

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: Fingolimod

Stand: August 2015

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

Fingolimod Gilenya®

[Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmigen remittierenden Formen der Multiplen Sklerose (RRMS)]

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Alemtuzumab Azathioprin Dimethylfumarat Glatiramerazetat Glucocorticoide: (nicht angezeigt; Akuttherapie bei Schub) Interferon beta-1a Interferon beta-1b Natalizumab Mitoxantronhydrochlorid Teriflunomid
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Plasmapherese bei Multiplen Sklerose: nicht anerkannt 24.03.2003
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	- 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
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fingolimod Gilenya®	Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: -Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). 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.
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.
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).
Glatiramer acetate®	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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L03AX13, Copaxone®	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®	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 um 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. Primär progrediente Multiple Sklerose Rebif wurde bei Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose noch nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nicht verwendet werden.
Interferon beta-1b	Betaferon® ist indiziert zur Behandlung von

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

1 L03AB08 Betaferon®	- 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.
Interferon beta-1b 1 L03AB08 Extavia®	Extavia® ist indiziert zur Behandlung von: • 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.
Mitoxantronhydrochlorid L01DB07 Ralenova®	Ralenova® ist indiziert für die Behandlung von nicht-rollstuhlpflichtigen Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger Multipler Sklerose mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagernden Schüben bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vorthherapie 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: - Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta, definiert als Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr dauernden) Zyklus einer Interferon-beta Therapie angesprochen haben. Bei den Patienten sollte es während der Therapie im vorangegangenen Jahr zu mindestens einem Schub gekommen sein und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen in der kranialen MRT oder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein „Non-Responder“ ist zu definieren als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben. oder - Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.
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

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):	8
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	8
Systematische Recherche:	8
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	10
Cochrane Reviews	19
Systematische Reviews	34
Leitlinien	52
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	57
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	59
Literatur:	60

Indikation für die Recherche:

krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten:
mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „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 „Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.07.2015 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), arztbibliothek.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

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 473 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 60 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 28 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AE	adverse event
ARR	Annual relapse rate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BID	twice daily
CoI	Conflict of interest
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EDSS	Expanded Disability Status Scale
GA	Glatirameracetat
GA	Glatirameracetat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HD	High dose
IFN- β	Beta-Interferone
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LD	Low dose
mcg	Mikrogramm
MS	Multiple Sklerose
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National Health System
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
ns	nicht signifikant (statistisch)
NTZ	Natalizumab
NTZ	Natalizumab
PRMS	progressive relapsing MS
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Quality of Life	QoL
RRMS	Schubförmig verlaufende MS („relapsing-remitting“, RRMS),
RTI	respiratory tract infection
SF-36	Short Form-36
sign.	Signifikant (statistisch)
SPMS	secondary progressive
TRIP	Turn Research into Practice Database
VAS	Visuelle Analogskala

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

IQWiG, 2012 [16]. Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A11-23)	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, 2014 [9]. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet)	Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 23. Mai 2014: Fingolimod, Gilenya® ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: • Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (zu Ausnahmen und Informationen über die Auswaschphasen siehe die Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation Gilenya®, Stand: Juli 2014). 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 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. <i>In der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes für Gilenya® ist die</i>

	<i>Beschränkung der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit INF-β ersetzt durch mindestens eine krankheitsmodifizierende Therapie für die schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose, Ausnahmen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. der Fachinformation. Patientinnen und Patienten mit der Vorbehandlung INF-β wurden im Beschluss des G-BA zu Fingolimod vom 29. Dezember 2012 bewertet. Dieser Beschluss bezieht sich auf diejenigen Patienten, die mit mindestens einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als INF-β vorbehandelt worden sind.</i> Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie <u>a) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen, normalerweise mindestens ein Jahr andauernden, Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (hier: andere als INF-β) $\geq$ 1 Jahr)</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Glatirameracetat oder Beta-Interferone 1a oder 1b. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>b) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (hier: andere als INF-β) $<$ 1 Jahr)</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Fortführung der mit Glatirameracetat oder Beta-Interferonen begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd). Ist die krankheitsmodifizierende Therapie mit anderen Arzneimitteln begonnen worden, ist ein Wechsel auf Glatirameracetat oder Beta-Interferonen mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2008 [6]. Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab	Fazit: <i>Wirksamkeit</i> - 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 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.
--	---

	<i>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</i> 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.
G-BA, 2012 [7]. Beschlusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Fingolimod vom 29. März 2012	Fazit: „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Glatirameracetat Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Glatirameracetat: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) IFN-β (1a oder 1b) bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN- β erhalten haben <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> IFN-β (1a oder 1b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN-β 1a: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) IFN-β 1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> IFN-β (1a oder 1b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN-β 1a: Es liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.“
G-BA, 2012 [8]. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fampridin	Beschluss vom: 2. August 2012 Zugelassenes Anwendungsgebiet: Fampyra® ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung indiziert (EDSS 4-7). Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) ist Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie/ der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis

	zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).
GBA, 2014 [11]. 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 - Teriflunomid	Stand: 20. März 2014 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Teriflunomid (Aubagio®) gemäß Fachinformation: AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Zweckmäßige Vergleichstherapie Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) ist Beta-Interferon (IFN β) 1a oder IFN β -1b oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Der G-BA stuft den Zusatznutzen von Teriflunomid für Patienten mit schubförmig-remittierender MS auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht belegt ein.
GBA, 2014 [10]. 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 - Dimethylfumarat	Stand: 16. Oktober 2014 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat (Tecfidera®) gemäß Fachinformation: Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multiplen Sklerose (RRMS) ist: Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Ein Zusatznutzen gegenüber Interferon beta-1a ist nicht belegt.
IQWiG, 2012 [15]. Fampridin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A12-06)	Die Nutzenbewertung von Fampridin wurde gemäß Zulassung für die folgende Indikation durchgeführt: Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS), bei denen eine Gehbehinderung (EDSS 4 bis 7) vorliegt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt festgelegt: Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika). Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Fampridin wie folgt bewertet: Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Fampridin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine

	Patientengruppe, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.
IQWiG, 2012 [14]. Extrakt aus Cannabis Sativa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A12-01)	Die vorliegende Nutzenbewertung von THC/CBD wurde für das zugelassene Anwendungsgebiet durchgeführt: Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen. Die Gabe von THC/CBD ist laut Fachinformation als Zusatzbehandlung zu der vom Patienten bereits angewendeten antispastischen Medikation vorgesehen Die Nutzenbewertung erfolgte gegenüber der vom G-BA festgelegten Zweckmäßigen Vergleichstherapie: Diese ist die optimierte Standardtherapie mit Baclofen oder Tizanidin oder Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind, unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. Es sollen mindestens 2 vorangegangene Therapieversuche erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs THC/CBD wie folgt bewertet: - Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von THC/CBD. - Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen lautet das Ergebnis: - - Es gibt keine Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen belegt ist.
IQWiG, 2013 [17]. Teriflunomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A13-38)	Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Teriflunomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet der schubförmigen Multiplen Sklerose die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt: Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes. Da die RRMS eine Teilmenge der RMS ist, gilt die Festlegung des G-BA auch für das zugelassene Anwendungsgebiet von Teriflunomid. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 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 Morbiditätsendpunkte Schübe bzw. Behinderungs-progression kann ein negativer Effekt von Teriflunomid gegenüber IFN β-1a nicht sicher ausgeschlossen werden. In der Abwägung der positiven und negativen Effekte ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Teriflunomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demnach gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.
IQWiG, 2014 [17]. Fingolimod - Addendum zum Auftrag A14-21	Zusammenfassend ändern weder die ergänzenden Angaben zu den UE noch die ergänzenden Angaben zur Erhebung der Fatigue die Schlussfolgerungen der Dossierbewertung A14-21: Ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber IFN-β in der Teilpopulation 1 (Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie [andere als IFN-β]) ist nicht belegt.
IQWiG, 2014 [20]. Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A14-21)	Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die im Mai 2014 erfolgte Erweiterung des Anwendungsgebietes von Fingolimod. Diese Erweiterung umfasst erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS, engl. relapsing-remitting multiple sclerosis), die eine Vorbehandlung mit einer anderen krankheits-modifizierenden Therapie als Interferon-beta (IFN-β) erhalten haben. Anwendungsgebiet: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN-β) - Zweckmäßige Vergleichstherapie: Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder 1b. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Zusatznutzen nicht belegt (Zusammenfassend gibt es für Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierender Therapie als IFN-β erhalten haben, keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-β 1a.) Anwendungsgebiet: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN-β) - Zweckmäßige Vergleichstherapie: Fortführung der mit Glatirameracetat begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd). Ist die krankheitsmodifizierende Therapie mit anderen Arzneimitteln begonnen worden, ist ein Wechsel auf GA oder IFN-β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Zusatznutzen nicht belegt (Da der pU für Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Therapie mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN-β erhalten haben, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation nicht belegt.)
IQWiG, 2014 [19]. Dimethylfumarat –	Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat (DMF) im Vergleich zur zweckmäßigen

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A14-14)	Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt: Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat (GA). Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Zusatznutzen nicht belegt								
IQWiG, 2014 [18]. Addendum zum Auftrag A14-14 (Dimethylfumarat)	Zusammenfassend sind die mit der Stellungnahme des pU vorgelegten Unterlagen nicht geeignet, unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier aus dem indirekten Vergleich von Dimethylfumarat und IFN β-1a Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu machen.								
IQWiG, 2015 [21]. Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A15-12)	Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis). Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der Erstzulassung von Fingolimod aus dem Jahr 2011 und damit auf folgende Patientengruppen: - Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon (Interferon-beta [IFN-β]). Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens 1 Jahr andauernden) Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens 1 Schub gehabt haben, und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT (Magnetresonanztomogramm) oder mindestens 1 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. - Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in 1 Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT (Magnetresonanztomografie). <table><tr><th>Fragestellung</th><th>Indikation</th><th>zweckmäßige Vergleichstherapie</th><th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th></tr><tr><td>A</td><td>Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β</td><td>Glatirameracetatb oder IFN-β 1a oder 1b, die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie</td><td>Zusatznutzen nicht belegt</td></tr></table>	Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	A	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- β	Glatirameracetatb oder IFN- β 1a oder 1b, die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens						
A	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- β	Glatirameracetatb oder IFN- β 1a oder 1b, die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt						

	B	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	Fortführung der krankheits-modifizierenden Therapie mit IFN-β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd)c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	C	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	Glatirameracetat oder IFN-β (1a oder 1b)	Geschlecht weiblich Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
				Geschlecht männlich Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Im vorliegenden Fall hat der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf die intramuskuläre Gabe von IFN-β 1a eingeschränkt. Dieser Einschränkung wird nicht gefolgt. b: Der pU benennt aufgrund der Vorbehandlung der Patienten für Glatirameracetat als Vergleichstherapie. c: Der pU benennt IFN-β 1a als Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose			

Cochrane Reviews

Pucci E et al., 2011 [27]. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis (Review)	1. Fragestellung Welche Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit besteht für Menschen mit schubförmig verlaufender MS durch die Therapie mit Natalizumab (NTZ)?
	2. Methodik Population: Menschen mit RRMS, beide Geschlechter (Kriterien nach Poser – Poser 1983 oder McDonald – McDonald 2001, Polman 2005), > 17 Jahre alt Intervention: NTZ (Dosierung > 3 mg/kg i.v. Infusion alle 4 Wochen), auch als ergänzende („add on“) Therapie Kontrollintervention: Placebo oder andere Arzneimittel Endpunkte 1a) Anzahl der Menschen mit mindestens einem erneuten Schub nach 2 Jahren 1b) Anzahl der Menschen mit Progression nach 2 Jahren 1c) Mittlere Änderung in Short Form 36 (SF-36) Punktzahlen (körperlich/seelisch) nach 2 Jahren 1d) Anzahl der Menschen mit mindestens einem schweren unerwünschtem Ereignis während zweijähriger Therapie 1e) Anzahl der Menschen mit einem schweren unerwünschtem Ereignis (unabhängig von Behandlungsdauer und/oder Rückfälle ausgeschlossen) 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) Studientyp: doppelblinde RCTs Suchzeitraum: 1966 bis 19.02.2010
	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 4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>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.</i> <i>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.</i>
--	---

