

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2017-B-053 Cladribin

Stand: Juli 2017

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

Cladribin

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 01. Oktober 2015, 18. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet) Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014 Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014 Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 02. August 2012 Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 21. Juni 2012 Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016 Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cladribin L01BB04 MAVENCLAD®	MAVENCLAD wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (siehe Abschnitt 5.1).
Alemtuzumab L04AA34 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). (FI Stand: Juni 2016)
Azathioprin L04AX01 Imurek® und Generika	Azathioprin ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. (FI Stand: August 2016)
Daclizumab L04AC01 Zinbryta®	Zinbryta wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) angewendet (siehe Abschnitt 5.1). (FI Stand: Juli 2016) (Derzeit laufende Zulassungseinschränkung für Zinbryta 7. Juli 2017, The European Medicines Agency (EMA) is provisionally restricting the use of the multiple sclerosis medicine Zinbryta (daclizumab) to patients with highly active relapsing disease that has failed to respond to certain other treatment, and to patients with rapidly evolving relapsing disease who cannot be treated with other medicines. The review of Zinbryta has been initiated at the request of the European Commission, under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004.)
Dimethylfumarat N07XX09 Tecfidera®	Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde). (FI Stand: November 2016)
Fingolimod L04AA27 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).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. (FI Stand: Januar 2017))
Glatirameracetat L03AX13, Copaxone®	Copaxone ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Patientengruppe, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1). Copaxone ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS. (FI Stand: Dezember 2016)
Glucocorticoide: Methylprednisolon H02AB04 Generika; Prednisolon H02AB06 Decortin® und Generika	<p>Methylprednisolon acis kann weiterhin zur kurzfristigen Behandlung von akuten Schüben bei multipler Sklerose angewendet werden. Methylprednisolon acis kann die Schubdauer verkürzen, hat jedoch keinen Einfluss auf die Schubrate oder auf die Behinderungsprogression. (FI Stand: Februar 2017)</p> <p>Multiple Sklerose (zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glucocorticoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes) (FI Stand: Februar 2017)</p>
Interferon beta-1a, L03AB07 Avonex®; Rebif®	<p>AVONEX ist indiziert für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben. AVONEX verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben. – Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem, entzündlichen Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1). <p>AVONEX ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen. (FI Stand: Oktober 2015)</p> <p>Rebif wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1). (FI Stand: Juli 2015)</p> <p>Abschnitt 5.1: <u>Sekundär progrediente Multiple Sklerose (SPMS)</u> In einer 3-Jahresstudie mit Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (EDSS 3 – 6,5) mit nachweislicher klinischer Progression in</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>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 war 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 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm zusammen). Diese Ergebnisse, die in einer Untergruppe an Patienten a posteriori erzielt worden sind, sollten vorsichtig interpretiert werden.</p>
<p>Interferon beta-1b L03AB08 Betaferon®, Extavia®</p>	<p>Betaferon wird angewendet zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1). – Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben. – Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren. (FI Stand: September 2015)
<p>Mitoxantronhydrochlorid L01DB07 Ralenova®</p>	<p>Ralenova ist indiziert für die Behandlung von nicht-rollstuhlpflichtigen Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger Multipler Sklerose mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagernden Schüben bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium, definiert durch zwei Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einen Punkt in 18 Monaten, befinden.</p> <p>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. (FI Stand: Januar 2006)</p>
<p>Natalizumab L04AA23 TYSABRI®</p>	<p>TYSABRI ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. (FI Stand: Februar 2017)
<p>Peginterferon beta-1a L03AB13</p>	<p>Plegridy wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (siehe Abschnitt 5.1). (FI Stand: Dezember 2016)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Plegridy®	
Teriflunomid L04AA31 AUBAGIO®	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. (FI Stand: Oktober 2015)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 11.05.2017

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	8
Indikation:.....	9
IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse	11
Cochrane Reviews	21
Systematische Reviews.....	40
Leitlinien	61
Ergänzende Dokumente.....	66
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	70
Literatur:.....	72

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Multiple Sklerose durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.04.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 463 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 38 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose

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
Col	Conflict of interest
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EDSS	Expanded Disability Status Scale
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
SPMS	secondary progressive MS

IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

<p>G-BA, 2008 [7].</p> <p>Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab vom 16. Oktober 2008</p>	<p>Fazit: <i>Wirksamkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Für die Zulassung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab in zwei großen multizentrischen randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien geprüft. In beiden Studien wurden Patienten mit schubförmig verlaufender MS aufgenommen, die mindestens einen Schub im Jahr zuvor erlebt hatten. Die Diagnose einer MS war nach den Kriterien von Mc Donald et al. gesichert. Im MRT lagen mit einer MS vereinbare radiologische Veränderungen vor. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren und ein Score von 0 – 5 auf der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS). 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
---	---

	<p>keine Veränderung der Progression der Behinderung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><i>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</i></p> <p>Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon (IFN) beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon Beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind.</p>
<p>G-BA, 2014 [11].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>Dimethylfumarat (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).</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multiplen</p>

nach § 35a SGB V –
Dimethylfumarat
Vom 16. Oktober 2014

siehe auch: **G-BA,**
2016 [9], G-BA, 2015
[10], IQWiG, 2014
[18], IQWiG, 2014
[19].

Sklerose (RRMS) ist:

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Beta-Interferon 1a:

Ein **Zusatznutzen ist nicht belegt.**

I. In Anlage XII werden die Feststellungen zu dem Wirkstoff Dimethylfumarat in dem Abschnitt „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ wie folgt geändert:

Nach dem Satz

„Die Einleitung und Überwachung der Behandlung ist von einer Fachärztin/einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Nervenheilkunde, mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose, durchzuführen.“

wird der Satz

„Über die in der Fachinformation enthaltenen Informationen hinaus wird auf die im Rote-Hand-Brief vom 3. Dezember 2014 adressierten Erkenntnisse zu schwerwiegenden Nebenwirkungen des Wirkstoffs Dimethylfumarat und die entsprechenden Überwachungsmaßnahmen verwiesen.“

gestrichen und folgende Sätze eingefügt:

„Um hämatologische Veränderungen rechtzeitig zu identifizieren, die das Risiko für opportunistische Infektionen und insbesondere die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) erhöhen, sollte unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit Dimethylfumarat das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Blutplättchenzahl) kontrolliert werden. Nach Beginn der Behandlung sollten die Kontrollen im 6 bis 8 wöchigen Abstand erfolgen.

Angesichts eines publizierten Falls einer PML ohne schwerwiegende Lymphopenie muss der Patient, gegebenenfalls zusammen mit seinen Pflegepersonen, vor Beginn der Behandlung und danach alle zwei Jahre über erste Anzeichen einer PML und deren Symptome in Kenntnis gesetzt werden.

Die Patienten müssen regelmäßig, in der Regel alle drei Monate, mindestens jedoch alle sechs Monate über die gesamte Behandlungsdauer hinweg hinsichtlich klinischer Symptome opportunistischer Infektionen einschließlich PML kontrolliert werden.

Ferner sollte vor Beginn der Behandlung mit Dimethylfumarat eine aktuelle MRT-Aufnahme vorliegen (gewöhnlich nicht älter als drei Monate), die als Vergleichsaufnahme herangezogen werden kann. Diese sollte nach Maßgabe des Arztes regelmäßig aktualisiert werden.

Ein Aussetzen der Medikation ist angezeigt, bei bestätigter Lymphopenie mit Lymphozytenzahlen unter 500/µl, bei klinischen Symptomen oder bei bildgebenden Hinweisen, die auf eine opportunistische Infektion hindeuten. Gleichzeitig sind weitergehende Untersuchungen zum Ausschluss opportunistischer Infektionen durchzuführen.

Nach Aussetzen, bzw. Absetzen der Therapie mit Dimethylfumarat

	<p>im Zusammenhang mit einer Lymphopenie, sind die Lymphozytenzahlen weiterhin engmaschig bis zur Normalisierung zu kontrollieren.</p> <p>Es liegen derzeit nur unzureichende Daten zur Therapieumstellung von anderen Vortherapien auf Dimethylfumarat bzw. von Dimethylfumarat auf andere Therapien vor. Es ist zu prüfen, ob ein Sicherheitsabstand vor der Umstellung der Therapien einzuhalten ist.“</p>
<p>G-BA, 2015 [12].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (Ablauf Befristung)</p> <p>Vom 1. Oktober 2015</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2016 [20]</p>	<p>Fazit:</p> <p>I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Angaben zu Fingolimod in der Fassung des Beschlusses vom 29. März 2012 (BAnz AT 04.05.2012 B3) werden aufgehoben. 2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fingolimod wie folgt ergänzt: <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet1:</p> <p>Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie* (Ausnahmen und Information zu Auswaschphasen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 der Fachinformation). 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. – 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. <p>* Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das zum Zeitpunkt des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Fingolimod nach § 35a SGB V vom 29.03.2012 (BAnz AT 04.05.2012 B3) zugelassene Anwendungsgebiet, d. h. auf mit Beta-Interferon (INF-β) vorbehandelte Patienten.</p> <p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur</p>

	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>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 (Interferon-β) angesprochen haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ≥ 1 Jahr)</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> - Glatirameracetat</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Glatirameracetat:</u> Der Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie (mit Interferon-β) erhalten haben (Dauer der Vorbehandlung mit Interferon-β < 1 Jahr)</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Fortführung der mit Beta-Interferonen begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd).</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Interferon-β 1a:</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>c) Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Glatirameracetat oder Beta-Interferone 1a oder 1b</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Interferon-β 1a:</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA, 2016 [14].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet)</p> <p>Vom 19. Mai 2016</p> <p>Siehe auch: IQWiG,</p>	<p>Fazit:</p> <p>I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:</p> <p>1. Die Angaben zu Fingolimod in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2015 (BAnz AT 28.10.2015 B2) werden für die Patientenpopulationen</p> <p>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 (Interferon-β) angesprochen haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ≥ 1 Jahr</p> <p>und</p> <p>b) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie (mit Interferon-β) erhalten haben (Dauer der Vorbehandlung mit Interferon-β < 1</p>

2016 [24], IQWiG,
2016 [22].

Jahr)
aufgehoben.

2. Die Angaben zu Fingolimod in der Fassung des Beschlusses vom 18. Dezember 2014 (BANz AT 28.01.2015 B2) werden für die Patientenpopulationen

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)

und

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)

aufgehoben.

3. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Fingolimod in dem Anwendungsgebiet

c) 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

gemäß dem Beschluss vom 1. Oktober 2015 (BANz AT 28.10.2015 B2) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Fingolimod (neues Anwendungsgebiet)

Beschluss vom: 19. Mai 2016

Zugelassenes Anwendungsgebiet

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 der Fachinformation).

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei

	<p>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.</p> <p><i>Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 28. Oktober 2015, d.h. auf erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie.</i></p> <p>Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben,</p> <p>a) für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>- Glatirameracetat oder Interferon-beta (IFN-β) 1a oder 1b, Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie, ggf. Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN-β 1a:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [13].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit</p>	<p>Fazit:</p> <p>I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Fingolimod in dem Anwendungsgebiet</p> <p>„Das Arzneimittel Gilenya® mit dem Wirkstoff Fingolimod ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon (INF-β). Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und

neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet)

Vom 18. Dezember 2014

Siehe auch: **IQWiG, 2016 [23]**, **IQWiG, 2016 [21]**.

angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.“

gemäß dem Beschluss vom 18. Dezember 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

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

	<p>signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.</p> <p><i>In der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes für Gilenya® ist die 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></p> <p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>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) ≥ 1 Jahr)</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Glatirameracetat oder Beta-Interferone 1a oder 1b. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>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)</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> 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.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [8]. Beschluss des Gemeinsamen</p>	<p>Fazit: I. In Anlage IV wird entsprechend der alphabetischen Reihenfolge folgender Therapiehinweis eingefügt:</p>

<p>Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab Vom 15. September 2016</p>	<p>Indikation</p> <p>Am 12. September 2013 wurde Alemtuzumab mit dem Handelsnamen Lemtrada® zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.</p> <p>Die Anwendung von Alemtuzumab wird nicht empfohlen bei Patientinnen und Patienten, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind.</p> <p>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (Auszug)</p> <p>Vor der Behandlung müssen die Patientinnen und Patienten über</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Risiken und den Nutzen der Behandlung sowie • die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten Alemtuzumab-Infusion <p>aufgeklärt werden.</p> <p>Mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten müssen</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Packungsbeilage, • die Patientenkarte und • der Leitfaden für Patientinnen und Patienten <p>ausgehändigt werden.</p>
<p>G-BA, 2014 [15].</p> <p>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 Vom 20. März 2014 siehe auch: IQWiG, 2013 [25].</p>	<p>Fazit:</p> <p>I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Terifluno-mid wie folgt ergänzt:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>Teriflunomid (Aubagio®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS).</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>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.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

Cochrane Reviews

<p>La Mantia L et al., 2016 [28].</p> <p>Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review)</p> <p><i>Update vom Cochrane Review 'Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis' (first published in the Cochrane Library 2014, Issue 7)</i></p> <p><i>Siehe auch: La Mantia L et al., 2014 [27].</i></p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess whether IFNs-beta and GA differ in terms of efficacy and safety in the treatment of people with relapsing-remitting (RR) MS.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Pat. mit RRMS</p> <p>Intervention: IFNs-beta (IFN-beta 1a (Rebif®, Avonex®) or IFN-beta 1b (Betaferon®, Betaseron®, Extavia®)</p> <p>Komparator: GA</p> <p>Endpunkte: (1) Number of participants who experienced at least one relapse at 12 to 24 months and at the end of follow-up, (2) Number of participants whose condition worsened during the study; we defined worsening as a 0.5-point increase from starting EDSS score equal to or greater than 5.5; or a 1-point increase from starting EDSS score equal to or less than 5.0, (3) Number of participants who withdrew from or dropped out of the study because of adverse events (AEs), (4) Serious adverse events (SAEs); (4) 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, (5) Time to first relapse after the start of the study, (6) Percentage of participants free of disease activity: no relapses, no change in EDSS and no MRI changes (T1-T2), (7) Number of participants treated with steroids for relapse of MS, (8). Mean changes in quality of life (QOL) measured by validated questionnaires such as the Multiple Sclerosis Quality of Life-54 instrument (MSQOL-54); zusätzlich noch MRI-Outcomes</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 8. August 2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs (n=2904)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>Heterogenität: I² test</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien:</u> The risk of bias was variable across studies: incomplete outcome data was the main biased dimension (high risk of bias in all studies) because of high levels of dropout and missing data, followed by lack of blinding of participants and investigators and by selective outcome reporting (high risk of bias in three and two studies, respectively). All studies were sponsored by the drug industry</p> <p><u>Eingeschlossenen Studien (N=6):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Studien: GA versus IFN-beta 1b (Cadavid 2009a; O'Connor 2009a) • 4 Studien: GA versus IFN-beta 1a (Calabrese 2012; Lublin 2013a; Mikol 2008; NCT01058005) <p>Six trials were included and five trials contributed to this review with data. The overall population included 2904 participants (1704</p>

participants treated with IFN and 1200 with GA).

1. Number of participants who experienced at least one relapse at 12 months or at 24 months or at the end of follow-up

- no significant differences in effect at 24 months (RR 1.04, 95% CI 0.87 to 1.24; **3 Studien, 2184 Patienten**) no
- no significant differences in effect 36 months (RR 1.27, 95% CI 0.92 to 1.75; **1 Studie, 509 Patienten**).

2. Number of participants with confirmed worsening at 12 months or at 24 months or at the end of follow-up

- No differences were found when confirmed progression was analysed at 24 months (RR 1.11, 95% CI 0.91 to 1.35; **3 Studien, 2169 Patienten**)
- No differences were found when confirmed progression was analysed at 36 months (RR 0.87, 95% CI 0.63 to 1.20; **1 Studien, 487 Patienten**)

3. Number of participants who withdrew from or dropped out of the study because of adverse events

- No differences (withdrew or dropped out of the study because of adverse events) between the two treatment groups (RR 0.95, 95% CI 0.64 to 1.40; **4 Studien, 2685 Patienten**).
- Similar results were found when SAEs were considered (RR 0.99, 95% CI 0.63 to 1.56; **3 Studien**)

4. Frequency of relapse

- The rate ratio (1.06, 95% CI 0.95 to 1.18) showed no difference between the two groups (**4 Studien**).
- At 36 months, the rate ratio (1.40, 95% CI 1.13 to 1.74) was significantly higher in the IFN group (P value 0.002), favouring GA (**1 Studie**).

5. Time to first relapse

- No differences were found (HR 1.01, 95% CI 0.87 to 1.16) without heterogeneity among studies

6. Mean changes in quality of life

- Keine Daten

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The main conclusion was that the two therapies seemed to have similar effects in terms of clinical efficacy, when primary outcomes (number of participants with relapse or risk of confirmed progression) and other supportive outcomes (time to first relapse, number of participants treated with steroids) were considered.

However, we found some evidence, limited by the small number of participants derived from only one study, that the relapse ratio was significantly lower at 36 months in GA as compared with IFN. These results need to be considered with caution because they are derived from a limited number of studies and participants, and because significant heterogeneity of the results is apparent.

