.08.2012. Berlin: DGN, 2012 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-08.pdf, Zugriff am 29.07.2013.

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, 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, Zugriff am 18.10.2013.

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.

National Institute for Health and Care Excellence. Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis, TA 254, Stand: April 2012. Manchester: NICE, 2012 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13719/58914/58914.pdf>, Zugriff am 18.10.2013.

National Institute for Health and Care Excellence. Proposed Health Technology Appraisal Alemtuzumab, dimethyl fumarate, laquinimod and teriflunomide for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (draft scope), Stand: Juli 2012. London: NICE, 2012 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14060/63491/63491.pdf>, Zugriff am 23.10.2013.

Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di PC, Galea I. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (10): CD007621.

He D, Xu Z, Dong S, Zhang H, Zhou H, Wang L, Zhang S. Teriflunomide for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (12): CD009882