	5. Hinweise durch FB Med • Wegen Ausschluss der AFFIRM 2006, keine gepoolten Ergebnisse extrahiert. • CoI deklariert • Finanzierung dargelegt • Literaturauswahl ohne Spracheinschränkungen
He D et al., 2012 [12]. Teriflunomide for multiple sclerosis.	1. Fragestellung: 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.
	2. Methodik Population: Patients aged > 18 years with definite diagnoses of MS Intervention: Treatment with oral teriflunomide, as monotherapy or combination therapy, without restrictions regarding dosage, administration frequency and duration of treatment. Kontrollintervention: Placebo or other treatments (IFN-, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod) for MS. Endpunkte - Primäre Endpunkte: 1.) The 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) Suchzeitraum: 2004 bis 2012 Anzahl eingeschlossener Studien: 2 RCTs including 1204 people
	3. Ergebnisdarstellung: • 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, CoI may exist • number of patients with progressive relapsing MS at baseline: 55 (5 %) Wirksamkeit: <i>O'Connor 2011 (oral dose of placebo or teriflunomide):</i> - teriflunomide significantly reduced the relapse rate (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. <i>Freedman 2012 (oral placebo or teriflunomide in addition to IFN):</i> - 20 patients experienced at least one relapse (placebo, $n = 8$; 7 mg, $n = 7$; 14 mg, $n = 5$), corresponding to an 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: <i>O'Connor 2011:</i> - 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%). <i>Freedman 2012:</i> - 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. Fazit der Autoren: <i>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 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.</i> 5. Hinweise durch FB Med • Vorbehandlung der eingeschlossenen Patienten unklar • Keine Teilergebnisse für die Gruppe der Menschen mit progressive verlaufender RRMS • CoI nicht deklariert • Finanzierung nicht dargelegt
Xu Z et al., 2015 [28]. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis.	1. Fragestellung To assess the absolute and comparative efficacy and safety of dimethyl fumarate as monotherapy or combination therapy versus placebo or other approved disease-modifying drugs (IFN-, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab) for patients with MS. 2. Methodik Population: We included patients aged 18 to 60 years with a definite diagnosis of MS as defined according to Poser's (Poser 1983) or McDonald's (McDonald 2001; Polman 2005; Polman 2011) criteria, any clinical phenotypes categorised according to the classification of Lublin and Reingold (Lublin 1996), and an Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke 1983) score of

	6.0 or lower. Intervention: Dimethyl fumarate orally, as monotherapy or combination therapy, without restrictions regarding dosage, administration frequency or duration of treatment. Komparator: Placebo or an approved disease-modifying drug Endpunkte <u>Primäre Endpunkte:</u> <u>Benefit</u> 1. The proportion of patients with at least one relapse at one year or two years. Confirmed relapse was defined as the occurrence of new or worsening of previously stable symptoms, not associated with fever or infection, occurring at least 30 days after the onset of a preceding relapse, lasting longer than 24 hours and that were accompanied by new objective neurological findings according to a neurologist's evaluation. 2. The proportion of patients with disability worsening as assessed by the EDSS at one year or two years. <u>Safety</u> The proportion of patients with at least one adverse event (AE), the proportion of patients with at least one SAE and the proportion of patients who discontinued the study drug because of AEs at one year and two years. Sekundäre Endpunkte: ARR at one year or two years, number (rate) of gadolinium-enhancing T1-weighted lesions at one year or two years, number (rate) of new or enlarging T2-weighted hyperintense lesions at one year or two years, percentage brain volume change at one year or two years, mean change in HRQoL from baseline to one year or two years. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): The Trials Search Co-ordinator searched the Trials Specialised Register of the Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the Central Nervous System Group (4 June 2014). We checked reference lists of published reviews and retrieved articles and searched reports (2004 to June 2014) from the MS societies in Europe and America. We also communicated with investigators participating in trials of dimethyl fumarate and the Biogen Idec Medical Information. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Two RCTs were included, involving 2667 adult patients with RRMS to evaluate the efficacy and safety of the dosages of dimethyl fumarate (240 mg orally three times daily or twice daily) by direct
--	---

	comparison with placebo. No powered head-to-head study with an active treatment comparator has been found. <u>Characteristics of the participants:</u> Both studies included participants with (1) a diagnosis of RRMS according to the 2005 revision of the “McDonald Criteria” (Polman 2005); (2) an age of 18 to 55 years; (3) a score of 0 to 5 on the EDSS; (4) disease activity as evidenced by at least one clinically documented relapse in the previous 12 months or at least one gadolinium-enhancing lesion 0 to 6 weeks before randomisation. Patients with progressive forms of MS were excluded. Baseline demographic and disease characteristics were similar among the study groups (including the MRI cohort and the HRQoL cohort). <u>Characteristics of the interventions:</u> Both studies had multiple arms with two dosages of dimethyl fumarate groups (low-dose: 240 mg orally twice daily for 96 weeks, high-dose: 240 mg orally three times daily for 96 weeks) and a common placebo control group. Additionally, a rater-blinded, active agent approved for RRMS (subcutaneous glatiramer acetate at a dose of 20mg per day) was included as a reference comparator in Fox 2012. Qualitätsbewertung der Studien: We included two RCTs in this review, involving 2667 adult patients with RRMS to mainly evaluate the benefit and safety of the dosages of dimethyl fumarate (240 mg orally three times daily or twice daily) by direct comparison with placebo. Overall, there were no obvious clinical and methodological heterogeneities between the studies. Both studies had a high attrition bias, resulting in moderate-quality evidence for most primary outcomes. The results of disability worsening were additionally subjected to a serious indirectness of evidence because disability worsening was confirmed in less than six months in both studies. All these factors contributed to a low quality 25% the evidence for disability worsening. The quality of MRI data reported in the primary studies was poor. 3. Ergebnisdarstellung Meta-analyses showed that dimethyl fumarate both three times daily and twice daily reduced the number of patients with a relapse (risk ratio (RR) 0.57, 95% confidence interval (CI) 0.50 to 0.66, $P < 0.00001$ and 0.64, 95% CI 0.54 to 0.77, $P < 0.00001$, respectively) or disability worsening (RR 0.70, 95% CI 0.57 to 0.87, $P = 0.0009$ and 0.65, 95% CI 0.53 to 0.81, $P = 0.0001$, respectively) over two years, compared to placebo. Data of active lesions on MRI scans were not combined because there was a high risk of selection bias for MRI outcomes and imprecision of MRI data in both studies, as well as an obvious
--	--

	heterogeneity between the studies. In terms of safety profile, both dosages increased the risk for adverse events and the risk for drug discontinuation due to adverse events. The most common adverse events included flushing and gastrointestinal events (upper abdominal pain, nausea and diarrhoea). Uncommon adverse events included lymphopenia and leukopenia, but they were more likely to happen with dimethyl fumarate than with placebo (high dosage: RR 5.25, 95% CI 2.20 to 12.51, P = 0.0002 and 5.23, 95% CI 2.47 to 11.07, P < 0.0001, respectively; low dosage: RR 5.69, 95% CI 2.40 to 13.46, P < 0.0001 and 6.53, 95%CI 3.13 to 13.64, P < 0.00001, respectively). Both studies had a high attrition bias resulting from the unbalanced reasons for dropouts among groups. 4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>There is moderate-quality evidence to support that dimethyl fumarate at a dose of 240 mg orally three times daily or twice daily reduces both the number of patients with a relapse and the annualised relapse rate over two years of treatment in comparison with placebo. However, the quality of the evidence to support the benefit in reducing the number of patients with disability worsening is low. There is no high-quality data available to evaluate the benefit on MRI outcomes. The common adverse effects such as flushing and gastrointestinal events are mild-to-moderate for most patients. Lymphopenia and leukopenia are uncommon adverse events but significantly associated with dimethyl fumarate. Both dosages of dimethyl fumarate have similar benefit and safety profile, which supports the option of low-dose administration. New studies of high quality and long-term follow-up are needed to evaluate the benefit of dimethyl fumarate on prevention of disability worsening and to observe the long-term adverse effects including progressive multifocal leukoencephalopathy.</i>
La Mantia L et al., 2014 [23]. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsingremitting multiple sclerosis.	1. Fragestellung To assess whether IFNs-beta and GA differ in terms of efficacy and safety in the treatment of patients with RRMS. 2. Methodik Population: Patients of any age, gender and race affected by RRMS according to Poser's (Poser 1983) or McDonald's (McDonald 2001; Polman 2005; Polman 2011) criteria were included. A relapsing-remitting course is characterised by relapses and remissions, with or without complete recovery between relapses. Study participants had to have an ExpandedDisability Status Scale

	(EDSS) score (Kurtzke 1983) of 0 to 6.0. Intervention: We included trials in which participants received recombinant IFN-beta 1a (Rebif, Avonex) or IFN-beta 1b (Betaferon, Betaseron, Extavia) at any dose and by any route of administration in any setting. Komparator: GA at any dose, route of administration and setting. For trials comparing multiple groups of participants, only the following designs were considered. 1. IFN-beta 1a versus IFN-beta 1b versus GA. 2. GA (dose 1) versus GA (dose 2) versus IFNs-beta. 3. GA versus IFNs-beta (dose 1) versus IFNs-beta (dose 2). Treatment duration had of at least three months. Endpunkte: <u>Primäre Endpunkte:</u> Number of participants who experienced at least one relapse at 12 – 24 months and at the end of follow-up; Number of participants whose condition worsened during the study; number of participants who withdrew from or dropped out of the study because of adverse events (Aes), SAEs <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Frequency of relapse (number of relapses/patient-year: Annual relapse rate (ARR) was defined as the total number of relapses across all participants divided by total time on the study across all participants); time to first relapse after the start of the study; percentage of participants free of disease activity: no relapses, no change in EDSS and no MRI changes (T1-T2); number of participants treated with steroids for relapse of MS; mean changes in quality of life (QOL) and MRI outcomes Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): We searched the Trials Specialised Register of the Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the Central Nervous System Group (29 October 2013) and the reference lists of retrieved articles. We contacted trialists and pharmaceutical companies. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Five trials contributed to this review. A total of 2858 participants were randomly assigned to IFNs (1679) and GA (1179). The IFNs analysed in comparison with GA were IFN-beta 1b 250 mcg (two trials, 933 participants), IFN-beta 1a 44 mcg (two trials, 441 participants) and IFN-beta 1a 30 mcg (two trials, 305 participants). Enrolled participants were affected by active RRMS. Qualitätsbewertung der Studien: The quality of evidence was moderate overall, although in terms of the safety profile, the quality
--	--

	of evidence was low. The risk for incomplete outcome data was found to be high, as some studies present incomplete reporting of adverse events and numbers of participants who dropped out.
	3. Ergebnisdarstellung - Both therapies showed similar clinical efficacy at 24 months, given the primary outcome variables (number of participants with relapse. However at 36 months, evidence from a single study suggests that relapse rates were higher in the group given IFNs than in the GA group (RR 1.40, 95% CI 1.13 to 1.7, P= 0.002). - Secondary magnetic resonance imaging (MRI) outcomes analysis showed that effects on new or enlarging T2- or gadolinium (Gd) - enhancing lesions at 24 months were similar. However, the reduction in T2- and T1-weighted lesion volume was significantly greater in the groups given IFNs than in the GA groups (MD -0.58, 95% CI -0.99 to -0.18, P = 0.004, and MD -0.20, 95% CI -0.33 to -0.07, P = 0.003, respectively). - The number of participants who dropped out of the study because of adverse events was similar in the two groups
	4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>The effects of IFNs-beta and GA in the treatment of patients with RRMS, including clinical (e.g. patients with relapse, risk to progression) and MRI (Gd-enhancing lesions) activity measures, seem to be similar or to show only small differences. When MRI lesion load accrual is considered, the effect of the two treatments differs, in that IFNs-beta were found to limit the increase in lesion burden as compared with GA. Evidence was insufficient for a comparison of the effects of the two treatments on patient-reported outcomes, such as quality of life measures.</i>
	5. Hinweise durch Autoren: - High risk of attrition bias - Analysis of the safety profile was restricted to the number of participants who withdrew from or dropped out of the study; drug-related adverse effects (tolerability) were not considered.
Filippini G et al., 2013 [5]. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis.	1. Fragestellung 1. to estimate the relative effectiveness and acceptability of immunomodulators and immunosuppressants for MS; 2. to provide a ranking of the treatments according to their effectiveness and acceptability to inform clinical practice.
	2. Methodik Population: Participants 18 years age or older with a diagnosis of MS were included. Only RCTs adopting the Poser (Poser 1983) or