The number of participants who withdrew from or dropped out of the

	<p>studies because of adverse events (safety end point) was similar in the two groups. The percentage of discontinuation due to adverse effects was similar (3% for IFNs and 4% for GA). The percentage of discontinuation due to serious adverse events was also similar between groups.</p> <p>Some differences in clinical and MRI measures should be underlined. Evidence from a single study suggests better efficacy of GA over IFN in terms of relapse rate at three years of follow-up. In addition, greater and faster reduction in MRI lesion load accrual was observed in IFN-treated compared with GA-treated participants</p> <p>The results of this review support clinicians in using either of these therapies for RRMS, because of their similar safety and efficacy in the prevention of disease activity.</p> <p>5. <i>(Im Einzelfall: Kommentar zu Review)</i></p> <p>Unklarheiten bestehen in Bezug auf den Aspekt „Therapienaiv“ und „Vorbehandelten“ Patienten (es handelt sich hierbei um Angaben aus dem CR):</p> <ul style="list-style-type: none"> – O'Connor 2009a: Therapienaiv – NCT01058005: Therapienaiv gegenüber Natalizumab – Mikol 2008: Therapienaiv – Lublin 2013a: Therapienaiv gegenüber IFNs oder GA – Calabrese 2012: Therapienaiv gegenüber immunosuppressive drugs – Cadavid 2009a: Therapienaiv gegenüber interferon or GA <p>Es handelt sich hierbei um ein Update zum Review aus dem Jahr 2014</p>
<p>La Mantia L et al., 2016 [29].</p> <p>Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the safety and benefits of fingolimod versus placebo, or other disease-modifying drugs (DMDs), in reducing disease activity in people with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Pat. mit RRMS</p> <p>Intervention: Fingolimod</p> <p>Komparator: Placebo oder aktiven Komperator</p> <p>Endpunkt: (1) Number of participants relapse-free at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up, (2) Number of participants free from disability worsening at 12, 24 and 36 months after randomisation and at the end of follow-up.</p> <p>Disability worsening is defined as at least one point Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke 1983) increase, or a 0.5 point increase if the baseline EDSS was > 5.5, confirmed during two subsequent neurological examinations separated by at least 6 months' interval free of relapses, (3) Number of participants who withdrew from the study due to a) adverse events; b) serious adverse events, i.e. death, life-threatening, hospitalisation, disability or permanent damage, congenital anomaly/birth defect, (4) Annualised</p>

relapse rate at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up, (5)
 Number of participants free from MRI gadolinium-enhancing lesions at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up, (6) Mean change of total MRI T2 weighted lesion load at 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up, (7) Quality of life measured by validated questionnaires such as MSQOL-54

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Februar 2016
 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs (n= 5152)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool
 Heterogenität: forest plots and calculating the I² statistic (significant if more than 50%) and the Chi² test

3. Ergebnisdarstellung

Qualitätsbewertung:

Study	Saida 2012	Kappos 2010	Kappos 2006	Fox 2014	Cohen 2010	Calabresi 2014	
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	+	
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	?	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	+	-	+	+	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	-	+	+	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	-	+	-	+	-	
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	?	
Other bias	+	-	+	-	-	-	

Eingeschlossenen Studien (N=6):

2061 of them treated with the approved dose of 0.5 mg daily and 1621 controls, 923 treated with placebo and 698 with intramuscular interferon beta-1a or other DMDs (**“Percentage of pre-study treatment-naive participants were different among studies, ranging from 0% to 60.4%”**).

1. [Calabresi 2014](#) (FREEDOMS II study) (phase III).
 2. [Cohen 2010](#) (TRANSFORMS study) (phase III).
 3. [Fox 2014](#) (EPOC study) (phase IV).
 4. [Kappos 2006](#) (phase II).
 5. [Kappos 2010](#) (FREEDOMS study) (phase III).
 6. [Saida 2012](#) (phase II).
- 4 Studien: compared fingolimod to placebo (Calabresi 2014; Kappos 2006; Kappos 2010; Saida 2012)
 - 1 Studie: compared Fingolimod to to intramuscular interferon beta-1a (Cohen 2010)
 - 1 Studie: compared Fingolimod to other DMDs (interferon beta-1a,

interferon beta-1b, glatiramer acetate) (Fox 2014).

Hinweis: es werden ausschließlich die Vergleiche zu aktiven Komperatoren berichtet (N=2 Studien, Cohen 2010 & Fox 2014)

(1) Fingolimod compared to intramuscular interferon beta-1a or other DMDs (Cohen 2010 & Fox 2014)

Outcomes at 12 months	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Control (interferon beta-1a)	Fingolimod 0.5 mg			
Participants free from relapse	70 per 100	83 per 100 (76 to 89)	RR 1.18 (1.09 to 1.27)	860 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ^a
Participants free from disability worsening	92 per 100	94 per 100 (91 to 98)	RR 1.02 (0.99 to 1.06)	860 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{a,p}
Withdrawals due to adverse events	4 per 100	6 per 100 (3 to 10)	RR 1.51 (0.81 to 2.80)	860 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ^a
Annualised relapse rate	-	-	Rate ratio 0.48 (0.34 to 0.70)	860 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ^a
Participants free from MRI gadolinium-enhancing lesions	81 per 100	90 per 100 (85 to 96)	RR 1.12 (1.05 to 1.19)	726 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ^a

*For dichotomous outcomes, the corresponding risk with the intervention (and its 95% CI) is based on the assumed risk with the control (i.e. the mean proportion of events in the control group across studies) and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). For the annualised relapse rate, only the relative effect (i.e., the rate ratio) is given. CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

- Comparing fingolimod 0.5 mg to intramuscular interferon beta-1a, we found moderate quality evidence that the drug at one year slightly increased the number of participants free from relapse (RR 1.18, 95% CI 1.09 to 1.27) or from gadolinium-enhancing lesions (RR 1.12, 95%CI 1.05 to 1.19), and decreased the relapse rate (rate ratio 0.48, 95%CI 0.34 to 0.70)
- We did not detect any advantage for preventing disability progression (RR 1.02, 95%CI 0.99 to 1.06; low quality evidence). We did not detect any significant difference for MRI T2-weighted lesion load change.
- We found a greater likelihood of participants discontinuing fingolimod, as compared to other DMDs, due to adverse events in the short-term (six months) (RR 3.21, 95% CI 1.16 to 8.86), but there was no significant difference versus interferon beta-1a at 12 months (RR 1.51, 95%CI 0.81 to 2.80; moderate quality evidence).
- The annualised relapse rate was evaluated by one trial at 12months (Cohen 2010). A significant benefit for fingolimod 0.5 mg (RR 0.48, 95% CI 0.34 to 0.70) and fingolimod 1.25 mg (RR 0.61, 95%CI 0.47 to 0.78) doses compared to intramuscular interferon beta-1a was observed
- A higher incidence of adverse events was suggestive of the lower tolerability rate of fingolimod compared to interferon-beta 1a.
- Quality of life was improved in participants after switching from a different DMD to fingolimod at six months

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Comparing fingolimod to intramuscular interferon beta-1a, the drug at one year slightly increased the number of participants free from relapse or from inflammatory enhancing lesions and decreased the relapse rate. Again, we did not detect any advantage for preventing disability

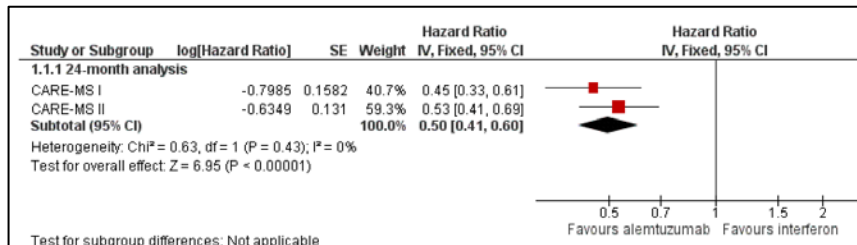
	<p>progression. We found a greater likelihood of discontinuation due to adverse events in the shortterm (six months) for fingolimod as compared to immunomodulating drugs, and no significant difference compared to interferon beta at 12 months.</p> <p>The direct comparison with other approved first-line DMDs, in particular intramuscular interferon beta-1a, indicates a higher benefit of fingolimod in terms of relapse prevention, but a significant risk of discontinuation in the first months of treatment. A higher incidence of adverse events was found, suggesting lower tolerability for fingolimod versus interferon beta-1a, requiring careful monitoring over time.</p> <p>However, the data were inadequate, for the low number of head-to-head RCTs and types of comparisons, with short follow-up duration.</p> <p>5. <i>(Im Einzelfall: Kommentar zu Review)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • In den Primärstudien wurden sowohl vorbehandelte Patienten als auch Therapienative Patienten eingeschlossen (“Percentage of prestudy treatment-naive participants were different among studies, ranging from 0% to 60.4%“). • All studies were sponsored by Novartis Pharma.
<p>Riera R et al., 2016 [32].</p> <p>Alemtuzumab for multiple sclerosis (Review)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the safety and effectiveness of alemtuzumab used alone or associated with other treatments to decrease disease activity in people with any form of MS.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adults diagnosed with MS (relapsing-remitting, primary-progressive, secondary-progressive or progressive-relapsing)</p> <p>Intervention: alemtuzumab (Mono- oder Kombinationstherapie)</p> <p>Komparator: Placebo oder aktiver komperator</p> <p>Endpunkt: (1) Relapse-free survival., (2) Sustained disease progression-free survival, (3) Number of participants with at least one adverse event, including serious adverse events, (4) Number of participants free of clinical disease activity, (5) QoL, (5) Fatigue etc.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis April 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 RCTs (n=1713)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>Heterogenität: Chi² test and the I²</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualitätsbewertung:</u> The overall quality of the studies was low since in all of them we categorised at least one of the main domains (generation of allocation sequence, allocation concealment and blinding) as having a high risk of bias.</p> <p><u>Eingeschlossenen Studien</u> (N=3, CAMMS223; CARE-MS I; CARE-MS II):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Studien vergleichen Alemtuzumab versus subcutaneous interferon beta-1a for patients RRMS • Participants were treatment-naive in the CARE-MS I and

CAMMS223 studies.

- The CARE-MS II study included only participants with at least one relapse while being treated with interferon beta or glatiramer for at least six months.

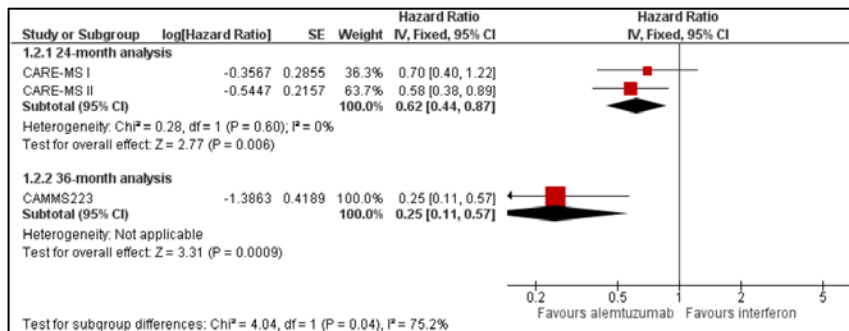
Comparison 1: Alemtuzumab 12 mg versus subcutaneous interferon beta-1a

(1) Relapse-free survival (CARE-MS I und CARE-MS II)



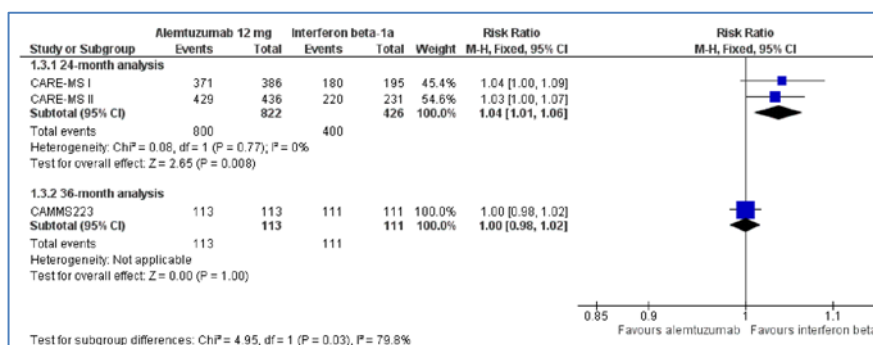
- This result was consistent when we considered separately naive and previously treated participants.

(2) Sustained disease progression-free survival



- This finding was consistent when we considered a subgroup of previously treated participants. However, for naive participants there was no difference between the interventions.

(3) Number of participants with at least one adverse event, including serious adverse events



(4) Number of participants free of clinical disease activity und QoL unnn Fatigue

- Keine Angaben in den Studien

(5) Change in disability as assessed by the Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- Alemtuzumab was associated with a significant improvement in EDSS scores after 36 months (mean difference (MD) -0.70,

	<p>95% CI -1.04 to -0.36; 223 participants; one study) (CAMMS223).</p> <ul style="list-style-type: none"> • However, when only previously treated patients were assessed, alemtuzumab was associated with better results (MD -0.41, 95% CI -0.62 to -0.20; one study; 628 participants) (CARE-MS II). <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren For patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (MS), alemtuzumab 12 mg was better than subcutaneous interferon beta-1a at 24 months for the outcomes relapse-free survival, sustained disease progression-free survival, adverse events, dropouts, Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores (this last outcome only for patients previously treated with interferon beta or glatiramer acetate) and number of participants with new or enlarging T2-hyperintense lesions (very low to moderate quality evidence).</p> <p>5. <i>(Im Einzelfall: Kommentar zu Review)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Participants were treatment-naive in the CARE-MS I and CAMMS223 studies. • The CARE-MS II study included only participants with at least one relapse while being treated with interferon beta or glatiramer for at least six months.
<p>Tramacere I et al., 2015 [34]. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a networkmeta-analysis (Review)</p>	<p>1. Fragestellung To compare the benefit and acceptability of interferon beta-1b, interferon beta-1a (Avonex, Rebif), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, alemtuzumab, pegylated interferon beta-1a, daclizumab, laquinimod, azathioprine and immunoglobulins for the treatment of people with RRMS and to provide a ranking of these treatments according to their benefit and acceptability, defined as the proportion of participants who withdrew due to any adverse event.</p> <p>2. Methodik Population: Pat. mit RRMS Intervention: all immunomodulators or immunosuppressants (interferon beta-1b, • interferon beta-1a (Avonex, Rebif), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, alemtuzumab, pegylated interferon beta-1a, daclizumab, ocrelizumab, laquinimod, azathioprine, immunoglobulins Komparator: Placebo oder aktiver Komparator Endpunkt: (1) Relapses: proportion of participants who experienced new relapses over 12, 24, or 36 months after randomisation or at the end of the study (McDonald 2001; Polman 2005). A more stringent 48-hour criterion has been used in some RCTs, (2) Disability worsening: proportion of participants who experienced disability worsening over 24 or 36 months after randomisation or at the end of the study. Worsening is defined as at least a 1-point Expanded Disability Status Scale (EDSS) increase or a 0.5-point increase if the baseline EDSS was greater than or equal to 5.5, (3) Acceptability: We used treatment</p>

	<p>discontinuation due to adverse events to assess acceptability and we measured it by the number of participants who withdrew due to any adverse event over 12, 24, or 36 months after randomisation or at the end of the study out of the total number of participants randomly assigned to each treatment arm, (4) serious adverse events (SAEs). Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 30.09.2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 39 RCTs (n=25.113) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool Heterogenität: common τ^2 and I^2 statistic We provided estimates from the network meta-analysis based on the methodology developed from the GRADE Working Group (GRADE Working Group 2004, Salanti 2014).</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung <u>Qualitätsbewertung:</u> we judged three out of 39 (8%) trials at low risk of bias, we judged 16 (41%) at moderate risk of bias, and we judged 20 (51%) at high risk of bias <u>Eingeschlossenen Studien:</u> Twenty-four (60%) were placebo-controlled and 15 (40%) were head-to-head studies.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Network meta-analysis showed that, in terms of a protective effect against the recurrence of relapses in RRMS during the first 24 months of treatment, alemtuzumab, mitoxantrone, natalizumab, and fingolimod outperformed other drugs. The most effective drug was alemtuzumab (risk ratio (RR) versus placebo 0.46, 95% confidence interval (CI) 0.38 to 0.55; surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) 96%; moderate quality evidence), followed by mitoxantrone (RR 0.47, 95% CI 0.27 to 0.81; SUCRA 92%; very low quality evidence), natalizumab (RR 0.56, 95% CI 0.47 to 0.66; SUCRA 88%; high quality evidence), and fingolimod (RR 0.72, 95% CI 0.64 to 0.81; SUCRA 71%; moderate quality evidence). • Disability worsening was based on a surrogate marker, defined as irreversible worsening confirmed at three-month follow-up, measured during the first 24 months in the majority of included studies. Both direct and indirect comparisons revealed that the most effective treatments were mitoxantrone (RR versus placebo 0.20, 95% CI 0.05 to 0.84; SUCRA 96%; low quality evidence), alemtuzumab (RR 0.35, 95% CI 0.26 to 0.48; SUCRA 94%; low quality evidence), and natalizumab (RR 0.64, 95% CI 0.49 to 0.85; SUCRA 74%; moderate quality evidence). • Almost all of the agents included in this review were associated with a higher proportion of participants who withdrew due to any adverse event compared to placebo. Based on the network meta-analysis methodology, the corresponding RR estimates versus placebo over the first 24 months of follow-up were: mitoxantrone 9.92 (95% CI 0.54 to 168.84), fingolimod 1.69 (95% CI 1.32 to 2.17), natalizumab 1.53 (95% CI 0.93 to 2.53), and alemtuzumab 0.72 (95% CI 0.32 to 1.61).

	<ul style="list-style-type: none"> Information on serious adverse events (SAEs) was scanty, characterised by heterogeneous results and based on a very low number of events observed during the short-term duration of the trials included in this review. <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our review shows that alemtuzumab, natalizumab, and fingolimod are the best choices for preventing clinical relapses in people with RRMS, but this evidence is limited to the first 24 months of follow-up. For the prevention of disability worsening in the short term (24 months), only natalizumab shows a beneficial effect on the basis of moderate quality evidence (all of the other estimates were based on low to very low quality evidence). Currently, therefore, insufficient evidence is available to evaluate treatments for the prevention of irreversible disability worsening.</p> <p>5. <i>(Im Einzelfall: Kommentar zu Review)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Angaben zum Patientenkollektiv und differenzierte Ergebnisdarstellung (therapienaive oder vorbehandelte Patienten) More than 70% of the studies included in this review were sponsored by pharmaceutical companies and this may have influenced the results. Keine signifikanten Unterschiede in der Subgruppenanalyse gefunden → „None of the analyses performed on any of the hypothesised effect modifiers, such as different diagnostic criteria, prevalence in the included trials of participants who had received first- or secondline treatments, and definitions of relapse and pre-trial relapse rates, provided any significantly different results compared to the overall analyses. This unexpected result was probably due to the fact that, although there are differences in the characteristics of participants included in older and newer studies, the relative effects of treatments are not affected by any of the effect modifiers we hypothesised.“ Keine Heterogenität gefunden, allerdings ist die Power auf Grund der geringen Anzahl der eingeschlossenen Studien gering → „We did not find any strong evidence of the presence of heterogeneity either in direct pairwise comparisons or in the entire networks. Similarly, the loop-specific approach and the 'design-by-treatment' model did not provide any clear indication of the presence of inconsistency either locally or in the entire networks. Thus, we believe that the consistency assumption is reasonable for this type of data. However, the power of these tests and approaches to detect inconsistency is low, particularly for networks with a small number of included studies per comparison. Accordingly, we decided to downgrade the evidence for inconsistency on many occasions.“
<p>Xu Z et al., 2015</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the absolute and comparative efficacy and safety of</p>

<p>[35]. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis (Review)</p>	<p>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.</p>
<p>Siehe auch: Kawalec P et al., 2014 [26]. Ergebnisse beziehen sich auf die gleichen Studien</p>	<p>2. Methodik Population: Pat. mit MS Intervention: dimethyl fumarate Komparator: Placebo oder aktiver Komperator Endpunkt: (1) The proportion of patients with at least one relapse at one year or two years, (2) The proportion of patients with disability worsening as assessed by the EDSS at one year or two years, (3) UE, (4) SUE, (5) QoL Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Juni 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 RCTs (n=2.667) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool Heterogenität: I²</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung <u>Qualitätsbewertung:</u> 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 of the evidence for disability worsening. The quality of MRI data reported in the primary studies was poor. <u>Eingeschlossenen Studien:</u> Two studies (Fox 2012; Gold 2012) were included, in which 2667 patients were randomly assigned to high-dose dimethyl fumarate (761), low-dose dimethyl fumarate (773), placebo (773) and glatiramer acetate (360). <u>Hinweis:</u> es werden ausschließlich die Vergleiche zum aktiven Komperator Glatiramer Acetate berichtet. (1) The proportion of patients with at least one relapse at two years of follow-up Compared to glatiramer acetate, there was a significant difference in reducing the number of patients with relapse for high dosage of dimethyl fumarate (RR = 0.75, 95% CI 0.59 to 0.96, P = 0.02); but no difference for low dosage (RR = 0.91, 95%CI 0.72 to 1.13, P = 0.38). Taking the effect of dropouts into consideration, there was no difference in the likely-case scenario analysis (RR = 0.91, 95% CI 0.78 to 1.07, P = 0.26 and RR = 1.01, 95% CI 0.87 to 1.17, P = 0.94, respectively). (2) The proportion of patients with disability worsening as assessed by the EDSS at two years of follow-up Compared to glatiramer acetate, there was no significant difference in reducing the number of patients with disability worsening for both</p>

dosages of dimethyl fumarate (high dosage: RR = 0.82, 95% CI 0.57 to 1.17, P = 0.27; low dosage: RR = 0.82, 95%CI 0.57 to 1.17, P = 0.27). Taking the effect of dropouts into consideration, there was no difference in the likely-case scenario in sensitivity analysis (RR = 1.01, 95% CI 0.81 to 1.25, P = 0.95 and RR = 1.01, 95% CI 0.82 to 1.25, P = 0.91, respectively).

(3) The number of patients with at least one adverse event (AE) at two years of follow-up

the incidence of AEs excluding relapses was significantly increased by both dosages of dimethyl fumarate administration (high dosage: RR = 1.38, 95%CI 1.27 to 1.51, P < 0.00001; two studies 1531 participants; low dosage: RR = 1.37, 95% CI 1.25 to 1.49, P < 0.00001; two studies 1540 participants, respectively). The most common AEs included flushing (high dosage: RR = 6.57, 95%CI 4.62 to 9.35, P < 0.00001; two studies 1531 participants (Analysis 1.11); low dosage: RR = 8.01, 95% CI 5.66 to 11.34, P < 0.00001; two studies 1540 participants; upper abdominal pain (RR = 1.91, 95% CI 1.35 to 2.69, P = 0.0003; two studies 1531 participants and RR = 1.69, 95% CI 1.19 to 2.41, P = 0.004; two studies 1540 participants, respectively)

(4) The number of patients with at least one SAE at two years of follow-up (nur Vergleich zu Placebo)

The pooled risk of SAEs excluding relapses both in participants receiving high-dose and low-dose dimethyl fumarate was not higher than that in participants receiving placebo (RR = 1.07, 95% CI 0.75 to 1.53, P = 0.71; two studies 1531 participants and RR = 1.05, 95% CI 0.63 to 1.74, P = 0.87; two studies 1540 participants, respectively).

(5) The number of patients who discontinued study drug because of AEs at two years of follow-up (nur Vergleich zu Placebo)

significant difference in the number of patients who discontinued study drug because of AEs excluding relapses between participants receiving dimethyl fumarate and participants receiving placebo (high dosage: RR = 2.16 (95% CI 1.54 to 3.03, P < 0.00001); two studies 1531 participants; low dosage: RR = 2.18 (95% CI 1.56 to 3.06, P < 0.00001; two studies 1540 participants

(6) The ARR at two years of follow-up

Compared to glatiramer acetate, there was a significant difference in reducing the ARR for both dosages (high dosage: rate ratio = 0.69, 95% CI 0.56 to 0.86, P = 0.0007; low dosage: rate ratio = 0.76, 95% CI 0.62 to 0.94, P = 0.01).

(7) Mean change in HRQoL measured with SF-36 from baseline to two years (ausschließlich Placebovergleich vorhanden)

Compared to placebo, the pooled results showed treatment with dimethyl fumarate slightly improved the physical HRQoL measured by mean change in SF-36 Physical Component Summary (PCS) scores from baseline to two years (high dosage: mean difference (MD) = 1.51, 95% CI 0.76 to 2.26, P < 0.0001; two studies 1461 participants; low dosage: MD= 1.54, 95%CI 0.79 to 2.30, P < 0.0001; two studies 1474 participants (Analysis 2.6)), but did not improve the mental HRQoL

	<p>measured by mean change in SF-36Mental Component Summary (MCS) scores from baseline to two years (high dosage: MD = 1.19, 95% CI - 0.70 to 3.08, P = 0.22; two studies 1461 participants; low dosage: MD = 0.93, 95% CI - 0.06 to 1.93, P = 0.07; two studies 1474 participants)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>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.</p> <p>5. <i>(Im Einzelfall: Kommentar zu Review)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Angaben ob es sich hierbei um therapienaive Patienten oder vorbehandelte Patienten handelt. • Both studies had a high risk of attrition bias resulting from a high overall dropout rate and the unbalanced reasons for withdrawal among the groups over the two years of follow-up, combined with failure to include all randomised patients into intention-to-treat analysis
<p>Filippini G et al., 2013 [5].</p> <p>Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare immunomodulators and immunosuppressants against placebo or against one another in terms of response and acceptability. In summary, the aims of this overview were:</p> <ol style="list-style-type: none"> (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 in order to inform clinical practice. <p>2. Methodik</p> <p>Population: Pat. mit MS</p> <p>Intervention: Interferon β-1b (IFNβ-1b), IFNβ-1a (Rebif, Avonex), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, methotrexate, cyclophosphamide, azathioprine, immunoglobulins, and long-term corticosteroids</p> <p>Komparator: Placebo oder aktiver Komperator</p> <p>Endpunkt: (1) Relapses: relapses over 12, 24, or 36 months after</p>

	<p>randomisation or at the end of the study. A more stringent 48-hour criterion has been used in some RCTs, (2) Disability progression: proportion of participants who experienced disability progression over 24 or 36 months after randomisation or at the end of the study (3) Acceptability: Treatment discontinuation was used to assess acceptability and was measured by the dropout rate, that is the proportion of participants who were lost to follow-up or definitely discontinued treatment (withdrawals) but completed follow-up, out of the total number of participants randomly assigned to each treatment arm, (4) UE, SUE</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 30.02.2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 44 RCTs (n=17.401) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool Heterogenität: I² statistic</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualitätsbewertung: five out of 44 (11%) trials were judged at low RoB, 21 (48%) were evaluated at moderate RoB, and 18 (41%) were judged at high RoB.</p> <p>Eingeschlossenen Studien: Forty-four trials in which 17,401 participants had been randomised were included in this review.</p> <p>Twenty-three trials included RRMS (9096 participants, 52%), 18 trials included progressive MS (7726, 44%), and three trials included both RRMS and progressive MS (579, 3%).</p> <p><i>Hinweis: es werden ausschließlich die Ergebnisse zur relevanten Pat. Population (RRMS) und mit aktiven Komparatoren berichtet</i></p> <p>(1) Recurrence of relapses over 12 months</p> <ul style="list-style-type: none"> • Data for RRMS was provided in 13 out of 17 trials, with 2770 (77%) participants → three studies with 2036 RRMS participants (14% of those included in this review) compared natalizumab with IFNβ-1a (Avonex) (SENTINEL 20066), IFNβ-1a (Avonex) with IFNβ-1b (Betaseron) (INCOMIN 2002), and IFNβ-1a (Rebif) versus IFNβ-1a (Avonex) (EVIDENCE 2007). • Natalizumab reduced the odds compared with IFNβ-1a (Avonex) (OR 0.40, 95% CI 0.32 to 0.51), a 60% reduction in the number of RRMS participants who had relapses over 12 months. • IFNβ-1a (Rebif) also might have decreased the odds compared to IFNβ-1a (Avonex) (OR 0.79, 95% CI 0.58 to 1.07). • INCOMIN 2002 was judged to have very low quality evidence to allow a meaningful comparison between IFNβ-1b (Betaseron) and IFNβ-1a (Avonex). • Mitoxantrone might have decreased the odds of the participants with progressive MS, compared to long-term corticosteroids (OR 0.25, 95% CI 0.07 to 0.90) but the CI around the estimate of treatment effect was very wide (Edan 1997). <p>(2) Recurrence of relapses over 24 months</p> <ul style="list-style-type: none"> • four trials in RRMS (4427, 25% of those included in this review)

provided direct comparisons between treatments, natalizumab versus IFN β -1a (Avonex) (SENTINEL 2006), IFN β -1b (Betaseron) versus IFN β -1a (Avonex) (INCOMIN 2002), IFN β -1b (Betaseron) versus glatiramer acetate (BEYOND 2009), and glatiramer acetate versus IFN β -1a (Rebif) (REGARD 2008). One three-arm trial (Etemadifar 2006) compared IFN β -1b (Betaseron), IFN β -1a (Avonex), and IFN β -1a (Rebif).

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

(3) Disability progression over 24 months

- direct comparisons of active agents were available from five two-arm studies with 4668 RRMS participants (31% of those included in this review) comparing natalizumab versus IFN β -1a (Avonex) (SENTINEL 2006), IFN β -1b (Betaseron) versus IFN β -1a (Avonex) (INCOMIN 2002), IFN β -1b (Betaseron) versus IFN β -1a (Rebif) (Koch-Henriksen 2006), glatiramer acetate versus IFN β -1b (Betaseron) (BEYOND 2009), and glatiramer acetate versus IFN β -1a (Rebif) (REGARD 2008).
- Natalizumab and IFN β -1b (Betaseron) were significantly
- more effective (OR 0.62, 95% CI 0.49 to 0.78; OR 0.35, 95% CI 0.17 to 0.70, respectively) than IFN β -1a (Avonex) for RRMS.
- The quality of the evidence was too low to allow meaningful comparisons of IFN β -1b (Betaseron) with IFN β -1a (Rebif), and glatiramer acetate with IFN β -1b (Betaseron) or with IFN β -1a (Rebif).
- One small trial (Edan 1997) comparing mitoxantrone with long-term corticosteroids in progressive MS patients did not find a difference between the two treatments.

Network meta-analysis (combination of direct and indirect comparisons)

(4) Relapses over 12, 24, and 36 months

- Relapses over 12 months were provided in 16 trials (4817 participants, 32% of those included in this review) and nine treatments, IFN β -1b (Betaseron), IFN β -1a (Avonex), IFN β -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.
- Relapses at 24 months were provided in 16 trials (7269, 48% of those included in this review) and nine treatments, IFN β -1b (Betaseron), IFN β -1a (Avonex), IFN β -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%), IFN β -1a (Rebif) (median OR 0.46, 95% CrI 0.25 to 0.71; SUCRA = 53%), IFN β -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).

- Progression at 24 months was provided in 15 two-arm studies (7444 participants, 50% of those included in this review) and eight treatments, IFN β -1b (Betaseron), IFN β -1a (Avonex), IFN β -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).

(5) Acceptability of the interventions

- 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.

(6) UE/ SUE:

- Serious adverse events (SAEs): no statistically significant effect of the treatments compared to the placebo groups.
- 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

	<p>cancer: No stat. significant differences.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (24 months) compared to placebo. • The direct comparison analysis suggested that natalizumab and IFNβ-1a (Rebif) probably decreased the odds of participants with RRMS having disability progression at two years' follow-up, with an absolute reduction of 14% and 10%, respectively. However, these findings also should be interpreted with caution because only one study was available for each of the two agents and both studies used a surrogate outcome to measure disability progression. • On the basis of high quality evidence, natalizumab and IFNβ-1a (Rebif) are superior to all other treatments for preventing clinical relapses and disability progression in the short-term(24months) in patients with RRMS.Natalizumab can induce progressive multifocal leukoencephalopathy, especially with more than two years of treatment. • The lack of convincing efficacy data shows that IFNβ-1a (Avonex), has a favourable benefit-risk balance in RRMS. [...] It is important to consider that the clinical effects 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. <p>5. (Im Einzelfall: Kommentar zu Review)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Angaben ob es sich hierbei um therapienaive Patienten oder vorbehandelte Patienten handelt. • Da das Review alle Formen der MS behandelt, wurden nur Ergebnisse zur RRMS extrahiert. • Neue Netzwerkanalyse von gleicher Arbeitsgruppe gibt ein anderes Urteil zu Interferon-beta ab, basierend auf einer neuen Beurteilung der Evidenz aus Netzwerkanalysen. • More than 70% of included studies were sponsored by pharmaceutical companies and this could have influenced the results of our review.
<p>Liu J et al., 2013 [30]. Daclizumab for relapsing remittingmultiple sclerosis (Review)</p>	<p>1. Fragestellung To assess the safety of daclizumab and its efficacy to prevent clinical worsening in patients with RRMS.</p> <p>2. Methodik Population: Pat. mit RRMS Intervention: Daclizumab (als Mono- oder Kombinationstherapie) Komparator: Placebo oder aktiver Komperator</p>

Endpunkt: (1) Increased disability change defined as a six months' sustained increase in EDSS of at least 1 to 2 points change (2) Proportion of patients who had new clinical relapses (3) Number of patients who exhibited any type of adverse events etc.
Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Mai 2013
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 RCTs (n=851)
Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool
Heterogenität: I² statistic

3. Ergebnisdarstellung

Qualitätsbewertung:

Wynn 2010	Gold 2013	
+	+	Random sequence generation (selection bias)
?	+	Allocation concealment (selection bias)
+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	Selective reporting (reporting bias)
?	?	Other bias

Eingeschlossenen Studien: One study compared the efficacy of daclizumab (high/low doses), given subcutaneous versus placebo in 230 interferon beta-treated patients (Wynn 2010), while the other study evaluated the monotherapy of daclizumab (high/low-dose), in comparison with placebo in 621 patients (Gold 2013).

Wynn 2010:

- Change in EDSS score at 24 weeks in n=230:
- Interferon beta + placebo (n=77): 0 (range -2 to 3)
- Interferon beta + low dose daclizumab (n=78): 0 (-2 to 4)
- Interferon beta + high-dose daclizumab (n=75): 0 (-2 to 2)
- The proportion of patients who had new clinical relapses and the annualised relapse rate were not significantly different in the interferon and placebo group, in the interferon beta and high-dose daclizumab group, and in the interferon beta and low-dose daclizumab group.