	Mc- Donald diagnostic criteria (McDonald 2001; Polman 2005) were selected. We included all phenotypes: relapsing-remitting MS (RRMS); secondary progressive MS (SPMS); progressive-relapsing MS (PRMS); and primary progressive MS (PPMS), regardless of age, sex, degree of disability, and duration of the disease. Intervention: Interferon β-1b (IFNβ-1b), IFNβ-1a (Rebif, Avonex), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, methotrexate, cyclophosphamide, azathioprine, immunoglobulins, and long-term corticosteroids Komparator: Placebo or another active agent Endpunkte: • Primäre Endpunkte: Clinical relapses; Disability progression; treatment discontinuation • Sekundäre Endpunkte: Adverse events (AE) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): We searched the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane MS Group Trials Register, and the Food and Drug Administration (FDA) reports. The most recent search was run in February 2012. <u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> Forty-four trials were included in this review, in which 17,401 participants had been randomised. Twenty-three trials included relapsing remitting MS (RRMS) (9096 participants, 52%), 18 trials included progressive MS (7726, 44%), and three trials included both RRMS and progressiveMS (579, 3%). The majority of the included trials were short-term studies, with the median duration being 24 months. The results originated mostly from 33 trials on IFNβ, glatiramer acetate, and natalizumab that overall contributed outcome data for 9881 participants (66%). <u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> Five (11%) out of 44 trials were judged to be at low risk of bias, when allocation concealment, blinding of outcome assessors and complete outcome data were met. In more than 50% of studies allocation concealment was judged to be 'unclear' due to the lack of details provided in the articles. Only two RCTs were judged at a 'high' risk of bias for allocation concealment. Blinding of outcome assessment was reported in the majority of the included studies; however side effects of each treatment make it likely that treated participants had become aware of the treatment they were receiving during the course of the trial, and most of these trials should be regarded as single-blind.
--	---

	All studies defined progression as a sustained (three month or six month) increase in EDSS (Kurtzke 1983) score by at least one point recorded outside of exacerbations throughout the follow-up. This is a validated measure of unremitting disability in MS, provided it is confirmed after a sufficient period of time (at least six months is necessary and one year would be better) (Ebers 2008). Although we had to accept the definition given in the original papers, we considered the three month criterion to be at high risk of bias because this definition meant that participants who recovered slowly from exacerbations were regarded as having unremitting disability progression. Six trials were stopped early, two for benefit, three for futility, and one for lack of funding. Although protocols of the included studies were not available, the majority of them reported the number of participants who had relapses or disability progression, which were the primary efficacy outcomes in this review. However, in most trials these outcomes were reported at only two years' follow-up that is a too short period to establish valid treatment efficacy in MS. Only 20 RCTs reported that AEs were actively monitored, and only one study provided sufficient information on how a SAE was defined. More than 50% of studies did not report SAEs. Moreover, due to the short duration of follow-up in the majority of the trials, rare and long-term adverse events were not available. Therefore caution is needed in interpreting the apparent safety reported for most of the agents ("treatments appeared not statistically significantly different from placebo in terms of the number of participants with SAEs"). Given the low quality of monitoring adverse events and overall poor reporting in the included studies, it is difficult to understand whether an event actually did not happen or it happened but was not detected or was selectively not reported.
	3. Ergebnisdarstellung <u>Hinweis: Ergebnisdarstellung fokussiert auf die relevante RRMS Population!</u> <u>Recurrence of relapses over 12 months:</u> • Natalizumab reduced the odds (OR 0.38, 95% CI 0.28 to 0.51), a 62% reduction in the number of participants who had relapses compared with placebo. • Mitoxantrone probably reduced the odds (OR 0.14, 95% CI 0.04 to 0.48), an 86% reduction in the number of participants who had relapses compared with placebo, but the quality of evidence for this treatment was moderate. • Azathioprine reduced slightly the odds (OR 0.63, 95% CI 0.44 to 0.89) when data across all trials that studied this agent were pooled, but meaningful odds estimates, specific for RRMS and

	progressive MS, were uncertain since there was only one small study for each of the two phenotypes (Ellison 1989; Goodkin 1991). The two studies (British and Dutch 1988; Milanese 1993) that included grouped data for participants with RRMS or progressive MS were excluded from the analysis. • IFNβ-1b (Betaseron), IFNβ-1a (Avonex), IFNβ-1a (Rebif) and long-term corticosteroids might have slightly reduced the odds (OR 0.60, 95% CI 0.10 to 3.49; OR 0.72, 95% CI 0.45 to 1.14; OR 0.66, 95% CI 0.25 to 1.78; OR 0.46, 95% CI 0.12 to 1.84) of the participants with RRMS, but the quality of evidence for all these treatments was low. • There was uncertainty regarding the effect of glatiramer acetate and intravenous immunoglobulins for RRMS since the quality of the evidence for these two treatments was very low. <u>Recurrence of relapses over 24 months:</u> • Both natalizumab and IFNβ-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. • IFNβ-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). • Of the other five treatments (IFNβ-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. <u>Relapses over 36 months</u> • Natalizumab and IFNβ-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. <u>Disability progression over 36 months:</u> This outcome was not reported in trials for RRMS. Network meta-analysis (combination of direct and indirect comparisons) <u>Relapses over 12, 24, and 36 months</u> Participants with RRMS: a) Relapses over 12 months were provided in 16 trials (4817 participants, 32% of those included in this review) and nine treatments, IFNβ-1b (Betaseron), IFNβ-1a (Avonex), IFNβ-1a (Rebif), glatiramer acetate, natalizumab, azathioprine, mitoxantrone, intravenous immunoglobulins, and long-term corticosteroids versus placebo. In the network meta-analysis there was no statistically significant effect of these treatments compared to the control groups. b) Relapses at 24 months were provided in 16 trials (7269, 48% of those included in this review) and nine treatments, IFNβ-1b (Betaseron), IFNβ-1a (Avonex), IFNβ-1a (Rebif), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, azathioprine, intravenous immunoglobulins, long-term corticosteroids, and placebo. 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%), IFNβ-1a (Rebif) (median OR 0.46, 95% CrI 0.25 to 0.71; SUCRA = 53%), IFNβ-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%). The heterogeneity standard deviation was 0.17 (95% CrI 0.01 to 0.73). c) Progression at 24 months was provided in 15 two-arm studies (7444 participants, 50% of those included in this review) and eight treatments, IFNβ-1b (Betaseron), IFNβ-1a (Avonex), IFNβ-1a (Rebif), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, azathioprine, intravenous immunoglobulins, and placebo. 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%). The heterogeneity standard deviation was 0.29
--	---

	(95% CrI 0.03 to 0.80). <u>Acceptability of the interventions</u> The network meta-analysis showed that there was no difference among treatments in the number of participants who dropped out (withdrawals or lost to follow-up) due to adverse events throughout the studies, up to 24 months. The heterogeneity standard deviation was 0.16 (95% CrI 0.01 to 0.46). No sensitivity to prior for heterogeneity was observed. <u>Adverse Events:</u> • Participants with at least one AE: No Data • Serious adverse events (SAEs): no statistically significant effect of the treatments compared to the placebo groups. The number of deaths (related or unrelated to the agent) or number of participants who committed or attempted suicide were not significantly more frequent in the active treatment arms compared to placebo. • Withdrawals due to AEs: statistically significant effect of the treatments as a group compared to placebo (OR 2.41, 95%CI 1.92 to 3.03; P = 0.001) Agents associated with significantly increased odds of participants who were withdrawn due to AEs compared with placebo were interferons (OR 3.08, 95% CI 2.23 to 4.26; P < 0.001), glatiramer acetate (OR 3.48, 95% CI 1.55 to 7.84; P = 0.003), natalizumab (OR 1.36, 95% CI 0.99 to 1.85; P = 0.06), azathioprine (OR 6.35, 95%CI 2.50 to 16.11; P < 0.001), and intravenous immunoglobulins (OR 1.99, 95% CI 1.07 to 3.71; P = 0.03). No difference in withdrawals due to AEs was found for mitoxantrone, however only one study was included, which was likely to lead to type-II error. There were no significant differences in withdrawals in direct comparison trials of the interferons compared to each other or to glatiramer acetate. • Serious infections / Leukaemia, lymphoma, or any other type of cancer: No stat. significant differences. 4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>Our review should provide some guidance to clinicians and patients. On the basis of high quality evidence, natalizumab and IFNβ-1a (Rebif) are superior to all other treatments for preventing clinical relapses in RRMS in the short-term (24months) compared to placebo. Moderate quality evidence supports a protective effect of natalizumab and IFNβ-1a (Rebif) against disability progression in RRMS in the short-term compared to placebo. These treatments are associated with long-term serious adverse events and their benefit-risk balance might be unfavourable. IFNβ-1b (Betaseron) and mitoxantrone probably decreased the odds of the participants with RRMS having</i>
--	---

	relapses, compared with placebo (moderate quality of evidence). The benefit-risk balance with azathioprine is uncertain; however this agent might be effective in decreasing the odds of the participants with RRMS having relapses and disability progression over 24 to 36 months, compared with placebo. The lack of convincing efficacy data shows that IFNβ-1a (Avonex), intravenous immunoglobulins, cyclophosphamide and long-term steroids have a favourable benefit-risk balance in RRMS. [...] It is important to consider that the clinical effects of all these treatments beyond two years are uncertain, a relevant point for a disease of 30 to 40 years duration. Direct head-to-head comparison(s) between natalizumab and IFNβ-1a (Rebif) or between azathioprine and IFNβ-1a (Rebif) should be top priority on the research agenda and follow-up of the trial cohorts should be mandatory.
--	---

Systematische Reviews

Del Santo Fet al., 2012 [3]. Treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis	1. Fragestellung Oral drugs for relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS) have been recently investigated and, one of these, fingolimod, is already available in several countries. In this framework, an analysis of the data in terms of the comparative effectiveness for all treatments thus far approved for RRMS can be useful to reappraise their place in therapy.
	2. Methodik Population: RRMS patients Intervention/Komparator: each of the following treatments: interferon beta, glatiramer, natalizumab and fingolimod <u>Hinweis:</u> <i>In line with our study design, all treatments based on interferon beta were pooled together irrespective of whether the preparation was beta-1a or beta-1b and the route of administration was subcutaneous or intramuscular. This methodological choice was based on the aim of our study, which was to produce a synthesised body of evidence rather than analytical evidence.</i> Endpunkt: Relapse-free rates at 12 months of follow-up Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): After a MEDLINE search, we selected all randomised trials studying the effectiveness of drugs for RRMS and included in our analysis those randomised trials in which interferon, glatiramer, natalizumab or fingolimod were studied. The end-point was the relapse-free rate at 12 months, which was compared between the various treatments. Direct comparisons, based on actual randomised trials, were handled by

calculating the trial-specific hazard ratio (HR) or the meta-analytic value of HR (when at least 2 trials were available). Indirect comparisons for which data from actual trials were missing were instead managed through a network meta-analysis.