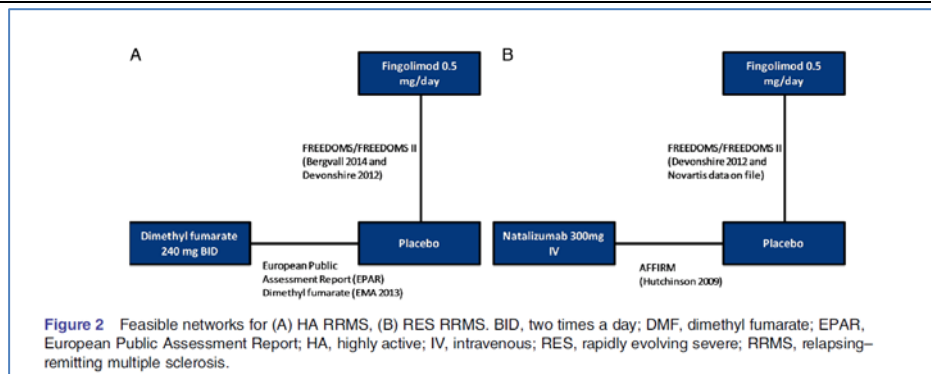
Gold 2013:

- Changes in EDSS score from baseline after 52 weeks in n=621
- Placebo group (n=204): 0.09 ± 0.71
- Low dose daclizumab group (n=208): -0.08 ± 0.52 (p=0.01 versus placebo)
- High dose daclizumab (n=209): 0.05 ± 0.61 (p=0.49)

	<ul style="list-style-type: none"> - At 52 weeks, the annualised relapse rate was lower for patients in low-dose daclizumab (54% reduction, 95% CI 33% to 68%) or high-dose daclizumab (50% reduction, 95% CI 28% to 65%) than for those given placebo. - The proportion of patients with new relapsing MS was significantly reduced in both daclizumab groups (19% in low-dose daclizumab group, 20% in high-dose daclizumab group) compared with placebo group (36%) (P value < 0.0001 and P value = 0.00032, respectively) <p>Adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> • With regards to safety, no change in number of patients with any adverse events (RR 0.98, 95% CI 0.89 to 1.07) or serious adverse events (RR 1.15, 95% CI 0.29 to 4.54) was found in daclizumab groups compared with placebo group. Infections were the most frequent adverse events and were resolved with standard therapies.
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • There is insufficient evidence to determine whether daclizumab is more effective than placebo in patients affected by relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) both in terms of clinical and magnetic resonance imaging (MRI) measures of outcomes. • The efficacy of daclizumab still needs to be further evaluated. Daclizumab appears to be relatively well tolerated. <p>5. <i>(Im Einzelfall: Kommentar zu Review)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Angaben ob es sich hierbei um therapienaive Patienten oder vorbehandelte Patienten handelt. • Studien wurden durch Facet Biotech und Biogen Idec sowie Biogen Idec und Abbvie Biotherapeutics Inc finanziert.

Systematische Reviews

<p>Huisman E et al., 2017 [16].</p> <p>Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing–remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objectives of this study were to conduct a SLR (systematic literature review) and to assess the feasibility of conducting a Bayesian NMA to evaluate the relative efficacy and safety of DMTs in patients with highly active (HA) or rapidly evolving severe (RES).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with HA RRMS or RES RRMS</p> <p>Intervention: Fingolimod, Beta interferon, Glatiramer acetate, Natalizumab, Teriflunomide, Dimethyl fumarate, Alemtuzumab</p> <p>Komparator: Any of the interventions above or best supportive care</p> <p>Endpunkt: Functional Outcomes: Annualized relapse rate (ARR), ARR ratio, Hazard ratio (HR) for time to relapse, HR for disability progression (at 3 and 6 months or otherwise), Proportion of patients with no relapses, Mean change from baseline in EDSS score, Proportion of patients disease activity free, Proportion of patients with no change in EDSS; MRI Outcomes: Mean number of new or enlarged T2 hyper intense lesions, Proportion of patients with no T2 lesions, Mean MS Functional composite scale z-score</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): November 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) critical assessment checklist</p> <p>Heterogenität: To reduce the risk of bias in an NMA, only data from studies with similar study design and patient populations should be compared.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualitätsbewertung:</u> Many items of the risk of bias assessment were not well reported and therefore the risk of bias of the included subgroup analyses is unclear.</p> <p><u>Eingeschlossenen Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – The studies included were all post hoc subgroup analyses of double-blind, parallel-group, multicentre phase III RCTs. – HA RRMS (N=4) and RES RRMS (N=3) or both separately (N=1) – The subgroup analysis for natalizumab reported on one RCT (AFFIRM), whereas fingolimod and DMF were supported by pooled analysis of two studies (FREEDOMS/FREEDOMS II and DEFINE/ CONFIRM, respectively).



HA RRMS:

- no statistically significant difference between fingolimod and DMF on ARR and disability progression; mean rate ratio of 0.91 (95% CrI 0.57, 1.47) and HR of 0.55 (95% CrI 0.21, 1.12), respectively.

RES RRMS:

no statistically significant difference was found for the comparison of fingolimod with natalizumab for ARR and disability progression (3-month and 6-month confirmed); mean rate ratio of 1.72 (95% CrI 0.84, 3.52) and HR of 1.62 (95% CrI 0.51, 5.13) for 3-month confirmed disability progression and 1.86 (95% CrI 0.49, 7.12) for 6-month confirmed disability progression, respectively.

NMA: it was not possible to evaluate whether direct and indirect evidence were in agreement in closed loops.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Data limitations are apparent when conducting an informative indirect comparison for the HA and RES RRMS subgroups as the subgroups analyses were retrospective analyses of studies powered to indicate differences across entire study populations. Comparisons across treatments in HA or RES RRMS will be associated with high levels of uncertainty until new data are collected for these subgroups.

5. (Im Einzelfall: Kommentar zu Review /LL)

- It should also be noted that all included studies were post hoc subgroup analyses of large randomised trials, which were not powered to detect a statistically significant difference between interventions in the HA or RES RRMS subgroups.
- Keine Angaben ob es sich hierbei um therapienaive Patienten oder vorbehandelte Patienten handelt.

Olyaeemanesh A et al., 2016 [31].

Safety and effectiveness assessment of intravenous immunoglobulin in the treatment

1. Fragestellung

We conducted a meta-analysis of the trials in order to provide an overall evaluation of the safety and effectiveness of IVIG in relapsing–remitting MS compared to other drugs currently available for the treatment of disease activity in MS.

2. Methodik

Population: participants were diagnosed with definite MS (according to the McDonald diagnostic criteria). Participants may have had relapsing–remitting MS.

of relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis

Intervention: immunoglobulins (intravenous)
 Komparator: k.A.
 Endpunkt: Progression of the disease was evaluated using the Expanded Disability Status Scale (EDSS): (1) The proportion of patients remaining relapse-free at the end of the treatment Period, (2) Annualized relapse rate, relapse rate, expressed as the number of relapses per annum in each treatment arm, (3) The proportion of patients improved in EDSS, (4) The proportion of patients deteriorated in EDSS.
 Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 2014 (update in 2015)
 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs (N=537)
 Qualitätsbewertung der Studien: quality evaluation of evidence for trails in this review by Cochrane Reviewer's Handbook
 Heterogenität: I²

3. Ergebnisdarstellung
 Eingeschlossenen Studien:

RCT Study	Design	N
Fazekas et al. (1997)	PG	IVIG:75 Placebo:73
Achiron et al. (1998)	PG	IVIG:20 Placebo:20
Strasser et al. (2000)	PG	IVIG:75 Placebo:75
Lewanska et al. (2002)	PG	IVIG:17 IVIG:15 Placebo:17
Kocer et al. (2004)	PG	IVIG:12 Placebo:12
Fazekas et al. (2008)	PG	IVIG:44 IVIG:42 Placebo:41

Abk: PG= parallel groups; IVIG= intravenous immunoglobulin; EDSS= Expanded Disability Status Scale; MS= multiple sclerosis

Progression of Disease (Disability) (N=5 RCTs)

- No significant differences between EDSS from baseline (SMD, -0.025; 95% CI, -0.211 to 0.161; p= 0.860) → no evidence of heterogeneity among the studies (p= 0.860, $\chi^2= 2.57$, I²=0.0%).

Reduction in EDSS score (N=4 RCTs)

- The decrease in EDSS score was defined as an effect size (SMD) -0.052 with a 95% confidence interval from -0.288 to 0.183 (p= 0.663), and the difference was not statistically significant → There was evidence of heterogeneity among the studies although it was not statistically significant.

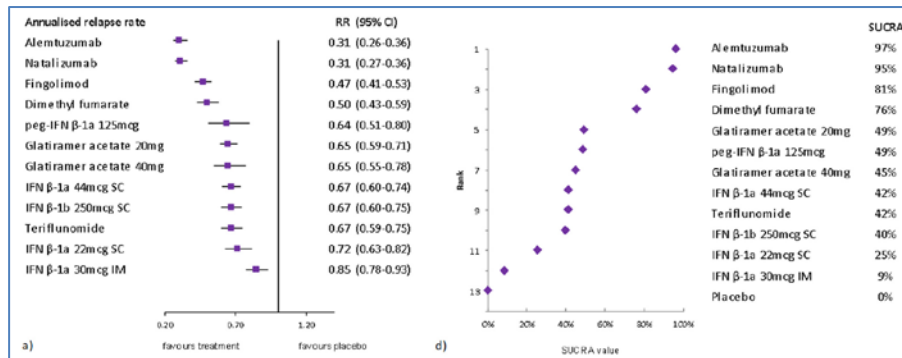
Proportion of Relapse-free Patients (N=4):

- This proportion was statistically higher for those treated with IVIg with a pooled odds Ratio (OR) of 1.693 with a 95% confidence interval of 1.205- 2.380.
- The difference was statistically significant with a p-value of 0.002. In addition, no evidence of heterogeneity was found among the studies (p= 0.007), indicating that the results were consistent over

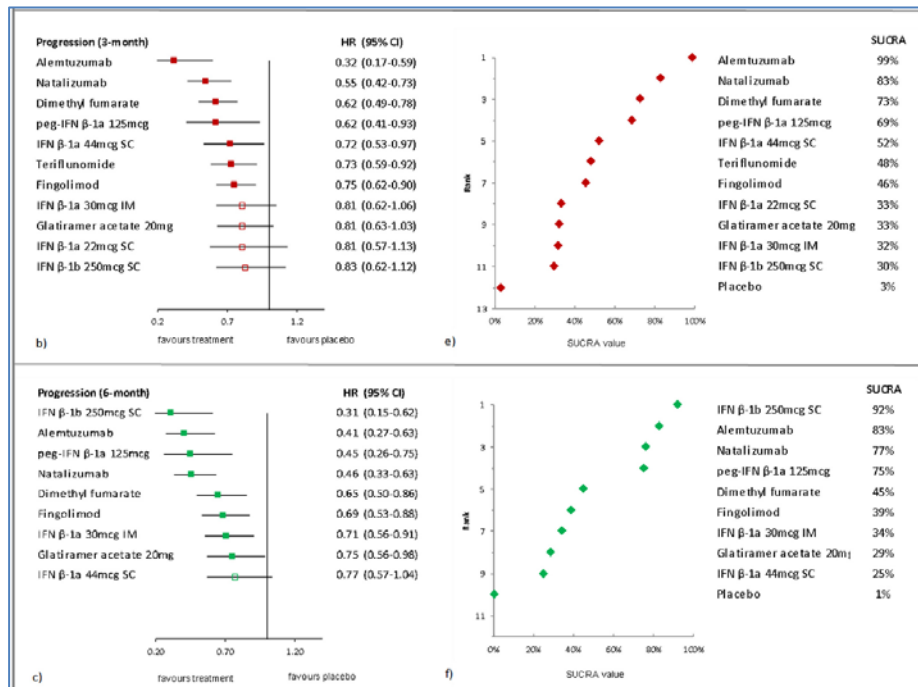
	<p>the trials.</p> <p>Relapse Rate (N=4):</p> <ul style="list-style-type: none"> - No significant difference between IVIG and placebo groups (SMD= 0.136; 95%CI, - 0.090 to 0.361; p= 0.238) <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The results of the present overview revealed that IVIg does not have an effect on the EDSS scores compared to placebo; and although it was decreased, it was not statistically significant.</p> <p>Thus, based on the results of this meta-analysis, immunoglobulin can be considered as an alternative option, second-line therapy, or adjuvant therapy considering its beneficial effect (high tolerance, need to be injected with longer intervals, etc.) for treating relapsing–remitting MS patients.</p> <p>5. <i>(Im Einzelfall: Kommentar zu Review /LL)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Placebovergleiche – Gemäß Fazit: immunoglobulin can be considered as an alternative option, second-line therapy, or adjuvant therapy considering its beneficial effect
<p>Fogarty E et al., 2016 [6].</p> <p>Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To perform a systematic review and network meta-analysis to evaluate the comparative efficacy of available therapies in reducing relapses and disability progression in RRMS.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adult patients with >90% RRMS (Some studies, while specifying RRMS as an inclusion criterion, also recruited a small number of patients with progressive disease. In these cases, studies which included >10% progressive patients were excluded)</p> <p>Intervention: DMTs (interferon beta-1b (IFN β-1b) subcutaneous (SC) 250 mcg, IFN β-1a SC 22 mcg and IFN β-1a SC 44 mcg, IFN β-1a intramuscular (IM) 30 mcg, pegylated IFN β-1a SC 125 mcg, glatiramer acetate 20 mg, glatiramer acetate 40 mg, natalizumab, alemtuzumab, fingolimod, teri- flunomide, and dimethyl fumarate.</p> <p>Komparator: DMT for RRMS as outlined in “interventions”; placebo</p> <p>Endpunkt: Annualised relapse rate (ARR), disability progression</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): März 2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28 (n=dddd)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Collaboration's Risk of bias tool</p> <p>A network meta-analysis was conducted combining data from trials comparing DMTs with placebo, as well as direct comparative trials. The network meta-analysis was conducted using Bayesian Markov Chain Monte Carlo methods</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualitätsbewertung:</u> The overall risk of bias within included studies was judged to be low in 14 studies (50%), medium in one study (4%) and high in 13 studies (46%).</p> <p><u>Eingeschlossenen Studien:</u> ARR outcomes were obtain from all 28 trials,</p>

while data on disability progression confirmed after three months and six months were available from 16 trials.

Forest plots of treatments versus placebo and Network ranking for a) Annualised relapse rate



Forest plots of treatments versus placebo and Network ranking for b) Disability progression confirmed at three months c) Disability progression confirmed at six months



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Generally, DMTs were superior to placebo in reducing MS relapse rates and disability progression. However the magnitude of the reduction and the uncertainty associated with treatment effects varied between DMTs, and between the different outcomes included in the analysis, leading to variation in the relative ranking of treatments. The monoclonal antibody therapies alemtuzumab and natalizumab were generally among the highest ranked treatments for all outcomes. Among the oral therapies, fingolimod and dimethyl fumarate ranked higher than other therapies for ARR, while there was little difference between teriflunomide and other first-line DMTs for this outcome. Dimethyl fumarate, pegylated IFN β and IFN β 44 mcg occupied higher rankings than other DMTs for disability progression confirmed after three months and there was little to distinguish between the

	<p>rankings of other treatments.</p> <p>5. <i>(Im Einzelfall: Kommentar zu Review /LL)</i></p> <p>Keine Angaben ob es sich hierbei um therapienaive Patienten oder vorbehandelte Patienten handelt.</p>
<p>Couto E et al., 2016 [3].</p> <p>Medicines used for Multiple Sclerosis – A Health Technology Assessment</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p><u>Overall objective</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - To examine the effect and cost-utility of the disease modifying medicines used for patients with relapsing remitting multiple sclerosis in Norway. <p><u>Specific objectives</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - To conduct a systematic review to assess the efficacy and safety of the different disease modifying medicines used for multiple sclerosis with regard to clinical important endpoints - To carry out a health economic evaluation ascertaining cost-utility of the disease modifying medicines used for patients with relapsing remitting multiple sclerosis. <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Pat. Mit RRMS</p> <p>Intervention: dimethyl fumarate, teriflunomide, interferon beta, peg-interferon, glatiramer acetate, natalizumab, fingolimod, and alemtuzumab</p> <p>Komparator: placebo or one of the medicines listed above</p> <p>Endpunkt: Primary outcomes (Clinical relapses, Disability progression measured using the EDSS, Mortality, Serious adverse events); Secondary outcomes: (Withdrawal from study due to adverse events, Stay at hospitals, Health related quality of life measured with EQ-5D</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 9.11. 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 1 SR/HTA und 11 RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: quality of the SR part of the identified HTA using the checklist for SR in the handbook of The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; RCTs: The domains of risk of bias assessed in the HTA report were similar to the Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias</p> <p>We used Grading of recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) to assess the quality of the direct evidence, indirect evidence, and the combined evidence from the NMA</p>

Table 2. Definition of each category for GRADE

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

3. Ergebnisdarstellung

Ergebnisse

Annualized relapse rate: Treatment compared to placebo

- Fifteen treatments were compared to placebo. The highest effect against annual relapse was seen for alemtuzumab 12 mg IV q.d..
- The relative risk ranged between 0.29 (95% CI: 0.23; 0.35) for alemtuzumab 12 mg IV q.d and 0.86 (0.7 to 1.06) for interferon beta-1a 60 mcg IM q.w, compared to placebo.

Annualized relapse rate: Treatment compared with each other

- 24 head-to head comparisons Interferon beta-1a 44 mcg was less effective than alemtuzumab 12 mg (RR; 95% CI=2.21; 1.90 to 2.64).
- Fingolimod oral 0.5 mg and fingolimod oral 1.25 mg performed better than interferon beta-1a 30 mcg, with RRs (95% CI) of 0.57 (0.47 to 0.67) and 0.55 (0.47 to 0.66), respectively.
- Dimethyl fumarate 240 mg two times and three times daily were more effective than glatiramer acetate 20mg, with RRs of 0.77 (0.63 to 0.93) and 0.77 (0.64 to 0.93), respectively.