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Ten randomised trials met the criteria set for our analysis

First author	Design ^b	End-point	Relapse-free rate		Hazard ratio (95% CI)
			Treatment group [n, (%)]	Control group [n, (%)]	
Jacobs et al. (1996)	Interferon β -1a (i.m.) vs. placebo	No relapse at 1 year	70/158 (44%)	51/143 (36%)	1.24 (0.94–1.65) ^c
PRISMS Study Group (1998)	Interferon β -1a (s.c.) vs. placebo	No relapse at 1 year	83/184 (45%)	41/187 (22%)	2.06 (1.50–2.82) ^c
The IFNB Multiple Sclerosis Study Group (1993)	Interferon β -1b vs. placebo	No relapse at 1 year	87/207 (42%)	61/209 (29%)	1.44 (1.10–1.88) ^c
Bornstein et al. (1987)	Glatiramer vs. placebo	No relapse at 1 year	18/25 (72%)	6/23 (26%)	2.76 (1.33–5.73) ^d
Comi et al. (2001)	Glatiramer vs. placebo	No relapse at 1 year	66/119 (55%)	59/120 (49%)	1.13 (0.88–1.44) ^d
Cadavid et al. (2009)	Interferon β -1b vs. glatiramer	No relapse at 1 year	26/36 (72%)	28/39 (72%)	1.01 (0.76–1.33) ^c
Mikol et al. (2000)	Interferon β -1a (s.c.) vs. glatiramer	No relapse at 1 year	289/386 (75%)	272/378 (72%)	1.04 (0.96–1.13) ^c
Polman et al. (2006)	Natalizumab vs. placebo	No relapse at 1 year	483/627 (77%)	176/315 (56%)	1.38 (1.24–1.53)
Cohen et al. (2010)	Fingolimod vs. interferon β -1a (i.m.)	No relapse at 1 year	354/429 (82%)	302/431 (70%)	1.18 (1.09–1.27)
Kappos et al. (2010)	Fingolimod vs. placebo	No relapse at 1 year	344/425 (81%)	263/418 (63%)	1.29 (1.18–1.40)

s.c., Subcutaneous route; i.m., intramuscular route; CI confidence interval

^a The complete bibliographic details of the ten studies included in our analysis are presented in Appendix 1

^b The effectiveness data refer to the following dosing schemes: interferon beta-1a s.c., 44 μ g 3 times per week; interferon beta-1a i.m., 30 μ g/weekly; interferon beta-1b s.c., 250 μ g every other day; glatiramer, 20 mg/daily s.c.; natalizumab, 300 mg every 4 weeks i.v.; fingolimod, 0.5 mg/day orally

^c Meta-analysis of these two studies gave a hazard ration (HR) of 1.53 (95% CI 1.30–1.81); method = fixed effect model according to the REVMAN software

^e Meta-analysis of these two studies gave HR=1.04 (95% CI 0.96–1.13); method = fixed effect model according to the REVMAN software

^d Meta-analyses of these two studies gave a HR=1.28 (95% CI 1.02–1.62) as reported by La Mantia et al. (2010); see Appendix 1

Qualitätsbewertung der Studien: k.A

3. Ergebnisdarstellung

- Direkter Vergleich (nur Placebovergleiche!): All active treatments were found to be significantly more effective than placebo in terms of freedom from relapse at 12 months (4 direct comparisons). The values of HR as follows: 1.53 (95% CI 1.30–1.81) for interferon, 1.28 (95% CI 1.02–1.62) for glatiramer, 1.38 (95%CI 1.24–1.53) for natalizumab and 1.29 (95% CI

	1.18–1.40) for fingolimod. • <u>Indirekte Vergleiche:</u> In terms of indirect comparisons, the HR value for natalizumab versus interferon beta was 0.90 (95% CI 0.74–1.01), which was not a statistically significant difference. The HR values for the other indirect comparisons were 0.93 (95% CI 0.82–1.07) for fingolimod versus natalizumab, 1.23 (95% CI 1.10–1.34) for fingolimod versus glatiramer, and 1.08 (95% CI 0.84–1.40) for natalizumab versus glatiramer. No significant difference was found, with the exception of the superiority of fingolimod versus glatiramer. 4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>On the basis of the effectiveness data presently available, fingolimod seems to offer the advantage of oral administration together with the most favorable profile in terms of relapse-free rate at the 1-year follow-up assessment.</i> 5. <u>Hinweise durch FB Med:</u> • Keine Angaben ob es sich um naive oder bereits vorbehandelte Patienten handelt.
Hutchinson M et al., 2014 [13]. 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.	1. Fragestellung Currently, direct comparative evidence or head-to-head data between BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying treatments (DMTs) is limited. This study is a systematic review and data synthesis of published randomized clinical trials comparing the efficacy and safety of existing DMTs to BG-12 for relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS) 2. Methodik Population: Adults with RRMS <i>Hinweis:</i> Across all included RCTs, the patient population comprised adult patients with RRMS who had experienced at least one relapse within the preceding year or two relapses in the preceding 2 years, and had a mean EDSS score at baseline ranging from 1.9 to 3. Intervention: Dimethyl fumarate Komparator: DMTs (interferon [IFN] beta-1a, IFN beta-1b, glatiramer acetate [GA], fingolimod, natalizumab, and teriflunomide). Mixed treatment comparisons were conducted to derive the relative effect size for the included treatments Endpunkte: Annualized relapse rate (ARR), disability progression, and safety outcomes Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): A systematic review was conducted by searching MEDLINE, EMBASE, and the

Cochrane Library for Englishlanguage publications from 1 January 1960 to 15 November 2012. Clinicaltrials.gov, metaRegister of Controlled Trials, and conference proceedings from relevant annual symposia were also hand searched.

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27
RCTs were identified as appropriate to the review question and contributed to the quantitative analysis

Qualitätsbewertung der Studien:

Table S2. Quality assessment results for included RCTs.

Study name	Randomization	Baseline characteristics	Blinding	Withdrawal/discontinuation	Outcome selection, reporting, and other sources of bias	Statistical analysis
AFFIRM trial ²⁶	LR	LR	LR	LR	LR	LR
BECOME trial ³⁴	NR	LR	LR	LR	LR	LR
BEYOND trial ¹⁷	LR	LR	LR	LR	LR	LR
Bornstein <i>et al.</i> , 1987 ²²	NR	LR	LR	NR	NR	LR
BRAVO trial ⁴⁰	NR	NR	LR	NR	NR	NR
Calabrese <i>et al.</i> , 2011 ²⁰	LR	NR	NR	LR	NR	HR
CONFIRM trial ⁴⁶	LR	LR	LR	LR	LR	LR
Copolymer 1 Multiple Sclerosis trial ⁴⁰	NR	LR	LR	LR	NR	LR
DEFINE trial ¹⁶	LR	LR	LR	LR	LR	LR
Etemadifar <i>et al.</i> , 2006 ²¹	NR	LR	LR	LR	NR	LR
European and Canadian glatiramer trial ⁴¹	LR	LR	LR	LR	NR	LR
EVIDENCE trial ³⁸	LR	LR	LR	LR	NR	LR
FREEDOMS II trial ²⁵	NR	LR	NR	NR	LR	NR
FREEDOMS trial ²⁷	LR	LR	LR	LR	LR	LR
IFNB MS trial ¹⁹	NR	LR	LR	LR	NR	LR
IMPROVE trial ³¹	NR	LR	NR	NR	LR	LR
INCOMIN trial ⁴³	LR	LR	NR	LR	NR	LR
Kappos <i>et al.</i> , 2010 ⁴²³	LR	LR	LR	LR	LR	LR
Knobler <i>et al.</i> , 1993 ¹⁶	NR	LR	NR	LR	NR	LR
MSCRG trial ⁴²	LR	LR	LR	NR	NR	LR
O'Connor <i>et al.</i> , 2006 ⁴⁵	NR	LR	LR	LR	NR	LR
PRISMS trial ³⁷	LR	LR	LR	LR	NR	LR
REGARD trial ³⁹	LR	LR	LR	LR	LR	LR
Saida <i>et al.</i> , 2012 ⁴⁴	LR	LR	LR	LR	LR	LR
TEMSO trial ²⁸	NR	LR	LR	LR	LR	LR
TRANSFORMS trial ²⁸	LR	LR	LR	LR	LR	LR
Wroe, 2005 ¹⁸	NR	LR	NR	LR	NR	LR

*Bias assessment was performed on the basis of overall study design (double-blind); however, active comparator was open label and later masked in three of the trials (BRAVO trial; Kappos 2010; CONFIRM trial).

HR: high risk; LR: low risk; NR: not reported; RCT: randomized controlled trial.

Randomization: Was randomization carried out appropriately? Concealment grade: Was the concealment of treatment allocation adequate? Blinding: Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation? Baseline comparability: Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors? Follow-up: Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? Selective reporting and other sources of bias: Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported? State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry. Analysis: Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?

3. Ergebnisdarstellung

Indirekter Vergleich!

Annualized relapse rate:

- BG-12 240 mg BID significantly reduces ARR compared with pooled IFN treatments (rate ratio: 0.760 [95% CI: 0.639–0.904]), GA 20 mg once daily (QD) (rate ratio: 0.795 [95% CI: 0.668–0.947]), teriflunomide 7mg QD (rate ratio: 0.769 [95% CI: 0.610–0.970]), teriflunomide 14 mg QD (rate ratio: 0.775 [95% CI: 0.614–0.979]), and placebo (rate ratio: 0.529 [95% CI: 0.451–0.620]).
- Natalizumab 300 mg every 4 weeks (q4w) was the only therapy with a statistically significantly greater benefit in reducing ARR (54.1%) than BG-12 240 mg BID (rate ratio: 1.541 [95% CI: 1.234–1.924]).

Disability progression:

- BG-12 240 mg BID significantly reduced disability progression by 40.8% compared to placebo (HR: 0.592 [95% CI: 0.421–

	0.833]). • Compared to other DMTs, BG-12 240 mg BID was numerically superior in terms of disability progression but statistical significance was not reached. • As observed for ARR, natalizumab was numerically favorable when compared to BG-12 for disability progression which equated to a 7.0% improvement; however, this difference did not reach statistical significance. <u>Safety:</u> • 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. 4. <u>Fazit der Autoren:</u> <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>
Oliver BJ et al., 2011 [26]. Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of the comparative trials.	1. Fragestellung To provide the first meta-analytic study of head-to-head and comparative trials of INF-β agents in RRMS treatment. 2. Methodik Population: Adults with RRMS Intervention / Komparator: INF-β agents Endpunkte: MRI, relapse rate, EDSS scores Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche bis 2009. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 Studien eingeschlossen Qualitätsbewertung der Studien:

Trial and Year	Design, population and duration	Treatment groups	Endpoints	Limitations	USPSTF Grade
Minagar (2008)	Prospective and retrospective observational study (N=136), 30 months (12-24 months retrospective).	LD1a (n=67) HD1a (n=69)	EDSS MRI Relapses	Small sample Short duration Observational Not randomized Not blinded Numerous MRI measures	II-2
Etamadifar (2006)	Randomized, prospective, single blind, 5 MS Centers in Argentina, 24 months (N=90).	HD1a (N=30) HD1b (N=30) LD1a (N=30)	EDSS Relapses	Small sample Short duration No double blind No MRI data	I
Panitch (2006)	Randomized, single blind, multicenter, parallel-group, 56 MS Centers in US, Canada, and Europe, 48 weeks (N=677).	HD1a (N=339) LD1a (N=338)	EDSS Relapses MRI Side-effects	Short duration Not double blinded Combination MRI (T1/T2)	I
Haas (2004)	Retrospective cohort, 1 hospital in Germany, 24 months (N=308).	HHD1a (N=48) HD1b (N=77) LD1a (N=79) GA (N=46)	EDSS Relapses	Not randomized Not blinded Short duration Disproportionate group assignment Disproportionate attrition Poor adherence (<80%) Imprecise EDSS No HD1a group.	II-2
Carra (2003)	Retrospective observational cohort, 5 MS Centers in Argentina, 16 months (N=134).	HD1a (N=20) HD1b (N=20) LD1a (N=26) GA (N=38)	EDSS Relapses	Small sample Short duration Not randomized Not blinded No MRI data Stringent relapse definition	II-2
Durelli (2002)	Prospective, randomized, multicenter, 15 MS Centers in Italy, 2 years (N=188).	HD1b (N=96) LD1a (N=92)	EDSS Relapses MRI Side-effects	Short duration Not double blinded Disproportionate attrition	I
Milanese (2002)	Retrospective cohort, 20 MS Centers in Italy, 5 years (N=294).	HHD1a (N=45) HD1a (N=18) HD1b (N=67) LD1a (N=115)	EDSS Relapses	Not randomized Not blinded Disproportionate group assignment High attrition (>20%)	II-2

LD1a = INF-β-1a 30 µg IM qWk (Avonex®, Biogen/Idec) HHD1a = INF-β-1a 22 µg SC TIW (Half-strength HD1a) HD1a = INF-β-1a 44 µg SC TIW (Rebif®, Serono/Pfizer) GA = Glatiramer Acetate (Copaxone®, TEVA Neuroscience) HD1b = INF-β-1b 250 µg SC QOD (Betaseron®, Bayer) *Non-interferon treatment

3. Ergebnisdarstellung

Relapse-free status:

- HD1a demonstrated a 12% RRR of relapses (RR= 0.88; 95%KI: 0.79-0.98) and a 7% ARR (RD= -0.007; 95%KI: -0.13;-0.01) comparative to LD1a.
- HD1b demonstrated a 15% RRR (RR= 0.75; 95%KI: 0.60-0.93) and a 12% ARR comparative to LD1a (RD= -0.12; 95%KI: -0.21;-0.03).
- Limited comparisons between HD1a and HD1b were conducted. No difference in RR or ARR was observed.

EDSS stability:

- Four studies reported data in a format amenable to RR and RD analyses.
- No significant RR or RD findings for LD1a versus HD1a or LD1a versus HD1b.
- A comparative analysis of HD1b and HD1a was not possible.

MRI stability:

- Two of the included studies provided data in a format amenable to RR and RD analyses. Both studies found statistically

	significant differences in MRI stability ($p < 0.005$) favoring high versus low dose treatment. 4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>High dose IFN-β treatment demonstrated superior relapse control and MRI stability compared to low dose treatment in a systematic review of comparative studies. These results contradict those of earlier systematic reviews and support the conclusions of more recent systematic reviews of the placebo controlled trials.</i>
Nikfar S et al., 2010 [25]. A Meta-Analysis of the Efficacy and Tolerability of Interferon-β in Multiple Sclerosis, Overall and by Drug and Disease Type.	1. Fragestellung Systematic review and meta-analysis of published placebo-controlled clinical trials of IFN-β was conducted to determine the efficacy and tolerability of IFN-β in the maintenance of remission of MS and to examine variations in effectiveness according to type of IFN-β and subtype of MS. 2. Methodik Population: MS patients and subtypes of MS (incl. RRMS) Intervention: IFN-β Komparator: Placebo Endpunkt: Number of patients with at least one relapse; mean change in Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores; number of discontinuations due to adverse events, number of deaths, number of patients with completed suicides or suicide attempts; specific adverse events of interest (flu-like symptoms, injection-site reactions, injection-site inflammation, myalgia, depression, leukopenia, lymphopenia, and increased alanine aminotransferase) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): PubMed, Scopus, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (1966–May 2010) were searched for English-language reports of placebo controlled trials on the efficacy and/or tolerability of IFN-β in MS Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 randomized, placebo-controlled clinical trials of IFN-β met the criteria for inclusion in the metaanalysis. These studies included a total of 3980 patients with MS (2639 with secondary progressive MS, 50 with primary progressive MS, 359 with relapsing MS, and <u>932 with relapsing-remitting MS</u>) Qualitätsbewertung der Studien:

Table 1. Jadad scores for the randomized controlled trials included in the meta-analysis.*

Authors	Factors			Total Score
	Randomization	Blinding	Withdrawals and Dropouts	
Panitch et al ¹¹	2	2	1	5
PRISMS Study Group ¹²	2	2	1	5
IFNB Multiple Sclerosis Study Group ¹³	1	2	1	4
Andersen et al ¹⁴	2	2	1	5
European Study Group ¹⁵	2	2	1	5
Patti et al ¹⁸	1	2	1	4
SPECTRIMS Study Group ¹⁹	2	2	1	5
Leary et al ²⁰	2	2	1	5
Jacobs et al ²¹	2	2	1	5

PRISMS = Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis; IFN = interferon; SPECTRIMS = Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in Multiple Sclerosis.

*The scale ranges from 0 to 5 points, with a score ≤ 2 indicating low quality and a score ≥ 3 indicating high quality.¹⁷

3. Ergebnisdarstellung

Hinweis: Ergebnisdarstellung fokussiert auf RRMS Patienten!

Number of Patients With at Least One Relapse:

- All Types of IFN- β : The summary RR for at least one relapse in 2 trials was 0.77 (95% CI, 0.57–1.05) (Figure 7). The Cochrane Q test indicated that the studies were heterogeneous ($P = 0.004$). The regression of the normalized effect versus precision for all included studies could not be calculated because there were too few strata.

Mean Change in EDSS:

- Because only 2 of the studies reported mean (SD) values and the number of patients in each group, there were inadequate data to conduct an effect-size meta-analysis of the mean change in EDSS.

Discontinuations Due to Adverse Events → Allgemeine Analyse zu MS Patienten, keine Angaben zu RRMS Patienten!

The summary RR for discontinuation of IFN- β compared with placebo due to adverse events in 9 trials was 2.76 (95% CI, 1.97 to 3.89; $P < 0.001$)

Deaths: The summary RR for death in 3 trials was 1.53 (95% CI, 0.45–5.15)

Completed Suicides or Suicide Attempts:

The summary RR for completed suicides or suicide attempts in 5 trials was 0.86 (95% CI, 0.41 to 1.79).

Adverse Events of Interest:

	The summary RR for flulike symptoms in 6 trials was 1.41 (95% CI, 1.28–1.55; P < 0.001). The summary RR for injection-site reactions in 5 trials was 3.26 (95% CI, 2.08–5.11; P < 0.001). The summary RR for injection-site inflammation in 4 trials was 8.53 (95% CI, 6.47–11.25; P < 0.001). The summary RR for myalgia in 5 trials was 1.76 (95% CI, 1.49–2.08; P < 0.001). The summary RR for depression in 3 trials was 0.99 (95% CI, 0.6–1.63). The summary RR for leukopenia in 3 trials was 2.7 (95% CI, 1.99–3.66; P < 0.001). The summary RR for lymphopenia in 4 trials was 1.24 (95% CI, 1.06–1.46; P = 0.009). The summary RR for increased alanine aminotransferase in 3 trials was 2.86 (95% CI, 1.59–5.13; P < 0.001). 4. <u>Fazit der Autoren</u>: <i>In this meta-analysis of 9 randomized clinical trials, IFN-β was associated with prevention of relapse compared with placebo across all subtypes of MS. However, the effectiveness of IFN-β appeared to vary depending on the type of IFN-β used and the subtype of MS treated.</i>
Kawalec et al., 2014 [22]. The Effectiveness of Dimethyl Fumarate Monotherapy in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.	1. Fragestellung The aim of this systematic review with meta-analysis was to assess the efficacy and safety of BG-12 (Dimethyl fumarate) in the treatment of RRMS. 2. Methodik Population: Adult patients (≥18 age) with RRMS as defined according to the McDonald criteria Intervention: BG-12 monotherapy (240 mg twice daily or 240 mg three times daily) Komparator: Placebo or active comparator (glatiramer acetate) Endpunkt: <u>Wirksamkeit:</u> Efficacy evaluations were based on the annualized relapse rate (ARR) at 2 years, the proportion of patients who relapsed or had confirmed progression of disability by 2 years. We also assessed the change in the mean number of gadolinium-enhancing lesions on MRI at 2 years. <u>Sicherheit:</u> The safety profile was evaluated on the basis of the proportion of patients who experienced any adverse events (AEs), any serious adverse events (SAEs) or discontinued the treatment due to adverse events or died from any cause. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Primary studies were identified by searching the electronic databases, such as PubMed, EMBASE and Cochrane Central Register of Controlled Trials.

PubMed, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, CRD databases and Trip database were also searched for review articles. The search was conducted up till 3rd November, 2013.

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 RCTs described in 12 reference papers were included in qualitative synthesis (2907 patients), but only 2 RCTs (described in 10 full text articles) fulfilled the inclusion criteria for meta-analysis (2651 patients)

Qualitätsbewertung der Studien: The included studies scored ≥ 3 points on the Jadad scale indicating good methodological quality (two studies scored 4 points, one study scored 3 points).

Ergebnisdarstellung

Annualized Relapse Rate at 2 Years

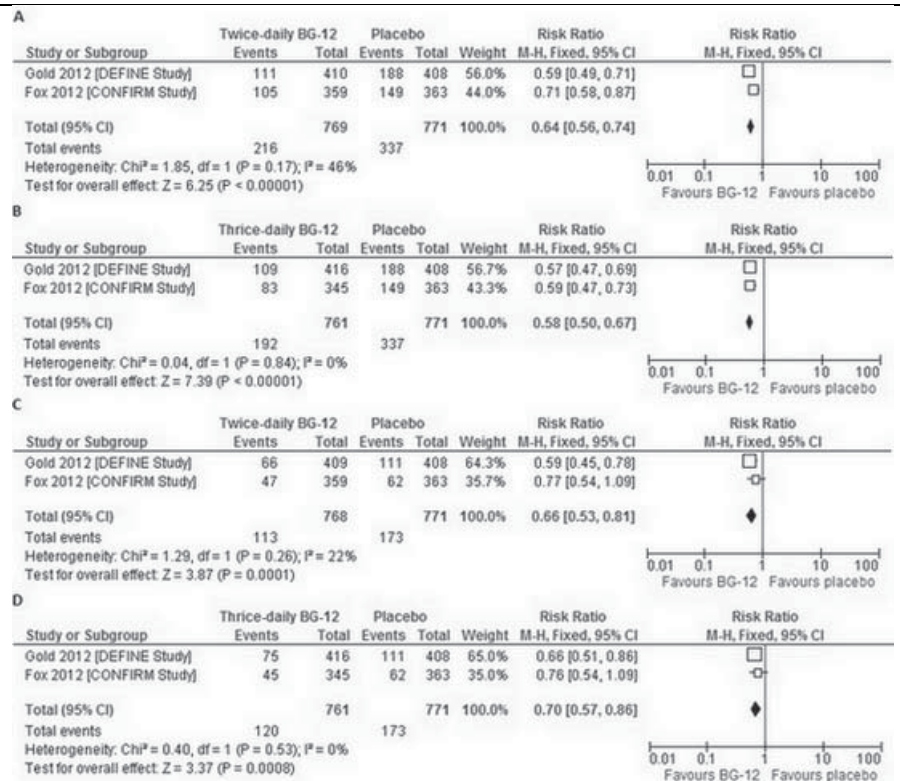
Comparison of the annualized relapse rate at 2 years (96 weeks of treatment)