Disability progression: Treatment compared to placebo

- Seventeen treatments were compared to placebo. The network meta-analysis RRs for disability progression were 0.65 (95% CI: 0.49; 0.85) for dimethyl fumarate 240 mg two times daily, 0.68 (0.52; 0.89) for dimethyl fumarate 240 mg three times daily, 0.71 (0.55; 0.90) for fingolimod oral 0.5 mg, and 0.71 (0.56; 0.90) for fingolimod oral 1.25 mg.

Disability progression: Treatment compared with each other

- We had evidence of very low to moderate quality for two network meta-analysis
- Interferon beta-1a 44 mcg was less effective against disability progression than alemtuzumab 12 mg and 24 mg, with RRs of 1.95 (95% CI: 1.45; 2.59) (evidence of moderate quality) and 2.15 (1.10; 4.55) (evidence of very low quality), respectively.

Withdrawal due to adverse events: Treatment compared to placebo

- We had evidence for 19 treatments versus placebo. The quality of the evidence considered for the whole network was of very low to moderate quality.

- We found RRs for withdrawal due to adverse events of 2.20 (95% CI: 1.29-3.97) for interferon beta-1a 44 mcg (low quality evidence), of 2.21 (1.42; 3.58) for fingolimod oral 1.25 mg (moderate quality), and of 3.57 (1.27; 11.14) and 3.47 (1.25 to 10.9) for peg-interferon beta-1a 125 mcg once every 2 and 4 weeks, respectively (low quality evidence).

Withdrawal due to adverse events: Treatment compared with each other

- The quality of the evidence ranged from very low to moderate.
- Patients withdrew more due to adverse events with interferon beta-1a 44 mcg than with alemtuzumab 12 and 24 mg (RRs of 3.6 (95% CI: 1.88; 7.33), and 4.08 (1.69; 11.42), respectively).

Serious adverse events: Treatment compared to placebo

- Through the network meta-analysis, we had information for 17 treatments.
- Results from the “pairwise comparison method” showed that peg-interferon beta-1a 125 mcg once every 4 and 2 weeks were associated with more serious adverse events than placebo, with RRs of 1.55 (95% CI: 1.12-2.14) and 1.66 (1.21- 2.28), respectively. No statistical differences were found for network analysis.

Change in Expanded Disability Scale: Treatment compared to placebo

- We did not grade the quality of the evidence for this outcome
- Twelve different treatments were compared to placebo in the network meta-analysis.
- Four treatments were statistically significantly more effective than placebo against disability progression: alemtuzumab 24 mg (mean difference=-0.91 (95% CI:- 1.48; -0.4), alemtuzumab 12 mg (-06 (-1.02; -0.24)), interferon beta-1b 250 mcg every other day (-0.58 (-0.94; -0.22)), and interferon beta-1a 44 mcg three times a week (-0.28 (-0.58; -0.02).
- When comparing results obtained through “network meta-analysis approach” and “pairwise comparison method”, we found a difference in the magnitude and statistical significance of the effect for the comparison interferon beta-1a 30 mcg versus placebo. The mean difference in change in EDSS score was -0.59 (-0.86 to -0.32) when considering pairwise comparisons, and -0.22 (-0.48 to 0.02) for the network meta-analysis estimates.

Mortality: Treatment compared to placebo

- Results are available for nineteen treatments compared to placebo.
- None of the examined treatments were associated with a higher risk for mortality than placebo.

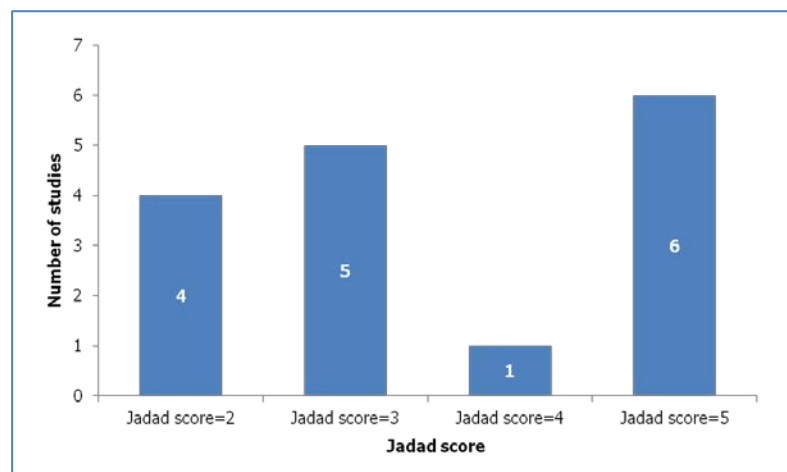
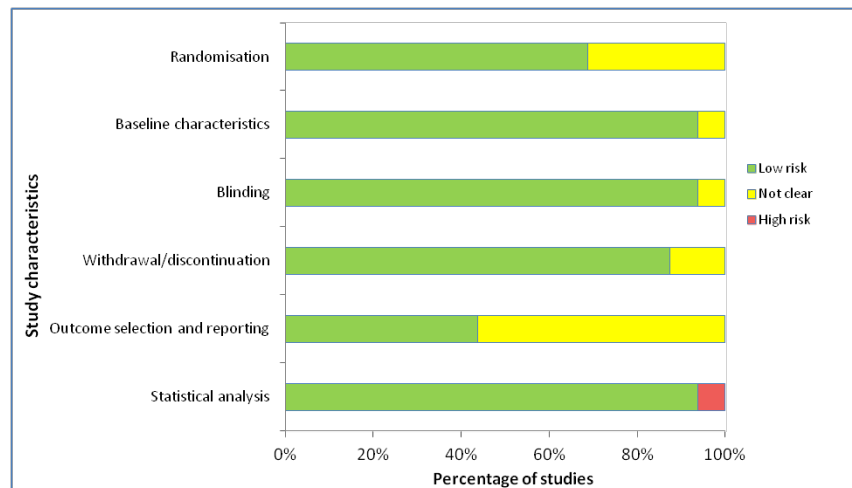
4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

All examined treatments were more effective than placebo against annual relapse. The strongest effect was seen for alemtuzumab 12 mg. Fingolimod oral 1.25 mg and dimethyl fumarate 240 mg two times a day were also associated with a reduction in annualised relapse rate.

	<p>For disability progression, there is high quality evidence showing that dimethyl fumarate 240 mg twice daily and fingolimod oral 0.5 mg are more effective than placebo.</p> <p>For withdrawal due to adverse events, the lower quality of the available evidence provides unclear conclusion. Results indicate that some treatments are associated with more withdrawal due to adverse events than placebo, such as interferon beta-1a 44 mcg, and all regimens of peg-interferon beta-1a mcg.</p> <p>For change in disability status, serious adverse events and mortality, we did not assess the quality of the available evidence. Therefore, one cannot conclude on how reliable results are for these outcomes. Our results indicate that interferon beta-1a 30 mcg is related to a negative progression in disability status scale. Finally, our results did not show that examined treatments increased mortality.</p> <p>These results should be considered bearing in mind that some of them are first line treatments while others are used as second line treatments, and may not be relevant to whole type of MS patients.</p> <p>5. <i>(Im Einzelfall: Kommentar zu Review /LL)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Autoren adressieren, dass in den HTA sowohl um threapienaive, als auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden (Mischpopulation): „These results should be considered bearing in mind that some of them are first line treatments while others are used as second line treatments, and may not be relevant to whole type of MS patients“
<p>Tolley K et al., 2015 [33].</p> <p>A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the relative efficacy and safety of peginterferon beta-1a compared to other injectable DMTs approved for the treatment of RRMS</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: RRMS or a patient population with a subgroup composed of >80% of patients with RRMS</p> <p>Intervention: peginterferon beta-1a 125 µg every 2 weeks</p> <p>Komparator: IFN beta-1a 30 µg QW, IFN beta-1b 250 µg every other day (EOD), IFN beta-1a 22 µg three times a week (TIW), IFN beta-1a 44 µg TIW, GA 20mg OD or placebo</p> <p>Endpunkt: ARR (measured at study endpoint), CDP3M and CDP6M (including onset of disability progression at the end of the randomized phase of the trials). Safety: most common AEs (≥5% incidence in any treatment group), annual incidence of any AEs or serious AEs</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2014 (Articles were limited to those published in English)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16 RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score</p> <p>Heterogenität:</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • In terms of quality assessment, all 16 trials were randomized, but only

11 trials reported the randomization method and treatment allocation concealment. The majority of trials (15 of 16) were blinded appropriately to avoid detection bias, and there were no major imbalances in the baseline characteristics of the treatment groups. All but one trial analyzed outcomes on an intention- to-treat basis.

- Baseline patient characteristics were similar across trials and treatments. The mean age across trials ranged from 29–39 years, and the majority of participants were female and Caucasian. There were variations in the mean disease duration across trials, with values ranging from 1–8.3 years.
- Similarly, there were variations in the definition of relapse across trials, particularly the duration of symptoms.
- Of the 16 trials included in the analysis, nine defined relapse as the appearance of a new neurological symptom or worsening of an old symptom lasting at least 24 hours. Five trials required a duration lasting at least 48 hours, and two trials did not specify the duration.



Ergebnisse

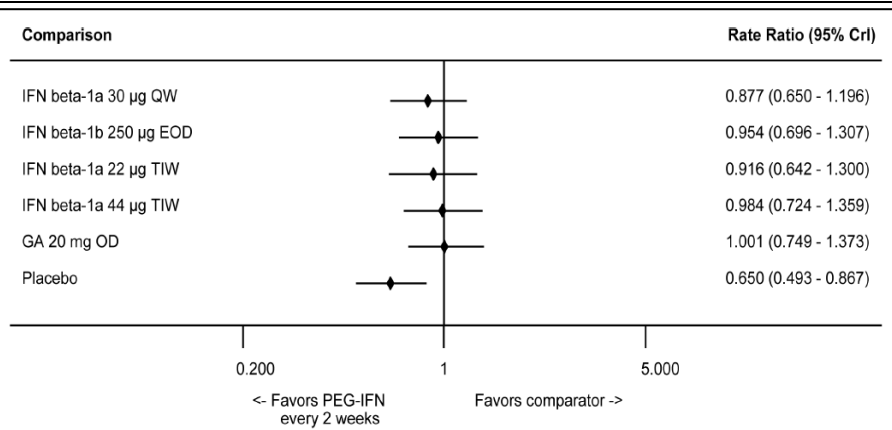


Fig 5. Summary Plot Showing Relative ARR of Peginterferon Beta-1a vs Other Injectables (RR and 95% CrI). Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; RR, rate ratio; TIW, 3 times a week.

doi:10.1371/journal.pone.0127960.g005

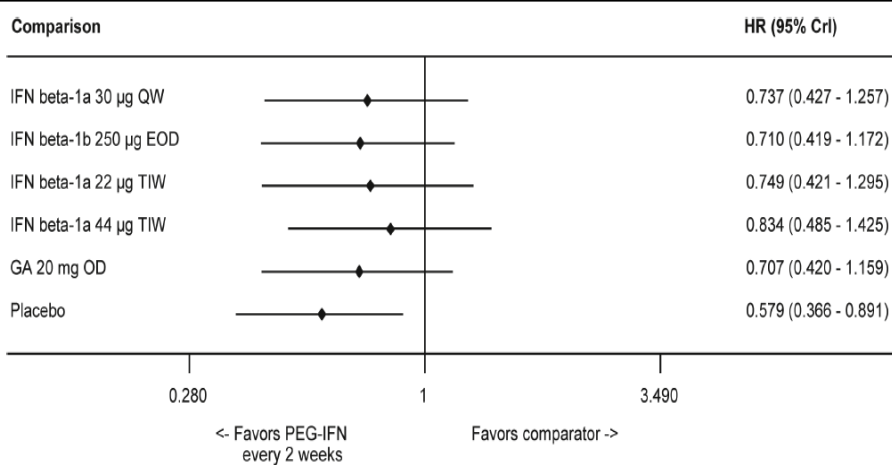


Fig 6. Summary Plot Showing the CDP3M for Peginterferon Beta-1a vs Comparators (HR and 95% CrI). Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; HR, hazard ratio; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; TIW, 3 times a week.

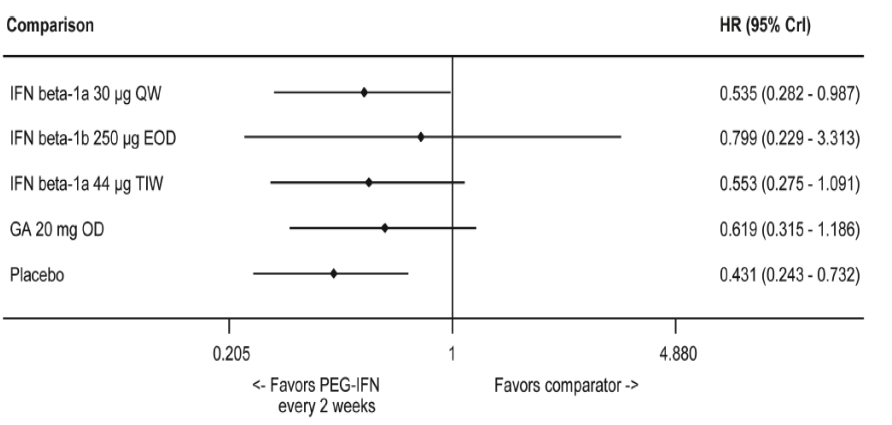


Fig 7. Summary Plot Showing the CDP6M for Peginterferon Beta-1a vs Comparators (HR and 95% CrI). Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: CDP6M, 6-month confirmed disability progression; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; HR, hazard ratio; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; TIW, 3 times a week.

Adverse Events

- Comparison of AEs was not possible within the NMA. However, based on a non-meta-analyzed comparison the safety and tolerability profile of peginterferon beta-1a 125 µg every 2weeks appears consistent with that of other evaluated treatments, with no evidence for additional AE

	<p>burden.</p> <ul style="list-style-type: none"> The most frequently reported AE for peginterferon Beta-1a, is similar between peginterferon beta-1a and IFN beta-1a 44 µg TIW, and higher than those reported for other IFNs and GA. However, similar to IFNs and GA, the majority of patient-reported injection site reactions with peginterferon beta-1a were mild or moderate, with only 3% of patients reporting severe injection-site reactions over 2 years of treatment <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Based on the evidence from the systematic literature review and NMA, peginterferon beta-1a demonstrated comparable efficacy compared to non-pegylated IFNs and GA in the treatment of RRMS. In addition, based on the descriptive analysis of relative safety data, peginterferon beta-1a is well-tolerated and has the potential to reduce the frequency of some of the more prevalent AEs associated with most injectable DMTs, such as flu-like symptoms and injection site reactions. The efficacy profile, the lower injection frequency, and a consistently more favorable safety profile of the peginterferon beta-1a 125 µg every 2 weeks regimen make it a suitable alternative to other approved injectable DMTs for the treatment of patients with RRMS</p> <p>5. <i>(Im Einzelfall: Kommentar zu Review)</i> Heterogenität der Studien bezüglich Definition „relapse of disease“ sowie der Krankheitsdauer.</p>
<p>Hutchinson M et al., 2014 [17]. 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</p>	<p>1. Fragestellung 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)</p> <p>2. Methodik Population: Adults with RRMS Intervention: Dimethyl fumarate Komparator: DMTs (interferon [IFN] beta-1a, IFN beta-1b, glatiramer acetate [GA], fingolimod, natalizumab, and teriflunomide). Endpunkte: Annualized relapse rate (ARR), disability progression, and safety outcomes Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1 January 1960 to 15 November 2012. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 RCTs Qualitätsbewertung der Studien: The extracted studies were assessed for quality by means of a study grade and Jadad score.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung <u>Qualitätsbewertung:</u> Included studies were considered of good quality in terms of reporting and more than 50% of studies used an adequate method for allocation concealment and randomization The majority of the studies (ca. 90%) presented low risk of bias for baseline compatibility (93%), method of blinding (78%), withdrawals rate between treatment arms (81%), and</p>

statistical methodology (89%)

Eingeschlossenen Studien:

- Of the studies included in the review, more than half of the RCTs (n=14) were Phase III and three studies each were Phase IV and Phase II.
- 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.

Annualized relapse rate:

- BG-12 240 mg BID is statistically superior to the majority of comparators → 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]).
- The MTC results also show that the 19.2% improvement in ARR with fingolimod 0.5 mg QD compared to BG-12 was not statistically significant (rate ratio: 1.192 [95% CI: 0.974–1.460]).

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.

Safety:

- 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. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- This study demonstrated that BG-12 has a more favorable efficacy profile than IFN beta treatments, GA, teriflunomide, and placebo. Only natalizumab had a superior efficacy profile for ARR compared to BG-12, with the observed slight numerical advantage of fingolimod

	<p>compared to BG-12 for ARR not reaching statistical significance.</p> <ul style="list-style-type: none"> - There was no significant difference between BG-12 and comparators, with the exception of placebo, for 12 week sustained disability progression at 24 months. - 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. <p>5. <i>(Im Einzelfall: Kommentar zu Review)</i></p> <p>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.</p>
<p>CADTH, 2014 [2].</p> <p>Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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? <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients diagnosed with RRMS</p> <p>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)</p> <p>Intervention und Komparator: Disease-modifying agents</p> <p>Currently available (formulations and doses approved and available in Canada only will be included)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fingolimod - oral • Interferon beta-1 a - injectable • Interferon beta-1 b- injectable • Natalizumab - injectable • Glatiramer acetate – injectable • Teriflunomide - oral • Dimethyl fumarate - oral • Alemtuzumab – injectable • Placebo <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relapse • Disability • MRI changes

- Quality of life
- Deaths
- Serious adverse events
- Discontinuation of treatment because of adverse events
- Adverse events

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 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: 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

- 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.