Study, Year	Annualized Relapse Rate [95% CI]		Relative Rate Reduction or Rate Ratio [95% CI], p value
	BG-12 Twice Daily	Placebo	BG-12 vs. Placebo
Gold R., 2012 [15] (DEFINE Study)	ARR=0.17 [0.14-0.21]	ARR=0.36 [0.30-0.44]	RRR=53%; RR=0.47 [0.37-0.61], p<0.001
Fox R.J., 2012 [20] (CONFIRM Study)	ARR=0.22 [0.18-0.28]	ARR=0.40 [0.33-0.49]	RRR = 44.0% [26.0-57.7], p<0.001
Study, year	BG-12 twice daily	Glatiramer acetate	BG-12 vs. glatiramer acetate
Fox R.J., 2012 [20] (CONFIRM Study)	ARR=0.22 [0.18-0.28]	ARR=0.29 [0.23-0.35]	RR=0.78 [0.59-1.05]; p>0.05
Study, year	BG-12 three times daily	Placebo	BG-12 vs. placebo
Gold R., 2012 [15] (DEFINE Study)	ARR=0.19 [0.15-0.23]	ARR=0.36 [0.30-0.44]	RRR=48%; RR=0.52 [0.40-0.67], p<0.001,
Fox R.J., 2012 [20] (CONFIRM Study)	ARR=0.20 [0.16-0.25]	ARR=0.40 [0.33-0.49]	RRR=50.5% [33.8-63.1], p<0.001
Study, year	BG-12 three times daily	Glatiramer acetate	BG-12 vs. glatiramer acetate
Fox R.J., 2012 [20] (CONFIRM Study)	ARR=0.20 [0.16-0.25]	ARR=0.29 [0.23-0.35]	RR=0.69 [0.51-0.94]; p<0.05

ARR- annualized relapse rate; CI- confidential interval; RR - rate ratio; RRR- relative rate reduction (percentage ARR reduction vs. placebo).

The annualized relapse rate in group of patients who received BG-12 at a dose of 240 mg three times daily decreased by 32% during the first 24 weeks of treatment, nonetheless the difference between BG-12 and placebo was not significant.

Proportion of Patients with Relapse and the Rate of Disability Progression by 2 Years



Forest plot of the proportion of patients who had least one relapse (a) BG-12 240 mg twice daily vs. placebo (b) BG-12 240 mg three times daily vs. placebo) or confirmed progression of disability (c) BG-12 240 mg twice daily vs. placebo (d) BG-12 240 mg three times daily vs. placebo) over the 2-year study period. (96 weeks of treatment)

A comparison between BG-12 three times daily and glatiramer acetate in CONFIRM study revealed a statistically significant difference in the proportion of patients who had a relapse in favour of BG-12 (RR=0.75 [95% CI: 0.59–0.96], $p < 0.05$). However, the result of comparison between lower dosage of BG-12 (240 mg twice daily) and GA showed no statistically significant differences between groups (RR=0.91 [95% CI: 0.72–1.13], $p > 0.05$). (96 weeks of treatment)

There was no statistically significant difference between BG-12 at a dose of 240 mg three times daily and placebo in respect to the relative risk of relapse during 24 weeks of treatment (RR=0.77 [95% CI: 0.40–1.48], $p > 0.05$). The rate of disability progression was not evaluated in this trial.

The result of the comparison between each BG-12 regimen and glatiramer acetate did not reveal a statistically significant difference between analyzed groups in the proportion of patients who had confirmed progression of disability (for BG-12 twice daily and BG-12 three times daily RR=0.82 [95% CI: 0.57–1.17], $p > 0.05$). (96 weeks of treatment)

Gadolinium-Enhancing Lesions at 2 Years

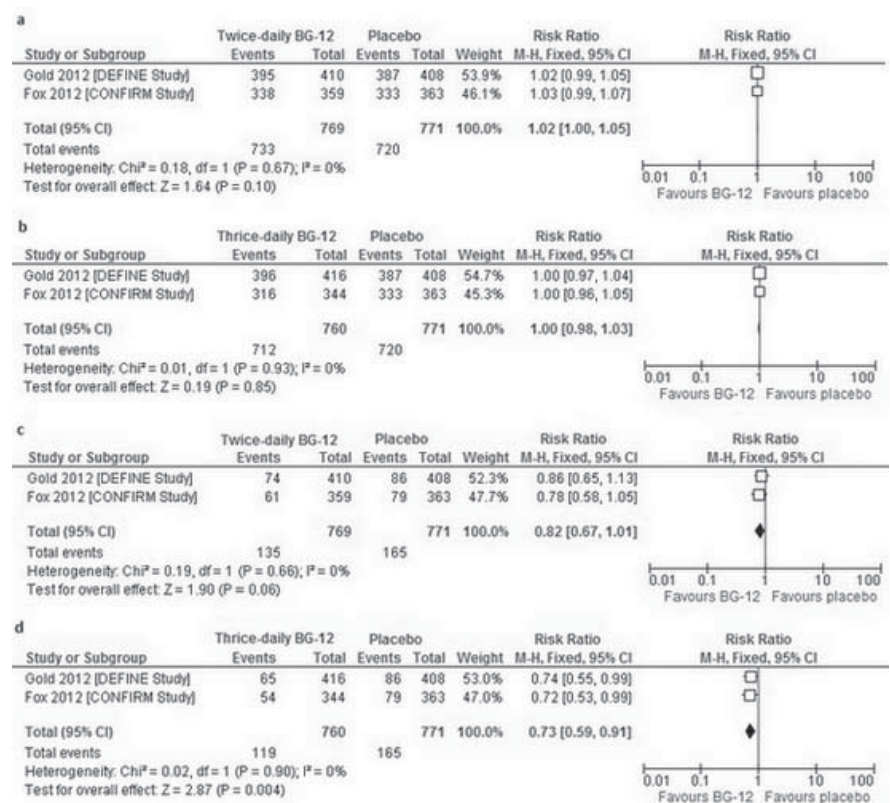
The treatment with BG-12 was also associated with the reduction in the mean number of gadolinium-enhancing lesions on MRI at 2 years in comparison with placebo. The differences between BG-

12 and the placebo were statistically significant for both dosages of the study agent (for BG-12 twice daily $WMD_{fixed} = -1.64$ [95% CI: -2.17 – -1.10], $p < 0.00001$; for BG-12 three times daily $WMD_{fixed} = -1.41$ [95% CI: -1.96 – -0.85], $p < 0.00001$). (96 weeks of treatment)

The comparison between each BG-12 regimen and glatiramer acetate in CONFIRM trial did not reveal a statistically significant difference of the reduction in the mean number of gadolinium-enhancing lesions on MRI (for BG-12 twice daily $MD = -0.20$ [95% CI: -0.59–0.19], $p > 0.05$; for BG-12 three times daily $MD = -0.30$ [95% CI: -0.64–0.04], $p > 0.05$). However, post hoc evaluation showed a significant treatment effects of BG-12 (both dosages) compared to glatiramer acetate for the number of new or enlarging T2 lesions on MRI. (96 weeks of treatment)

Treatment with BG-12 at a dose of 240 mg three times daily was associated with significant reduction in the mean number of new gadolinium-enhancing lesions, when compared to placebo at weeks 12-24 ($p < 0.0001$). (24 weeks of treatment)

Any adverse events and serious adverse events



Forest plot of the incidence of adverse events ([a] BG-12 240 mg twice daily vs. placebo [b] BG-12 240 mg three times daily vs. placebo) and serious adverse events ([c] BG-12 240 mg twice daily vs. placebo [d] BG-12 240 mg three times daily vs. placebo) over the 2-year study period. (96 weeks of treatment)

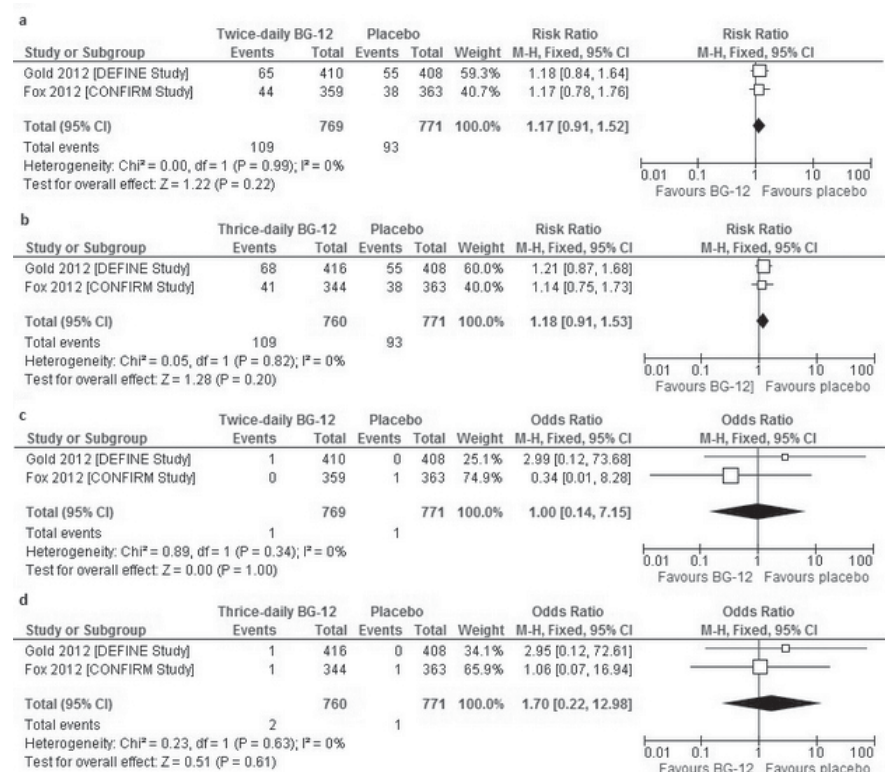
There was a significant difference in the risk of any AEs between

BG-12 given at both dosages and glatiramer acetate in favor of glatiramer acetate (for BG-12 twice daily RR=1.09 [95% CI: 1.04–1.14], $p<0.05$; for BG-12 three times daily RR=1.06 [95% CI: 1.01–1.12], $p<0.05$). (96 weeks of treatment)

Comparison between each BG-12 regimen and glatiramer acetate did not reveal a statistically significant difference between groups in the risk of any SAEs (for BG-12 twice daily RR=0.99 [95% CI 0.72–1.38], $p>0.05$; for BG-12 three times daily RR=0.92 [95% CI: 0.66–1.29], $p>0.05$). (96 weeks of treatment)

There were no statistically significant differences between BG-12 240 mg three times daily and placebo in the frequency of AEs (RR=1.16 [95% CI: 0.98–1.39], $p>0.05$) as well as in the risk of SAEs (RR=0.90 [95% CI: 0.36–2.26], $p>0.05$) during 24 weeks of treatment. (24 weeks of treatment)

Adverse Events Leading to a Discontinuation of the Study Drug and to Death from any cause



Forest plot of the incidence of adverse events leading to treatment discontinuation ([a] BG-12 240 mg twice daily vs. placebo [b] BG-12 240 mg three times daily vs. placebo) and deaths of any cause ([c] BG-12 240 mg twice daily vs. placebo [d] BG-12 240 mg three times daily vs. placebo) over the 2-year study period. (96 weeks of treatment)