Eingeschlossenen Studien:

Table 19: Summary of Included Trials			
Study and Design	Disposition	Population	Interventions
Monotherapy			
AFFIRM (2006) ⁹ DB RCT Multi-centre, multi-country (including Europe, North America)	Randomized: N = 942 Completed: N = 856 (91%)	RRMS patients (18 to 50 years), EDSS: 0 to 5.0, had MRI lesions with MS, with ≥ 1 relapse within 12 months	Natalizumab 300 mg IV every 4 weeks (n = 627) Placebo (n = 315)
BECOME (2009) ¹⁰ Rater-blinded RCT Single centre, US	Randomized: N = 75 Completed: N = 64 (85%)	RRMS (79%) or CIS (21%) patients (18 to 55 years)	Interferon beta-1b 250 mcg SC every other day (n = 36) Glatiramer acetate 20 mg SC q.d. (n = 39)
BEYOND³ (2009) ¹¹ Rater-blinded RCT Multi-centre, 26 countries worldwide	Randomized: N = 2,244 Completed: N = 1,884 (84%)	RRMS patients (18 to 55 years), EDSS: 0-5.0, with ≥ 1 relapse within 12 months	Interferon beta-1b 250 mcg SC every other day (n = 897) Glatiramer acetate 20 mg SC q.d. (n = 448)
Calabrese et al. (2012) ¹² Rater-blinded RCT Single centre, Italy	Randomized: N = 165 Completed: N = 141 (85%)	RRMS patients (18 to 55 years), EDSS: 0-5.0	Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w. (n = 55) Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. (n = 55) Glatiramer acetate 20 mg SC q.d. (n = 55)
CAMMS223 (2008) ¹³ Rater-blinded RCT Multi-centre, multi-country (including Europe, US)	Randomized: N = 334 Completed: N = 250 (75%)	RRMS patients, EDSS: 0 to 3.0, with ≥ 2 relapses in previous 2 years	Alemtuzumab 12 mg IV q.d. 5 consecutive days at 1st month, 3 consecutive days at months 12 and 24 (n = 113) Alemtuzumab 24 mg IV q.d. (n = 110) Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w. (n = 111)
CARE-MS I (2012) ¹⁴ Rater-blinded RCT Multi-centre, multi-country (including Europe, Canada, US)	Randomized: N = 581 Completed: N = 526 (91%)	RRMS patients (18 to 50 years), EDSS: 0-3.0, with ≥ 2 relapses in previous 2 years, had MRI lesions with MS	Alemtuzumab 12 mg IV q.d., 5 consecutive days at month 0, 3 consecutive days at month 12 (n = 386) Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w. (n = 195)

Study and Design	Disposition	Population	Interventions
CARE-MS II (2012) ¹⁵ Rater-blinded RCT Multi-centre, multi-country (including Europe, Canada, US)	Randomized: N = 840 Completed: N = 715 (85%)	RRMS patients (18 to 55 years), EDSS: 0 to 5.0, with ≥ 2 relapses in previous 2 years, had MRI lesions with MS	Alemtuzumab 12 mg IV q.d., 5 consecutive days at month 0, 3 consecutive days at month 12 (n = 436) Alemtuzumab 24 mg IV q.d. (n = 173) Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w. (n = 231)
Clanet et al. (2002) ¹⁶ DB RCT Multi-centre, multi-country (Europe)	Randomized: N = 802 Completed: N = 559 (70%)	RRMS patients (18 to 55 years), EDSS: 2.0 to 5.5, with ≥ 2 relapses in previous 3 years	Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. (n = 402) Interferon beta-1a 60 mcg IM q.w. (n = 400)
Comi et al. (2001) ¹⁷ DB RCT Multi-centre, multi-country (including Europe, Canada)	Randomized: N = 239 Completed: N = 225 (94%)	RRMS patients (18 to 50 years), EDSS: 0 to 5.0, with ≥ 1 relapse in previous 2 years, had MRI lesions with MS	Glatiramer acetate 20 mg SC q.d. (n = 119) Placebo (n = 120)
CONFIRM³ (2012) ¹⁸ Rater-blinded RCT Multi-centre, multi-country (including Europe, North America)	Randomized: N = 1,430 Completed: N = 1,127 (79%)	RRMS patients (18 to 55 years), EDSS: 0 to 5.0, with ≥ 1 relapse in previous year, had ≥ 1 Gd+ enhancing lesion 0 to 6 weeks before randomization	Dimethyl fumarate 240 mg oral b.i.d. (n = 359) Placebo (n = 363) Glatiramer acetate 20 mg SC q.d. (n = 350)
DEFINE³ (2012) ¹⁹ DB RCT Multi-centre, multi-country (including Europe, Canada, US)	Randomized: N = 1,234 Completed: N = 952 (77%)	RRMS patients (18 to 55 years), EDSS: 0 to 5.0, with ≥ 1 relapse in previous year, had ≥ 1 Gd+ enhancing lesion 0 to 6 weeks before randomization	Dimethyl fumarate 240 mg oral b.i.d. (n = 410) Placebo (n = 408)
Study and Design	Disposition	Population	Interventions
Etemadifar et al. (2006) ²⁰ Rater-blinded RCT Single centre, Iran	Randomized: N = 90 Completed: N = 90 (100%)	RRMS patients (15 to 50 years), EDSS: 0 to 5.0, with ≥ 2 relapses in previous 2 years, clinical- or laboratory-supported diagnosis of relapsing MS	Interferon beta-1b 250 mcg SC every other day (n = 30) Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. (n = 30) Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w. (n = 30)
EVIDENCE (2002) ²¹ Rater-blinded RCT Multi-centre, multi-country (including Europe, Canada, US)	Randomized: N = 677 Completed: N = 649 (96%)	RRMS patients (18 to 55 years), EDSS: 0 to 5.5, with ≥ 2 relapses in previous 2 years	Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. (n = 338) Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w. (n = 339)
FREEDOMS³ (2010) ²² DB RCT Multi-centre, multi-country (including Australia, Canada, Europe, South Africa)	Randomized: N = 1,272 Completed: N = 1,034 (81%)	RRMS patients (18 to 55 years), EDSS: 0 to 5.5, with ≥ 2 relapses in previous 2 years	Fingolimod oral 0.5 mg q.d. (n = 425) Placebo (n = 418)
IFNB-MS³ (1993) ²³ DB RCT Multi-centre, multi-country (Canada, US)	Randomized: N = 372 Completed: N = 250 (67%)	RRMS patients (18 to 50 years), EDSS: 0 to 5.5, with ≥ 2 relapses in previous 2 years	Interferon beta-1b 250 mcg SC every other day (n = 124) Placebo (n = 123)
IMPROVE (2010) ²⁴ DB RCT Multi-centre, multi-country (Europe)	Randomized: N = 180 Completed: N = nr	RRMS patients (18 to 60 years), EDSS: 0 to 5.5, with ≥ 1 relapse and ≥ 1 Gd+ MRI lesion in previous 6 months	Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w. (n = 120) Placebo (n = 60)
INCOMIN (2002) ²⁵ Open-label, rater-masked RCT Multi-centre, Italy	Randomized: N = 188 Completed: N = 158 (84%)	RRMS patients (18 to 50 years), EDSS: 1.0 to 3.5, with ≥ 2 relapses in previous 2 years	Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. (n = 92) Interferon beta-1b 250 mcg SC every other day (n = 96)

Johnson et al. (1995)²⁵ DB RCT Multi-centre, US	Randomized: N = 251 Completed: N = 215 (86%)	RRMS patients (18 to 45 years), EDSS: 0-5.0, with ≥ 2 relapses in previous 2 years	Glatiramer acetate 20 mg SC q.d. (n = 125) Placebo (n = 126)
Kappos et al.³ (2011)³⁴ Open-label, rater-masked RCT Multi-centre, multi-country (including America, Europe, Asia)	Randomized: N = 218 Completed: N = 204 (94%)	RRMS patients (18 to 55 years), EDSS: 1.0 to 6.0, with ≥ 2 relapses in previous 3 years; had ≥ 6 T2 lesions per MRI	Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. (n = 55) Placebo (n = 54)
MSCRG (1996)²⁷ DB RCT Multi-centre, US	Randomized: N = 301 Completed: N = 278 (92%)	RRMS patients (18 to 55 years), EDSS: 1.0 to 3.5, with ≥ 2 relapses in previous 3 years	Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. (n = 158) Placebo (n = 143)
O'Connor et al. (2006)²⁸ DB RCT Multi-centre, Canada	Randomized: N = 179 Completed: N = 160 (89%)	RRMS or SPMS patients (18 to 65 years), EDSS: 1.0 to 6.0, with ≥ 2 relapses in previous 3 years	Teriflunomide oral 7 mg q.d. (n = 61) Teriflunomide oral 14 mg q.d. (n = 57) Placebo (n = 61)
PRISMS (1998)²⁹ DB RCT Multi-centre, multi-country (including Australia, Canada, Europe)	Randomized: N = 560 Completed: N = 502 (90%)	RRMS patients, EDSS: 0 to 5.0, with ≥ 2 relapses in previous 2 years	Interferon beta-1a 22 mcg SC t.i.w. (n = 189) Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w. (n = 184) Placebo (n = 187)
Study and Design	Disposition	Population	Interventions
REGARD(2008)³⁰ Open-label, rater-masked RCT Multi-centre, multi-country (Canada, South America, Europe)	Randomized: N = 764 Completed: N = 625 (82%)	RRMS patients, EDSS: 0 to 5.5, with ≥ 1 relapse in previous year	Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w. (n = 386) Glatiramer acetate 20 mg SC q.d. (n = 378)
Saida et al.³ (2012)³¹ DB RCT Multi-centre, Japan	Randomized: N = 171 Completed: N = 147 (86%)	RRMS patients (18 to 60 years), EDSS: 0 to 6.0, with ≥ 2 relapses in previous 2 years	Fingolimod oral 0.5 mg q.d. (n = 57) Placebo (n = 57)
TEMPO (2011)³² DB RCT Multi-centre, multi-country (including Canada, Europe, US)	Randomized: N = 1,088 Completed: N = 798 (73%)	RRMS patients (18 to 55 years), EDSS: 0 to 5.5, with ≥ 2 relapses in previous 2 years	Teriflunomide oral 7 mg q.d. (n = 365) Teriflunomide oral 14 mg q.d. (n = 358) Placebo (n = 363)
TRANSFORMS³ (2010)³³ DB RCT Multi-centre, multi-country (including Canada, Australia, Europe, and US)	Randomized: N = 1,292 Completed: N = 1,153 (89%)	RRMS patients (18 to 55 years), EDSS: 0 to 5.5, with ≥ 2 relapses in previous 2 years	Fingolimod oral 0.5 mg q.d. (n = 431) Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. (n = 435)
Combination Therapy			
CombiRx (2013)³⁵ Phase 3 DB RCT Multi-centre, US and Canada	Randomized: N = 1,008 Completed: N = 814	RRMS patients (18-60 years), EDSS: 0 to 5.5, with ≥ 2 relapses in previous 3 years	Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. + glatiramer acetate 20 mg SC q.d. (n = 499) Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. (n = 250) Glatiramer acetate 20 mg SC q.d. (n = 259)
Study and Design	Disposition	Population	Interventions
Freedman et al. (2012)³⁶ DB RCT Multi-centre, multi-country (Canada, Germany, Italy, Spain, US)	Randomized: N = 118 Completed: N = 107 (91%)	RRMS or SPMS patients (18 to 55 years), EDSS: 0-5.5, had no relapse for 8 weeks, received stable dose of interferon beta for ≥ 26 weeks	Teriflunomide oral 7 mg q.d. + interferon beta (n = 37) Teriflunomide oral 14 mg q.d. + interferon beta (n = 38) Placebo + interferon beta (n = 41)
GLANCE(2009)³⁷ DB RCT Multi-centre, 25 countries (including Canada, US)	Randomized: N = 110 Completed: N = 95 (86%)	RRMS patients (18 to 55 years), EDSS: 0-5.0, treated with glatiramer acetate for ≥ 12 months, with ≥ 1 relapses, had MRI lesions with MS	Natalizumab 300 mg IV every 4 weeks + glatiramer acetate 20 mg SC q.d. (n = 55) Placebo + glatiramer acetate (n = 55)
SENTINEL (2006)³⁸ DB RCT Multi-centre, 25 countries (including Europe, US)	Randomized: N = 1,171 Completed: N = 1,003 (86%)	RRMS patients (18 to 55 years), EDSS: 0 to 5.0, with ≥ 1 relapse in previous year, had received treatment with interferon beta-1a	Natalizumab 300 mg IV every 4 weeks + interferon beta-1a (n = 589) Placebo + interferon beta-1a (n = 582)

Table 22: Overview of Evidence and Analyses Performed				
Outcomes	No. of Treatment Strategies	No. of Pairwise Comparisons	No. of Studies and Patients	Type of Analysis Conducted
Annualized relapse rate	14	24	27 RCTs (N = 16,998)	Pairwise and MTC
Proportion of patients relapse-free	14	24	26 RCTs (N = 14,274)	Pairwise
Proportion of patients with sustained disability progression	14	23	19 RCTs (N = 15,982)	Pairwise and MTC
Mean change in EDSS	10	16	13 RCTs (N = 6,045)	Pairwise
Serious adverse events	12	17	16 RCTs (N = 13,108)	Pairwise
Treatment discontinuation because of adverse events	14	23	21 RCTs (N = 16,434)	Pairwise

Monotherapie

- 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

- 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-naive 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

	<p>or disability with combination therapy; however, both 24-week trials did report more favourable MRI findings with combination therapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
	<p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Anmerkungen der Autoren</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>5. (Im Einzelfall: Kommentar zu Review)</p> <p>There is also limited clinical evidence relating to the sequential use of</p>

	treatments after failure of first-line treatment or switching across treatments. The CADTH systematic review identified no trials specifically designed to assess the comparative efficacy and safety of disease-modifying treatments in patients who had failed, or were intolerant to, <u>previous treatments.</u>
--	---

Leitlinien

<p>AIAQS, 2012 [1].</p> <p>Clinical practice guideline on the management of people with multiple sclerosis</p>	<p>TREATMENT OF PATIENTS WITH CONFIRMED MS</p> <p>In patients with confirmed MS, what is the effect of disease-modifying drugs?</p> <ul style="list-style-type: none"> – (The Agència d’Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) is a founding member of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), a corporate member of the Health Technology Assessment International (HTAi), a member of the Guidelines International Network (G-I-N) and the CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP) 									
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>The guideline working group has been structured as a steering committee with a coordinating team, multidisciplinary clinical team, technical team and external reviewers.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Suchzeitraum: August 2011 (fortnightly literature alerts were activated between July and September, 2012) – Search for systematic reviews (SR), including randomised controlled trials (RCT), parallel clinical trials, open-label extension studies of RCTs and observational studies, available guidelines – No language restrictions – Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions criteria were applied for the RCTs and observational studies + AMSTAR instrument for SR <p>LoR: GRADE</p> <p>GoR: GRADE</p> <p>The recommendation categories suggested by GRADE are: strongly in favour (“We recommend doing”), weakly in favour (“We suggest to do”), weakly against (“We suggest NOT to do”) and strongly against (“We recommend NOT to do”).</p>									
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Interferon beta</p> <table border="1" data-bbox="414 1512 1321 1966"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Interferon beta</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #d9e1f2;">Strong</td> <td>In patients with relapsing-remitting MS and clinical activity with attacks, treatment with interferon beta (1a or 1b) is recommended to reduce the frequency of these attacks.</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d9e1f2;">Weak</td> <td>In patients with relapsing-remitting MS and clinical activity with attacks, treatment with interferon beta (1a or 1b) is recommended to slow down disability progression.</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d9e1f2;">Weak</td> <td>In patients with secondary-progressive MS and clinical activity with attacks, subcutaneous treatment with interferon beta 1b or interferon beta 1a is recommended to reduce the frequency of attacks and slow down disability progression measured using the EDSS scale.</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d9e1f2;">Strong</td> <td>Treatment with interferon beta (1a or 1b) is NOT recommended in patients with primary-progressive MS.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Studies included into analysis: INFB MS 1993, MSCRG 1996, PRISMS 1998 and PRISMS4 2001 INFB MS 1993, MSCRG 1996, PRISMS 1998</p>	Interferon beta		Strong	In patients with relapsing-remitting MS and clinical activity with attacks, treatment with interferon beta (1a or 1b) is recommended to reduce the frequency of these attacks.	Weak	In patients with relapsing-remitting MS and clinical activity with attacks, treatment with interferon beta (1a or 1b) is recommended to slow down disability progression.	Weak	In patients with secondary-progressive MS and clinical activity with attacks, subcutaneous treatment with interferon beta 1b or interferon beta 1a is recommended to reduce the frequency of attacks and slow down disability progression measured using the EDSS scale.	Strong
Interferon beta										
Strong	In patients with relapsing-remitting MS and clinical activity with attacks, treatment with interferon beta (1a or 1b) is recommended to reduce the frequency of these attacks.									
Weak	In patients with relapsing-remitting MS and clinical activity with attacks, treatment with interferon beta (1a or 1b) is recommended to slow down disability progression.									
Weak	In patients with secondary-progressive MS and clinical activity with attacks, subcutaneous treatment with interferon beta 1b or interferon beta 1a is recommended to reduce the frequency of attacks and slow down disability progression measured using the EDSS scale.									
Strong	Treatment with interferon beta (1a or 1b) is NOT recommended in patients with primary-progressive MS.									