The comparison between each BG-12 regimen and glatiramer acetate in CONFIRM trial did not reveal a statistically significant

	difference in the risk of AEs leading to discontinuation (for BG-12 twice daily RR=1.23 [95% CI: 0.81–1.87], p>0.05; for BG-12 three times daily RR=1.20 [95% CI: 0.78–1.83], p>0.05). <u>(96 weeks of treatment)</u> The results of the analysis revealed no statistically significant differences between each BG-12 regimen and glatiramer acetate (for BG-12 twice daily OR=0.32 [95% CI: 0.01–8.00], p>0.05; for BG-12 three times daily RR=1.02 [95% CI: 0.06–16.25], p>0.05). <u>(96 weeks of treatment)</u> 4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>Despite limited RCTs data available, both analyzed BG-12 regimens showed their efficacy on clinical disease parameters and other measures of disease activity in RRMS. The safety profile of the study agent was acceptable.</i> 5. <u>Hinweis durch FB Med:</u> Vorbehandlung der eingeschlossenen Patienten unklar
CADTH, 2014 [2]. Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.	1. Fragestellung • What is the comparative efficacy and safety between individual disease-modifying agents in RRMS? • What is the comparative efficacy and safety of combination therapy (two or more diseasemodifying agents compared with individual agents or other combinations) in RRMS? 2. Methodik Population: Patients diagnosed with RRMS (RCTs having a mixed population (i.e., persons with primary-progressive or secondary-progressive MS in addition to persons with RRMS) will be included for completeness if the RRMS population is greater than 50% of the total population) Intervention / Komparator: Disease-modifying agents Currently available (formulations and doses approved and available in Canada only will be included) • Fingolimod - oral • Interferon beta-1 a - injectable • Interferon beta-1 b- injectable • Natalizumab - injectable • Glatiramer acetate – injectable Emerging • Teriflunomide - oral • Dimethyl fumarate - oral • Alemtuzumab – injectable • Placebo Endpunkte:

	• Relapse • Disability • MRI changes • Quality of life • Deaths • Serious adverse events • Discontinuation of treatment because of adverse events • Adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): MEDLINE with In-Process records and daily updates via Ovid; Embase via Ovid; and PubMed. The initial search was completed on November 9th, 2012. Regular alerts were established to update the search until October 2013. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 30 unique studies. Twenty-seven trials provided monotherapy comparisons, and four trials provided comparisons between monotherapy and combination therapy. Qualitätsbewertung der Studien: A quality assessment of RCTs was performed independently by two reviewers using a standardized table based on major items from the SIGN-50 instrument for internal validity. Additional critical appraisal was performed based on input from clinical experts.
	3. Ergebnisdarstellung Monotherapy: Evidence was available for the following drug therapies: alemtuzumab (three RCTs), dimethyl fumarate (two RCTs), fingolimod (three RCTs), glatiramer acetate (eight RCTs), interferon beta-1a subcutaneous (nine RCTs), interferon beta-1a intramuscular (nine RCTs), interferon beta-1b (five RCTs), natalizumab (one RCT), and teriflunomide (two RCTs). NMAs were conducted only for those outcomes for which sufficient data were available to allow for a stable network, ARR, and proportion of patients with sustained disability. For the remaining outcomes, direct pairwise results only are presented. Direct evidence • Compared with placebo, all active treatments (excepting alemtuzumab and interferon beta-1a 60 mcg, for which there were no placebo-controlled trials) resulted in statistically lower ARRs; rate ratios (95% confidence intervals [CI]) ranged from 0.32 (0.27, 0.37) for natalizumab to 0.81 (0.67, 0.96) for interferon beta-1a 30 mcg. Among active comparisons, ARRs were statistically lower for interferon beta-1b 250 mcg (0.69 [0.54 to 0.87]), interferon beta-1a 44 mcg (0.76 [0.59 to 0.98]), and fingolimod (0.49 [0.38 to 0.63]) compared with interferon

	beta-1a 30 mcg. In addition, ARRs were statistically lower for alemtuzumab at both 12 mg (0.44 [0.34 to 0.55]) and 24 mg (0.22 [0.14 to 0.35]) compared with interferon beta-1a 44 mcg, and for dimethyl fumarate (0.76 [0.62 to 0.93]) compared with glatiramer acetate. - Compared with placebo, all active treatments exhibited a numerically lower risk of sustained disability progression, but results were only statistically significant for interferon beta-1a (both 44 mcg and 30 mcg), natalizumab, fingolimod, teriflunomide 14 mg, and dimethyl fumarate; relative risk (95% CI) for these agents ranged from 0.59 (0.46 to 0.75) for natalizumab to 0.74 (0.57 to 0.96) for teriflunomide 14 mg. Among active comparisons, the risk of sustained disability progression was statistically lower for alemtuzumab at both 12 mg (0.59 [0.40 to 0.86]) and 24 mg (0.42 [0.21 to 0.84]) compared with interferon beta-1a 44 mcg, and for interferon beta-1b 250 mcg (0.44 [0.2 to, 0.80]) compared with interferon beta-1a 30 mcg. - Among active comparisons, MRI findings were more favourable for alemtuzumab compared with interferon beta-1a 44 mcg; and more favourable for all three of fingolimod, interferon beta-1b 250 mcg, and interferon beta-1a 44 mcg compared with interferon beta-1a 30 mcg. Compared with glatiramer acetate, dimethyl fumarate resulted in a statistically lower mean number of T2 lesions, but the mean number of gadolinium-enhancing (GdE) lesions was not statistically different between these two treatments. - Health-related quality of life findings were reported in only two trials, and the clinical significance of reported results was uncertain. - The incidence of serious adverse events and treatment discontinuation did not differ statistically between treatments in the majority of trials, excepting a higher incidence of treatment discontinuation for interferon beta-1a 44 mcg compared with both placebo and alemtuzumab 12 mg. Adverse events of note were treatment-specific and included influenza-like symptoms for interferons, injection site reactions and hypersensitivity for glatiramer acetate, cardiovascular disorders for fingolimod, infusion reactions and skin disorders for natalizumab, flushing for dimethyl fumarate, thyroid disorders for alemtuzumab, and alopecia for teriflunomide. Indirect evidence - There was considerable agreement between direct and indirect evidence for the outcome of ARR. Based on the NMA, alemtuzumab and natalizumab had the greatest activity, reducing the ARR by approximately 70% compared with
--	---

	placebo. Fingolimod and dimethyl fumarate had similar activity to each other, reducing the ARR by approximately 50% compared with placebo. Finally, subcutaneous interferons, glatiramer acetate, and teriflunomide appear to have similar activity to each other, reducing the ARR by approximately 30% compared with placebo. Intramuscular interferon beta-1a had the lowest activity of all active agents. • Compared with placebo, all treatments exhibited a trend toward a reduced risk of sustained disability progression. Estimated effect sizes were greatest for alemtuzumab and natalizumab, followed by dimethyl fumarate and interferon beta-1b, and lowest for interferon beta-1a, glatiramer acetate, and teriflunomide. However, credible intervals were wide and there was considerable overlap of credible intervals among all agents, resulting in unclear distinction between treatments. Combination Therapy Versus Monotherapy: One RCT provided evidence for each of the following comparisons in treatment-experienced patients: natalizumab plus interferon beta-1a 30 mcg versus interferon beta-1a 30 mcg, natalizumab plus glatiramer acetate versus glatiramer acetate, and teriflunomide plus interferon beta versus interferon beta. One additional RCT in treatment-naïve patients compared interferon beta-1a 30 mcg plus glatiramer acetate to both agents alone. • Compared with interferon beta-1a 30 mcg alone, natalizumab plus interferon beta-1a 30 mcg resulted in a statistically lower ARR and a lower proportion of patients with sustained disability progression during the two-year trial. Two patients in this trial developed PML. • The two studies comparing natalizumab plus glatiramer acetate versus glatiramer acetate alone, and teriflunomide plus interferon beta versus interferon beta alone reported no improvements in measures of relapse or disability with combination therapy; however, both 24-week trials did report more favourable MRI findings with combination therapy. • The combination of glatiramer acetate plus interferon beta-1a 30 mcg was not superior to either agent alone for most outcomes over the three-year trial, with the exception of a lower ARR for patients treated with the combination compared with interferon beta-1a alone. • There were no apparent differences between combination therapy and monotherapy in the incidence of death, serious adverse events, and discontinuation of treatment because of adverse events in the reviewed trials.
--	---

	4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>Results from the systematic review and NMA suggest that all active treatments produce statistically significant reductions in the ARR compared with no treatment, and that there are clear between-treatment differences. 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. Between-treatment differences were less apparent regarding the risk of sustained disability progression. Given the wide credible intervals observed in the NMA, small between-treatment differences observed in the NMA should be interpreted with caution.</i> <i>Adverse events were treatment-specific and may be an important consideration in treatment selection. Given that the included studies were limited in their ability to identify infrequent or rare adverse events, decision-makers may consider that older agents such as the interferons and glatiramer acetate have the benefit of a longer post-market period.</i> 5. <u>Hinweise durch FB Med</u> • None of the monotherapy trials explicitly included patients who had inadequate response or intolerance to prior treatment; thus, it is uncertain to what extent the results of the current review are applicable to this patient population. • In the three combination trials that enrolled patients previously treated with monotherapy, it was unclear to what extent patients could be considered to have had an inadequate response to treatment. In addition, these trials do not provide evidence that an add-on (combination) strategy is superior to a drug switch strategy. • There is a paucity of direct comparative evidence between treatments, given that the majority of trials compared active treatments with placebo. Indirect treatment comparisons via NMA of studies conducted over a 20-year time period were complicated by the heterogeneity of study and patient characteristics. • Relatively short duration of the included trials and the selection of primary outcome. Specifically, many trials selected short-term outcomes (e.g., relapse and MRI findings) as their primary outcome, which have an uncertain link to long-term disability. life
--	--

Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012 [4]. Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (S2e). Stand: 12.04.2012 (mit redaktioneller Überarbeitung aus 08/2014), gültig bis 31.12.2015	1.2 Ziele der Leitlinie • 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 1.3 Patientenzielgruppe • erwachsene Patienten mit schubförmigen oder progredienten Verlaufsformen einer MS 1.4 Versorgungsbereich • für alle Bereiche der MS-Versorgung (ambulant, §116 Versorgung, tagesklinisch, stationär) • Frühdiagnose, Immuntherapie, symptomatische Therapie 1.5 Adressaten der Leitlinie • Neurologen, Nervenärzte (ambulanter Sektor, Klinikbereich, Rehabilitationseinrichtungen) Methodik: • evidenzbasierte Leitlinie • kein formaler Prozess zur Formulierung/Graduierung der Empfehlungen Grundlage der Leitlinie: • systematische Recherchen zu folgenden Themen: 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) Suchzeitraum • 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 Weitere Kriterien für die Qualität einer LL: • 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)
- Bei anderen Autoimmunerkrankungen, Kontraindikationen oder Ablehnung regelmäßiger Injektion:
 - Azathioprin
 - Intravenöse Immunglobuline nach Genehmigung in Ausnahmen, v.a. peripartal
- Bei rasch fortschreitender schwerer schubförmig remittierender MS:
 - Primärtherapie mit Fingolimod oder Natalizumab (Ausnahmeindikation, obwohl offiziell zugelassen)
- Bei schweren lokalen Nebenwirkungen an der Haut nach Basistherapie:
 - Umstellung auf i.m. Präparat (O)
 - Weitere Möglichkeiten (O): Azathioprin, Natalizumab, Fingolimod
- Bei anhaltender oder zunehmender Krankheitsaktivität:
 - Bestimmung neutralisierender Antikörper, wenn 2x hochpositiv → Wechsel des Therapiekonzepts (A)
 - Umstellung auf Fingolimod oder Natalizumab (falls nicht schon als Primärtherapie) (B)

Hinweis: Gültigkeit nach Überprüfung durch das LL-Sekretariat verlängert bis 31.12.2015. Redaktionell überarbeitete Langfassung ausgetauscht

Ergänzungen 2014:

- Durch die Zulassung von zwei oralen Immuntherapeutika und einem monoklonalen Antikörper sind für die Basis- und Eskalationstherapie bzw. als Medikamente der 1., 2. Und 3. Wahl bei der MS deutlich mehr Optionen vorhanden. Mit Ausnahme von Alemtuzumab liegen für die neu eingeführten Medikamente keine wissenschaftlich belastbaren direkt vergleichenden („head-to-head“) Daten zur Wirksamkeit im Vergleich mit etablierten Immuntherapeutika vor. Entweder waren die Vergleichsgruppen nicht ausreichend groß für statistische Vergleiche oder das Studiendesign war nicht doppelt geblindet.
- Im neu gestalteten Stufenschema der MS Therapie unterscheiden wir nun zwischen milden/moderaten und (hoch)aktiven Verlaufsformen der MS. Dies trägt den regulatorischen Entscheidungen Rechnung, die schon frühzeitig die Einstellung auf oder Umstellung von Basistherapien auf aktive Immuntherapeutika ermöglichen.
- Teriflunomid ist ein orales Basistherapeutikum, dessen Vorläufersubstanz Leflunomid bereits lange für die Therapie rheumatischer Erkrankungen eingesetzt wird. Vorteile sind hohe Adhärenz, gute Verträglichkeit sowie das relativ robuste Wissen um das Sicherheitsprofil. Nachteilig sind die lange enterohepatische Rezirkulation, reversible Haarwachstumsstörungen sowie potentielle Teratogenität.
- Dimethylfumarat ist ebenfalls ein orales Basistherapeutikum, mit dessen Vorläufer gute Daten zur Langzeitsicherheit bei der

	Psoriasis vorliegen. Bei Therapiebeginn stellen sich häufig gastrointestinale Unverträglichkeit und Flush-Phänomene ein. Auch bei Langzeitgabe sollten regelmäßige Kontrollen des Differentialblutbilds erfolgen um opportunistische Infektionen zu vermeiden. • Mit Alemtuzumab wird ein hochaktiver monoklonaler Antikörper für die Therapie der aktiven MS eingeführt. Seine Bedeutung liegt bei Patienten, die nicht ausreichend mit Basistherapeutika stabilisiert bzw. primär hochaktiv sind. Das ursprünglich bei T-Zelllymphomen eingesetzte Alemtuzumab führt zu einer nachhaltigen und über Monate andauernden Elimination von T- und B-Zellanteilen des Immunsystems. Vorteile sind Behandlungszyklen mit 5 bzw. 3 Infusionen im 1. Bzw. 2. Jahr und ggf. im 3. Jahr und eine bei vielen Patienten sehr nachhaltige Wirkung auf die MS-Aktivität. Nachteile sind leichte Erhöhung der Infektneigung in den Monaten nach Infusion, die Entwicklung sekundärer, B-zellvermittelter Autoimmunitätsphänomene oder auch –krankheiten (Bildung von Autoantikörpern, ITP sowie Glomerulonephritis). Dies erfordert 48-monatige Labor- und Urinkontrollen im 4-Wochen-Zyklus nach der letzten Verabreichung von Alemtuzumab. • Alemtuzumab ist im Vergleich zu hochdosiertem Interferon-beta (Rebif®) getestet worden und in den meisten Endpunkten dieser Substanz signifikant überlegen. Die amerikanische FDA kritisierte als Einschränkung im Studiendesign, dass Patienten ihre Zuordnung zur Therapiegruppe potentiell vorab erfahren konnten, und damit die Einführung eines möglichen Bias während des Studienverlaufs.
--	--

Abbildung 1: Stufentherapie der Multiplen Sklerose

Indikation	CIS ¹	RRMS ¹			SPMS ¹	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-) aktive Verlaufsform	1. Wahl - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	2. Wahl - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²	3. Wahl - Experimentelle Verfahren	mit ausgesetzten Schüben	ohne ausgesetzte Schübe
	Milde/moderate Verlaufsform	- Glatirameracetat - Interferon β 1a im - Interferon β 1a sc - Interferon β 1b sc	- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon β 1a im - Interferon β 1a sc - Interferon β 1b sc - PEG-IFN- β 1a sc - Teriflunomid (- Acetabrom) ³ (- ASg) ³		- Interferon β 1a sc - Interferon β 1b sc - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²	- Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²
	Schub-therapie	2. Wahl - Plasmapherese	1. Wahl - Methylprednisolonpuls			

Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufsform einer MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt.

¹ Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens)

² zugelassen wenn Interferon- β nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht

³ Einsatz nur postbatal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen

⁴ zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunreaktionen, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

NICE, 2012 [24]. Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis.	Fragestellung Wann sollte Fingolimod zur Therapie erwachsener Menschen mit hochaktiver RRMS im NHS in England und Wales angewendet werden? Methodik 1. Provisional appraisal topics chosen 2. Consultees and commentators identified 3. Scope prepared 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 Sonstige methodische Hinweise <i>Systematisches Review vom Hersteller erstellt und von NICE bewertet.</i> „... 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.” Empfehlung “Fingolimod is recommended as an option for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis in adults, only if: • they have an unchanged or increased relapse rate or ongoing severe relapses compared with the previous year despite treatment with beta interferon, and • the manufacturer provides fingolimod with the discount agreed as part of the patient access scheme. 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.”
---	---

CADTH, 2013 [1]

Common Drug
Review: Dimethyl
fumarate, Indication:
Relapsing-Remitting
Multiple Sclerosis,
CDEC final
recommendation

Recommendation:

The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that dimethyl fumarate be listed for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) if both the clinical criterion and the condition are met:

Clinical Criterion:

- Patients who have a contraindication to, or who have failed to respond to adequate courses of both of the following: at least one interferon beta-1b formulation and glatiramer acetate.

Condition:

- The patient is under the care of a neurologist who is experienced in the diagnosis and management of multiple sclerosis (MS).

Reasons for the Recommendation:

1. Two placebo-controlled, randomized controlled trials (RCTs) demonstrated that dimethyl fumarate effectively decreased relapses in RRMS and may be effective in delaying disability progression.
2. The incremental cost effectiveness of dimethyl fumarate is likely to be at least \$65,500 per quality adjusted life year (QALY) compared with glatiramer acetate. The committee felt that there is significant uncertainty with the results of the manufacturer's economic model as CDR identified a number of limitations with the model, such as the manufacturer's indirect comparison, assumptions regarding adverse events, transition probabilities, mortality effect of the Expanded Disability Status Scale (EDSS), and rate of withdrawals from therapy.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 13.07.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
2	relapse* or relapsing:ti,ab,kw
3	ms or (multiple next scleros*):ti,ab,kw
4	#2 and #3
5	#1 or #4
6	#5 Publication Year from 2010 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 13.07.2015

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis, relapsing remitting[MeSH]
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	(#4) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
7	(#4) AND ((((((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	(#6) OR #7
9	(#8) AND ("2010/07/01"[PDAT] : "2015/07/13"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.07.2015

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis[MeSH Terms]
2	multiple scleros*[Title]
3	(#1) OR #2
4	(#3) AND (((((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	(#4) AND ("2010/07/01"[PDAT] : "2015/07/13"[PDAT])

Literatur:

1. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Common Drug Review: Dimethyl fumarate, Indication: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, CDEC final recommendation. Ottawa (CAN): CADTH 2013; www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Tecfidera_September_30-13.pdf, Zugriff am 15.07.2015.
2. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis (CADTH Therapeutic Review vol.1, no. 2b, Updated March 2014). Ottawa (CAN): CADTH 2014; http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf, Zugriff am 15.07.2015.
3. **Del Santo F., Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A.** Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2012; 68 (4): 441-8.
4. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie.** Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (S2e). Stand: 12.04.2012 (mit redaktioneller Überarbeitung aus 08/2014), gültig bis 31.12.2015. Düsseldorf (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2014; (AWMF-Register Nr. 030-50). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-050.html>, Zugriff am 13.07.2015.
5. **Filippini G, Del GC, Vacchi L, D'Amico R, Di PC, Beecher D, Salanti G.** Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (6): (CD008933).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab. Berlin (GER): G-BA 2008; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-740/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_TrG.pdf, Zugriff am 13.07.2015.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschlusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Fingolimod vom 29. März 2012. Berlin (GER): G-BA 2012; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1468/>, Zugriff am 13.07.2015.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Fampridin. Berlin (GER): G-BA 2012; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2134/2012-08-02_AM-RL-XII_Fampridin_ZD.pdf, Zugriff am 13.07.2015.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) vom 18. Dezember 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2129/>, Zugriff am 13.07.2013.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dimethylfumarat. Berlin (GER): G-BA 2014; <https://www.g-ba.de/downloads/40-268->

[2977/2014-10-16 AM-RL-XII Dimethylfumarat 2014-05-01-D-100 TrG.pdf](#), Zugriff am 13.07.2015.

11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_TrG.pdf, Zugriff am 13.07.2015.
12. **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).
13. **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.
14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Extrakt aus Cannabis Sativa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A12-01). Köln (GER): IQWiG 2012; (IQWiG-Berichte Nr. 124). https://www.iqwig.de/download/A12-01_Extrakt_aus_Cannabis-Sativa_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf, Zugriff am 13.07.2015.
15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Fampridin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A12-06). Köln (GER): IQWiG 2012; (IQWiG-Berichte Nr. 129). https://www.iqwig.de/download/A12-06_Fampridin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf, Zugriff am 13.07.2015.
16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A11-23). Köln (GER): IQWiG 2012; (IQWiG-Berichte Nr. 113). https://www.iqwig.de/download/A11-23_Fingolimod_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf, Zugriff am 13.07.2015.
17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Teriflunomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A13-38). Köln (GER): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte Nr. 202). https://www.iqwig.de/download/A13-38_Teriflunomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 13.07.2015.
18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A14-14 Dimethylfumarat (A14-33). Köln (GER): IQWiG 2014; https://www.iqwig.de/download/A14-33_Addendum-zum-Auftrag-A14-14_Dimethylfumarat.pdf, Zugriff am 13.07.2015.
19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dimethylfumarat - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-14). Köln (GER): IQWiG 2014; (IQWiG-Berichte Nr. 231). https://www.iqwig.de/download/A14-14_Dimethylfumarat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 13.07.2015. IQWiG_2014_ID_17.
20. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-21). Köln (GER): IQWiG 2014; (IQWiG-Berichte Nr.

245).https://www.iqwig.de/download/A14-21_Fingolimod-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 13.07.2015.

21. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A15-12). Köln (GER): IQWiG 2015; (IQWiG-Berichte - Nr. 313).https://www.iqwig.de/download/A15-12_Fingolimod_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 13.07.2015.
22. **Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A.** The effectiveness of dimethyl fumarate monotherapy in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Neuropharmacol* 2014; 12 (3): 256-68.
23. **La Mantia Loredana, Di PC, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, Gandini A, Longobardi A, Weinstock GB, Vaona A.** Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (7): (CD009333).
24. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (TA254). Manchester (GBR): NICE 2012; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta254>, Zugriff am 13.07.2015.
25. **Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M.** A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther* 2010; 32 (11): 1871-88.
26. **Oliver BJ, Kohli E, Kasper LH.** Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of the comparative trials. *J Neurol Sci* 2011; 302 (1-2): 96-105.
27. **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; (CD007621).
28. **Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D.** Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; (4): (CD011076).