Auswahl Referenzen

- Rice GP, Incorvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD002002.
- 90. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. Neurology. 2001;56(12):1628-36.
- 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.
- Clanet M, Radue EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R, Sandberg-Wollheim M, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. Neurology. 2002;59(10):1507-17.
- O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. Lancet Neurol. 2009;8(10):889-97.
- Secondarily Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. Neurology. 2001;56(11):1496-504.
- Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, Hansen HJ, Mellgren SI, Myhr KM, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(5):706-10.
- Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. Neurology. 2002;59(5):679-87.
- Li DK, Zhao GJ, Paty DW. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. Neurology. 2001;56(11):1505-13.
- Kappos L, European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Lancet. 1998;352(9139): 1491-7.

Glatiramer acetate

Glatiramer acetate	
Strong	In patients with relapsing-remitting MS and clinical activity with relapses, treatment with glatiramer acetate is recommended to reduce the frequency these attacks.
Weak	In patients with relapsing-remitting MS and clinical activity with attacks, treatment with glatiramer acetate is recommended to slow down disability progression.
Strong	Treatment with glatiramer acetate is NOT recommended in patients with primary-progressive MS.

Auswahl Referenzen:

- La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(5):CD004678
- Martinelli BF, Rovaris M, Johnson KP, Miller A, Wolinsky JS, Ladkani D, et al. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. Mult Scler. 2003;9(4):349-55.
- Wolinsky JS, Comi G, Filippi M, Ladkani D, Kadosh S, Shifroni G. Copaxone's effect on MRI-monitored disease in relapsing MS is reproducible and sustained. Neurology. 2002;59(8):1284-6.
- Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. Mult Scler. 2010;16(3):342-50.
- Comi G, Cohen JA, Arnold DL, Wynn D, Filippi M. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. Ann Neurol. 2011;69(1):75-82.
- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. Lancet Neurol. 2008;7(10):903-14.
- O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. Lancet Neurol. 2009;8(10):889-97.
- Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, Cook S, O'Connor P, Arnason BG, et al. Interferon beta-1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. Neurology. 2011;76(14):1222-8.

Natalizumab

Natalizumab

Strong	In patients with active relapsing-remitting MS that does not respond to interferon beta or glatiramer acetate, and in patients with aggressive relapsing-remitting forms of MS with no prior disease-modifying treatment, treatment with natalizumab is recommended to reduce the frequency of attacks and slow down disability progression, provided the current indications established by health authorities are met.
<input checked="" type="checkbox"/>	After treatment with natalizumab has commenced, periodic controls (clinical and MRI) are required to identify the signs of development of progressive multifocal leukoencephalopathy.
<input checked="" type="checkbox"/>	It must be taken into account that the use of immunosuppressants such as azathioprine, cyclophosphamide, mitoxantrone or methotrexate increases the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in the case of subsequent administration of natalizumab.

Auswahl Referenzen

- Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis. Archives of Medical Science. 2010;6(2):236-44.
- Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, Galea I. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10):CD007621.
- Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2008;71(10):766-73.
- Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2006;354(9):924-33.
- Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, García-Merino A, Grigoriadis N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. Lancet Neurol. 2011;10(8):745-58.
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2012;366(20):1870-80.

Fingolimod

Fingolimod

Strong	In patients with relapsing-remitting MS that does not respond to interferon beta or glatiramer acetate, and in patients with aggressive relapsing-remitting forms of MS with no prior disease-modifying treatment, treatment with fingolimod is recommended to reduce the frequency of attacks and slow down disability progression, provided the current indications established by health authorities are met.
<input checked="" type="checkbox"/>	Due to eventual heart rhythm involvement, the monitoring guidelines established by the European Medicines Agency must be followed after administration of the first dose of fingolimod.

Auswahl Referenzen

- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):387-401.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):402-15.
- Leyboldt F, Munchau A, Moeller F, Bester M, Gerloff C, Heesen C. Hemorrhaging focal encephalitis under fingolimod (FTY720) treatment: a case report. Neurology. 2009;72(11):1022-4.
- Schwarz A, Korporal M, Hosch W, Max R, Wildemann B. Critical vasospasm during fingolimod (FTY720) treatment in a patient with multiple sclerosis. Neurology. 2010;74(24):2022-4.
- Uccelli A, Ginocchio F, Mancardi GL, Bassetti M. Primary varicella zoster infection associated with fingolimod treatment. Neurology. 2011;76(11):1023-4.
- New drug evaluation. Fingolimod [monografía en Internet]. London (United Kingdom): Greater Manchester. Medicines Management Group; 2011 [consultado octubre de 2011]. Disponible en: http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMG/Groups/Publications/GM_NDE/GM_NDE_38_Fingolimod.pdf.

Mitoxantrone

Mitoxantrone

Strong

Treatment with mitoxantrone is recommended for patients with aggressive relapsing-remitting MS or secondary-progressive MS with attacks that do not respond to appropriate medical therapy and show signs of active inflammation.



Mitoxantrone must be administered in patients with a minimum ventricular ejection fraction of 50% and ultrasound monitoring of left ventricular function is required during treatment and subsequently for a period of several years.



Patients treated with mitoxantrone must undergo periodic haematological controls during treatment and subsequently for a period of several years.

Auswahl Referenzen

- Martinelli BF, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD002127.
- Costa V, McGregor M, Brophy J. The use of mitoxantrone in the treatment of patients with multiple sclerosis: report update. Montreal (Canada): Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (Muhc). Report # 24; 2006.
- Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010;74(18):1463-70.
- Edan G, Comi G, Le PE, Leray E, Rocca MA, Filippi M. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(12):1344-50.
- Jeffery DR, Chepuri N, Durden D, Burdette J. A pilot trial of combination therapy with mitoxantrone and interferon beta-1b using monthly gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Mult Scler.* 2005;11(3):296-301.
- Le PE, Leray E, Edan G. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler.* 2011;17(7):867-75.
- Gonsette RE. A comparison of the benefits of mitoxantrone and other recent therapeutic approaches in multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(4):747-65.
- Martinelli V, Cocco E, Capra R, Salemi G, Gallo P, Capobianco M, et al. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *Neurology.* 2011;77(21):1887-95.
- Cocco E, Sardu C, Gallo P, Capra R, Amato MP, Trojano M, et al. Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. *Mult Scler.* 2008;14(9):1225-33.

Azathioprine

Azathioprine

Weak

In patients with relapsing-remitting MS and certain clinical characteristics (for instance, associated systemic disease or neuromyelitis optica spectrum) treatment with azathioprine should be considered.

Auswahl Referenzen

- Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD003982.
- Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol.* 2007;254(12):1723-8.
- Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med.* 1985;78(1A):44-9.
- Lhermitte F, Marteau R, Roulet E, De SH, Loridan M. Traitement prolonge de la sclerose en plaques par l'azathioprine a doses moyennes. Bilan de quinze annees d'experience. *Rev Neurol (Paris).* 1984;140(10):553-8.
- Confavreux C, Sadder P, Grimaud J, Moreau T, Adeleine P, Aimard G. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology.* 1996;46(6):1607-12.
- Knipp S, Hildebrandt B, Richter J, Haas R, Germing U, Gattermann N. Secondary myelodysplastic syndromes following treatment with azathioprine are associated with aberrations of chromosome 7. *Haematologica.* 2005;90(5): 691-3.
- Putzki N, Knipp S, Ramczykowski T, Vago S, Germing U, Diener HC, et al. Secondary myelodysplastic syndrome following long-term treatment with azathioprine in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12(3):363-6.
- Willerding-Mollmann S, Wilkens L, Schlegelberger B, Kaiser U. [Azathioprine-associated myelodysplastic syndrome with cytogenetic aberrations]. *Dtsch Med Wochenschr.*

<p>2004;129(22):1246-8.</p> <ul style="list-style-type: none">- Rubio-Terres C, Domínguez-Gil HA. Análisis coste-utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-residivante con azatioprina o interferón beta en España. Rev Neurol. 2005;40(12):705-10 <p>(Im Einzelfall: Kommentar zu Review)</p> <p>Starke Heterogenität in den Studien zu Interferon beta und Glatirameracetat beschrieben. Ein Großteil der Studien wurde vor 2000 (Interferon beta) durchgeführt.</p> <p>Alemtuzumab wurde nicht untersucht.</p>
--

Ergänzende Dokumente

<p>Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012 [4].</p> <p>Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (S2e). Stand: 12.04.2012 (mit redaktioneller Überarbeitung aus 08/2014), gültig bis 29.09.2017</p>	<p>1.2 Ziele der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optimierung der Behandlung von Schüben und Symptomen der MS sowie der verlaufsmodifizierenden Sekundärprophylaxe • evidenzbasierte Leitlinie • Fortentwicklung der „Leitlinie der DGN 2008“ (Gold und Hartung 2008) und „Europäische MSTKG Empfehlungen“ (MSTKG 2008) • bezieht sich auf die modernen Therapieoptionen, genauso wie auf die Behandlung von MS in besonderen Lebenssituationen wie Schwangerschaft • Sicherheitsrisiken moderner MS-Therapien kritisch darstellen <p>1.3 Patientenzielgruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> • erwachsene Patienten mit schubförmigen oder progredienten Verlaufsformen einer MS <p>1.4 Versorgungsbereich</p> <ul style="list-style-type: none"> • für alle Bereiche der MS-Versorgung (ambulant, §116 Versorgung, tagesklinisch, stationär) • Frühdiagnose, Immuntherapie, symptomatische Therapie <p>1.5 Adressaten der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurologen, Nervenärzte (ambulanter Sektor, Klinikbereich, Rehabilitationseinrichtungen)
	<p>1. Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • evidenzbasierte Leitlinie • kein formaler Prozess zur Formulierung/Graduierung der Empfehlungen <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systematische Recherchen zu folgenden Themen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Aktuelle Bewertung der Interferon-beta-Präparate 2. Praktische Aspekte der Therapie mit Glatirameracetat 3. Eskalationstherapie mit Fingolimod oder Natalizumab 4. Unselektive Immunsuppressiva (Mitoxantron, Azathioprin, Cyclophosphamid, Methotrexat) 5. Verfügbare klinische Daten und Einsatzmöglichkeiten therapeutischer Antikörper (Rituximab und weitere anti-B Zellantikörper, Alemtuzumab, Daclizumab) <p>Suchzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu 1: bis 10.07.2011 • Zu 2: Bis 31.07.2011 • Zu 3: Fingolimod bis 28.06.2011, Natalizumab bis 30.10.2011 • Zu 4: Azathioprin bis 30.04.2011 • Zu 5: Bis 30.04.2011 • Einschluß von deutschen und englischer Literatur <p>Kommentar FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Fließdiagramme 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)

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 (0)
 - Weitere Möglichkeiten (0): 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)

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 geblendet.
- 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	
	(Hoch-)aktive Verlaufsform		1. Wahl	2. Wahl	3. Wahl	mit aufgesetzten Schubern	ohne aufgesetzte Schubere
Verlaufsmodifizierende Therapie			<ul style="list-style-type: none"> - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab 	<ul style="list-style-type: none"> - Mitoxantron (- Cyclophosphamid)⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> - Experimentelle Verfahren 		
	Milde/moderate Verlaufsform	<ul style="list-style-type: none"> - Glatirameracetat - Interferon β 1a im - Interferon β 1a sc - Interferon β 1b sc 	<ul style="list-style-type: none"> - Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon β 1a im - Interferon β 1a sc - Interferon β 1b sc - PEG-IFN β 1a sc - Teriflunomid (- Azathiopurin)² (- SSJ)³ 			<ul style="list-style-type: none"> - Interferon β 1a sc - Interferon β 1b sc - Mitoxantron (- Cyclophosphamid)⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> - Mitoxantron (- Cyclophosphamid)⁴
Schubtherapie	2. Wahl		<ul style="list-style-type: none"> - Plasmaexparation 				
	1. Wahl		<ul style="list-style-type: none"> - 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 postbarbal 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

Kommentar FB Med:

Da es in der Leitlinie um die Behandlungssituation in Deutschland geht, wurde diese in die Evidenzsynopse aufgenommen, obwohl es sich um nicht um eine S3-Leitlinie handelt.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 25.04.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2	(multiple next scleros*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 25.04.2017

#	Suchfrage
1	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting[MeSH Terms]
2	(multiple scleros*[Title/Abstract]) OR ms[Title/Abstract]
3	(relapse*[Title/Abstract]) OR relapsing[Title/Abstract]
4	(#2) AND #3
5	rrms[Title/Abstract]
6	(#1 OR #4 OR #5)
7	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
8	(((((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])))
9	(#7 OR #8)
10	(#6) AND #9
11	(#10) AND ("2012/04/01"[PDAT] : "2017/04/25"[PDAT])
12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.04.2017

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis[MeSH Terms]
2	multiple scleros*[Title/Abstract]
3	(#1) OR #2
4	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus

	Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
5	(#3) AND #4
6	(#5) AND ("2012/04/01"[PDAT] : "2017/04/25"[PDAT])

Literatur:

1. **Agencia d'Informacio, Avaluacio i Qualitat en Salut (AIAQS), Clinical practice guideline on the management of people with multiple sclerosis working group.** Clinical practice guideline on the management of people with multiple sclerosis [online]. Barcelona (ESP): AIAQS; 2012. [Zugriff: 25.04.2017]. URL: https://www.cem-cat.org/wp-content/uploads/2015/07/Clinical_practice_guideline_on_the_management_of_people_with_multiple_sclerosis.pdf.
2. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [online]. Updated 03.2014. Ottawa (CAN): CADTH; 2013. [Zugriff: 26.04.2017]. (Therapeutic Review; Band 1, 2B). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf.
3. **Couto E, Hamidi V, Ringerike T, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M.** Medicines used for Multiple Sclerosis – A Health Technology Assessment [online]. Oslo (NOR): Norwegian Institute of Public Health; 2016. [Zugriff: 26.04.2017]. URL: www.kunnskapsenteret.no/en/publications/_attachment/247849?_ts=15350e4b4ec&download=false.
4. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose.** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose [online]. AWMF-Nr. 030/050. Ergänzung 08.2014. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2012. [Zugriff: 26.04.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf.
5. **Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al.** Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013(6):Cd008933. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008933.pub2/abstract>.
6. **Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M.** Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:23-30.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab, vom 16. Oktober 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 25.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_BAnz.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab, vom 15. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 25.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2715/2016-09-15_AM-RL-IV_TH-Ergaenzung_Alemtuzumab_BAnz.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung), vom 7. Januar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 25.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2445/2016-01-07_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-Aenderung_2014-05-01-D-100_BAnz.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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, vom 8. Januar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 25.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2145/2015-01-08_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-%C3%84nderung-qgA_2014-05-01-D-100_BAnz.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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, vom 16. Oktober 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 25.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2075/2014-10-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_BAnz.pdf.
 12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (Ablauf Befristung), vom 1. Oktober 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 25.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2349/2015-10-01_AM-RL-XII_2015-04-01-D-157_Fingolimod-Abl-Befr_BAnz.pdf.
 13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet), vom 18. Dezember 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 25.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2129/2014-12-18_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_2014-07-01-D-116_BAnz.pdf.
 14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet), vom 19. Mai 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 25.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2578/2016-05-19_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_D-198_BAnz.pdf.
 15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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, vom 20. März 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 25.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1949/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_BAnz.pdf.
 16. **Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al.** Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* 2017;7(3):e013430.
 17. **Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, et al.** Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin* 2014;30(4):613-627.
 18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A14-14 (Dimethylfumarat); Addendum; Auftrag A14-33 [online]. 25.09.2014. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 25.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 244). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-33_Addendum-zum-Auftrag-A14-14_Dimethylfumarat.pdf.
 19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dimethylfumarat - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag

- A14-14 [online]. 30.07.2014. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 25.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 231). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-14_Dimethylfumarat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
20. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-12 [online]. 29.06.2015. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 25.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 313). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-12_Fingolimod_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 21. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Fingolimod (Addendum zum Auftrag A14-21); Addendum; Auftrag A14-43 [online]. 28.11.2014. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 25.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 262). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-43_Addendum-zum-Auftrag-A14-21_Fingolimod.pdf.
 22. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Fingolimod (Addendum zum Auftrag A15-48); Addendum; Auftrag A16-19; Version 1.1 [online]. 11.05.2016. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 25.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 387). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-19_Fingolimod_Addendum-zum-Auftrag-A15-48_V1-1.pdf.
 23. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-21 [online]. 26.09.2014. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 25.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 245). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-21_Fingolimod-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 24. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-48 [online]. 26.02.2016. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 25.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 368). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-48_Fingolimod-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 25. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Teriflunomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-38 [online]. 20.12.2013. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 25.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 202). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-38_Teriflunomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 26. **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):256-268.
 27. **La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al.** Comparative efficacy of interferon beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(9):1016-1020.
 28. **La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al.** Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(11):Cd009333. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009333.pub3/abstract>.
 29. **La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G.** Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(4):Cd009371. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009371.pub2/abstract>.
 30. **Liu J, Wang L-N, Zhan S, Xia Y.** Daclizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2013(12):Cd008127. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008127.pub4/abstract>.

31. **Olyaeemanesh A, Rahmani M, Goudarzi R, Rahimdel A.** Safety and effectiveness assessment of intravenous immunoglobulin in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran* 2016;30:336.
32. **Riera R, Porfírio GJM, Torloni MR.** Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(4):Cd011203. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011203.pub2/abstract>.
33. **Tolley K, Hutchinson M, You X, Wang P, Sperling B, Taneja A, et al.** A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *PLoS One* 2015;10(6):e0127960.
34. **Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G.** Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(9):Cd011381. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011381.pub2/abstract>.
35. **Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D.** Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(4):Cd011076. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011076.pub2/abstract>.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 27.04.2017

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	77
Indikation:.....	77
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	79
Cochrane Reviews	80
Systematische Reviews.....	85
Leitlinien.....	86
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	92
Literatur:.....	94
Anhang:.....	95

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation *primäre oder sekundäre progrediente Multipler Sklerose* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.04.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 291 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 5 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Zur Behandlung von Erwachsenen mit progredienter Multipler Sklerose (primär oder sekundär)

Abkürzungen:

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EDSS	Expanded Disability Status Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MS	Multiple Sklerose
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PPMS	Primary progressive MS
PRMS	Progressive-relapsing MS
RRMS	Relapsing-remitting MS
SPMS	Secondary progressive MS
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

Es liegen keine G-BA-Beschlüsse zur Therapie der primär oder sekundären progredienten Multiplen Sklerose vor.

Cochrane Reviews

<p>Filippini G et al., 2013 [3].</p> <p>Immuno-modulators and immuno-suppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Bewertung der relativen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Interferon β-1b (IFNβ-1b), Interferon β-1a (IFNβ-1a), Glatirameracetat, Natalizumab, Mitoxantron, Methotrexat, Cyclophosphamid, Azathioprin, intravenöse Immunglobulinen, und Langzeit-Kortikosteroiden vs. Plazebo oder eine aktive Substanz bei Menschen mit MS und Erstellung einer Rangfolge der Behandlungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Risiko-Nutzen-Verhältnis im Rahmen einer Netzwerk-Metaanalyse.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit MS (alle Verlaufsformen, Kriterien nach Poser oder McDonald: RRMS, SPMS, PRMS, PPMS), \geq 18 Jahre alt</p> <p><u>Intervention:</u> Interferon β-1b (IFNβ-1b) (Betaferon), Interferon β-1a (IFNβ-1a) (Rebif, Avonex), Glatirameracetat, Natalizumab, Mitoxantron, Methotrexat, Cyclophosphamid, Azathioprin, intravenöse Immunglobulinen, und Langzeit-Kortikosteroiden</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo oder andere aktive Substanz</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Relapse nach 12/24/36 Monaten (Anteil der Patienten mit erneuten oder verschlechterten neurologischen Symptomen die länger als 24 h andauern und mind. 30 Tage nach einer vorherigen Episode auftraten) - Behinderungsprogression (Anteil der Patienten mit Progression erfasst mit EDSS nach 24/36 Monaten) - Verträglichkeit erfasst mittels Behandlungsabbruch - Nebenwirkungen <p><u>Suchzeitraum:</u> bis 02/2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 44 Studien/ n = 17.401 Patienten (alle MS-Verlaufsformen; RRMS: 9.096 Patienten; Progressive MS: 7.726 Patienten; Beides: 579 Patienten)</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> Cochrane Risk of Bias Tool (Higgins 2009)</p> <p><u>Sonstige methodische Hinweise:</u></p> <p><i>„Due to the few studies and data for participants with SPMS, PRMS, and PPMS, we decided to combine data for these phenotypes considering also that natural history studies show a similar disease course once onset of progression has manifested, independent of the prior history (Ebers 2006), and certainly over the two to three year time frame of the included trials.“</i></p>

3. Ergebnisdarstellung

(nur Studien mit Einschluss PPMS und/oder SPMS)

Risk of Bias (RoB):

Low RoB: 5/44; Moderate RoB: 21/44; High RoB: 18/44

Endpunkt: Wiederauftreten von Schüben innerhalb von 12 Monaten

- keine plazebokontrollierten Studien für die in der Indikation zugelassenen Medikamente eingeschlossen
- 1 RCT mit aktivem Vergleich bei Studienteilnehmern mit SPMS oder PRMS: „*Mitoxantrone might have decreased the odds of the participants with progressive MS, compared to long-term corticosteroids (OR 0.25, 95% CI 0.07 to 0.90) but the CI around the estimate of treatment effect was very wide (Edan 1997).*”

Endpunkt: Wiederauftreten von Schüben innerhalb von 24 Monaten

- 6 plazebokontrollierte RCT (mit Methotrexat, Azathioprin, intravenöse Immunglobulinen, Interferon β -1a (Avonex) und Mitoxantron); RCT zu Mitoxantron vs. Plazebo (N=194, SPMS und PRMS): kein signifikanter Unterschied
- Keine direkt-vergleichenden Studien für PPMS oder SPMS

Endpunkt: Wiederauftreten von Schüben innerhalb von 36 Monaten

- Vier plazebokontrollierte RCTs, 1 RCT zu IFN β -1a (Rebif), 1 RCT zu Azathioprin und 2 RCT bei SPMS zu IFN β -1b (N=1.657): „*...IFN β -1b (Betaseron) decreased slightly (OR 0.71, 95% CI 0.56 to 0.90) the odds of experiencing new relapses over three years in progressive MS, compared with placebo.*”

Endpunkt: Behinderungsprogression nach 24 Monaten

- 12 plazebokontrollierte RCTs: „*There was no effect of all these treatments for progressive MS.*”
- 1 aktiv-vergleichender RCT (N=42, Studienteilnehmer mit SPMS oder PRMS): „*One small trial (Edan 1997) comparing mitoxantrone with long-term corticosteroids in progressive MS patients did not find a difference between the two treatments.*”

Endpunkt: Behinderungsprogression nach 36 Monaten

- 7 plazebokontrollierte RCTs, davon 2 zu IFN β -1b, keine signifikanten Ergebnisse bei geringer Studienqualität

Referenzen:

Cohen J, Cutter G, Fischer J, Goodman A, Heidenreich F, Kooijmans M, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. Neurology

	<p>2002; 59(5):679–87. [PUBMED: 12221157]</p> <p>Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 1997;62:112–8.</p> <p>Ellison G, Myers L, Mickey M, Graves M, Tourtellotte W, Syndulko K, et al. A placebo-controlled, randomized, double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. <i>Neurology</i> 1989;39(8):1018–26.</p> <p>Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> 2006;113:283–7.</p> <p>European Study Group. Placebo-controlled multicenter randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. <i>Lancet</i> 1998;352:1491–7.</p> <p>Goodkin D, Bailly R, Teetzen M, Hertsgaard D, Beatty W. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Neurology</i> 1991;41:20–5.</p> <p>Hartung H, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey S, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. <i>Lancet</i> 2002;360:2018–25.</p> <p>Hommes O, Sorensen P, Fazekas F, Enriquez M, Koelmel H, Fernandez O, et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomized placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2004;364:1149–56.</p> <p>Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Eoli M. A double blind study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis: final report. <i>Journal of Neurology</i> 1993;240(5):295–8.</p> <p>Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. <i>Neurology</i> 2004;63:1788–95.</p> <p>Pohlau D, Przuntek H, Sailer M, Bethke F, Koehler J, König N, et al. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. <i>Multiple Sclerosis</i> 2007;13:1107–17.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p><i>“Few randomised studies are available for patients with progressive MS. In comparison with placebo, IFNβ-1b (Betaseron) and azathioprine decrease slightly the odds of these patients having clinical relapses over three years.”</i></p> <p><i>“Both direct and indirect comparison revealed that none of the nine agents (IFNβ-1b (Betaseron), IFNβ-1a (Avonex or Rebif), glatiramer acetate, mitoxantrone, methotrexate, cyclophosphamide, intravenous immunoglobulins, and long-term corticosteroids) that were evaluated in included studies were effective in preventing disability worsening over two or three years in patients with progressive MS.”</i></p> <p>5. Kommentar: Edan 1997 Studienpopulation besteht aus SPMS- und PRMS-Patienten.</p>
<p>La Mantia L et al., 2012 [4].</p> <p>Interferon beta for secondary</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Es wurde untersucht, ob die IFN-Behandlung bei sekundär progressiver Multiple Sklerose (SPMS) effektiver ist als Placebo hinsichtlich des Fortschreitens der Behinderung.</p>

progressive multiple sclerosis

2. Methodik

Population: Pat. mit sekundär progressiver MS (gemäßs Kriterien von Poser1983, McDonald 2001oder Polman 2005). SPMS definiert als klinischer Verlauf einer anfänglich rezidivierenden Phase, gefolgt von einer Progression mit oder ohne überlagerte Schübe, kleinere Remissionen und Plateaus.

Intervention: Interferon β -1a, Interferon β -1b

Komparator: Placebo

Endpunkte:

- Prim. Endpunkt: Anteil der Pat. mit Behinderungsprogression (EDSS-Verschlechterung um 1 Punkt in einer Periode ohne Schübe bzw. 0,5 Punkte bei Baseline-EDSS von $\geq 5,5$) oder kognitiven Einschränkungen nach 2 und 3 Jahren
- Anteil Pat. mit \geq Schüben während Behandlung und Nachbeobachtung
- Schubrate
- Lebensqualität mittels MSQOL-54, Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), psycholog. Aspekte mittels validierter Skalen oder Instrumenten zur Messung von Depression oder Angst
- Effekt der Behandlung auf zerebrale MRT-Befunde
- Nebenwirkungen

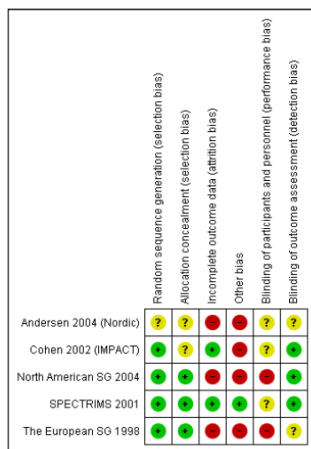
Suchzeitraum: bis Februar 2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 Studien/3.122 Patienten (1.829 Interferon vs. 1.293 Placebo)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool (Higgins 2009)

3. Ergebnisdarstellung

Risk of Bias (RoB)



Primärer Endpunkt:

„The main result was the evidence of no effect of rIFNbs in reducing

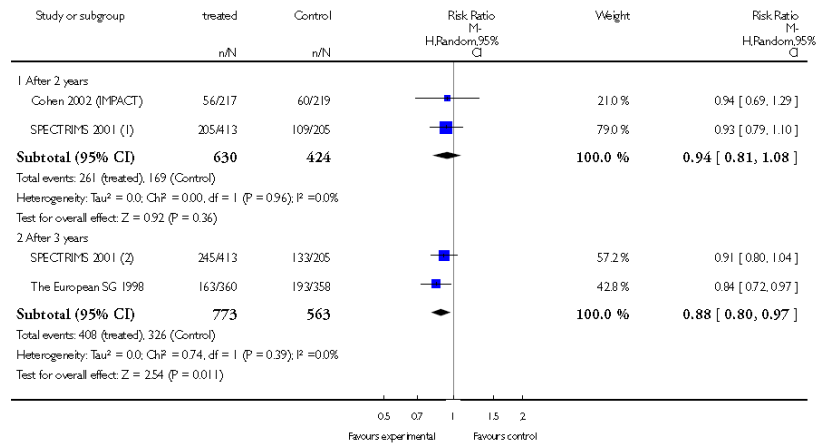
the risk of sustained 6 months progression in SPMS patients...

Analysis 1.3. Comparison 1 Disability progression, Outcome 3 Sustained (3 months) EDSS increase.

Review: Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis

Comparison: 1 Disability progression

Outcome: 3 Sustained (3 months) EDSS increase



Anteil Pat. mit ≥ 1 Schub während Behandlung und Nachbeobachtung

“IFN-beta significantly reduces the risk to have relapses during a three year follow-up: RR (95% CI): 0.91 [0.84,0.97]” (4 RCT)

Schubrate während der Nachbeobachtung

“From these data the Mean Difference was -0.16 [-0.21, -0.10]” (3 RCT)

Referenzen:

Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, Hansen HJ, Mellgren SI, Myhr KM, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:706–10.

Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. Neurology 2002;59:679–87.

The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Results from a 3-year controlled. Neurology 2004;63:1788–95.

Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS Clinical results. Neurology 2001;56:1496-504.

The European Study Group on Interferon beta. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet 1998;352:1491–7.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

“The main result was the evidence of no effect of rIFNbs in reducing the risk of sustained 6 months progression in SPMS patients. The main secondary results were a significant decrease of a) short -term (3 months) disability progression risk, reflecting relapse-related disability (Lublin 2003) and b) risk of having relapses during the treatment, although of limited size (9% and 12% respectively).”

	<p><i>This review defines the profile of therapeutic effects of IFN in SPMS; this therapy is able to prevent relapses, while the deterioration of the disease remains unresolved. The “window of therapeutic opportunity” for IFNs within the natural history of the disease is limited to the inflammatory phase, rIFNs not being useful in the secondary phase of the disease when the progression is established”</i></p> <p>5. Kommentar: Ergebnisse basieren auf plazebokontrollierten Studien.</p>
--	---

Systematische Reviews

<p>La Mantia L et al., 2013 [5].</p> <p>Interferon β for secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review</p> <p>(Update-Version des CR La Mania et al. 2012 [4])</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Es wurde untersucht, ob IFN β das Risiko von Fortschreiten der Behinderung und kognitiver Beeinträchtigung bei SPMS reduzieren kann.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit SPMS <u>Intervention:</u> Interferon-β <u>Komparator:</u> Plazebo <u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil Patienten mit Behinderungsprogression (4/5 primärer Endpunkt; 1/5 sekundärer Endpunkt) - Patienten mit mindestens einem Schub während der Nachbeobachtung - Schubrate, QoL, Sicherheit <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1995-März 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 Studien / n = 3082 Patienten</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool (Higgins 2009)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zwei Studien untersuchten Interferon-β-1b (Anon 1998 und Panitch 2004), drei Studien Interferon-β-1a (Anderson 2004, Cohen 2002, SPECTRIMS 2001) vs. Placebo - Insgesamt n = 3.082 Patienten wurden analysiert, n = 1.809 erhielten IFNβ und n = 1.273 erhielten Placebo <p><u>Behinderungsprogression nach 2 und 3 Jahren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anhaltend über 6 Monate: Keine sign. Ergebnisse der gepoolten Daten, kein Nutzen unter Interferonbehandlung (18, 21, 22),
--	---

	<p>hohe Heterogenität der Studien.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anhaltend über 3 Monate: keine sign. Ergebnisse (19) - Nur in Studie 18 zeigten sich stat. sign. Ergebnisse <p><u>Patienten mit mindestens einem Schub während der Nachbeobachtung</u></p> <p>-IFNβ reduziert das Risiko für einen Schub über 3 Jahre Nachbeobachtung (RR 0,91, 95% KI 0,84 - 0,97; p = 0,007 (18, 19, 21, 22)) und 2 Jahre Nachbeobachtung 0,72 (95% KI 0,54 – 0,95; p = 0,02) (20))</p> <p>Referenzen:</p> <p>18. Anon. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet 1998;352:1491e7.</p> <p>19. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. Neurology 2001;56:1496e504</p> <p>20. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. Neurology 2002;59:679e87.</p> <p>21. Andersen O, Elovaara I, Fa"rkkila" M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:706e10.</p> <p>22. Panitch H, Miller A, Paty D, et al; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. Neurology 2004;63:1788e95.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p><i>3 year treatment with IFNβ does not delay permanent disability in SPMS but reduces relapse risk, indicating that the anti-inflammatory effect of IFNβ is unable to prevent MS progression once it has become established.</i></p>

Leitlinien

<p>Deutsche Gesellschaft für Neurologie/ Krankheits-bezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. 2012, Ergänzung 2014 [2].</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>S2e-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose.</p> <p>Anmerkung: 21.08.2015: Gültigkeit der Leitlinie nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 29.9.2017</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: evidenzbasierte S2e-Leitlinie, systematische Suche und Bewertung der Literatur</p> <p>Suchzeitraum: keine Angabe; zitierte Literatur bis 2012</p> <p>LoE/GoR: Für einzelne Kapitel wurden Evidenztabelle anhand der Vorlage des Scottish Intercollegiate Guidelines Network erstellt. In</p>
---	--

<p>Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (S2e).</p>	<p>diesen sind u.a. die Evidenzklassen der Studien benannt (Evidenzklassen klinischer Studien: I) randomisierte, kontrollierte Studie, II) kontrollierte Studie ohne Randomisierung oder randomisierte Studie mit sehr kleiner Fallzahl, III) nichtkontrollierte Studien, IV) Fallberichte).</p> <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Literatursuche dürftig: „Jeder der Autorengruppen hat eine systematische MEDLINE-Suche durchgeführt, im Falle nicht universitärer Mitglieder wie bei der symptomatischen Therapie wurde dies über die TMF-Plattform umgesetzt. Außerdem kennen die mit den jeweiligen Gebieten betrauten Kollegen/Innen schon jahrelang die Entwicklung und Studien der entsprechenden Substanzen.“ • Angaben zu (patienten)relevanten Endpunkten fehlen • Quellenangaben zur Aussage bei Interferonen und Mitoxantron fehlen <p>Interessenkonflikterklärungen liegen vor.</p>
	<p>Freitext</p> <p><u>Therapie</u> (vgl. auch Abbildung 1)</p> <p><u>Aktuelle Bewertung der Interferon-beta-Präparate</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die IFN-β1b-Präparate Betaferon und Extavia sind für den Einsatz beim sekundär progredienten Krankheitsverlauf zugelassen, wenn die Patienten noch klinische Schübe erfahren. Vergleichbares gilt für das IFN-β1a Präparat Rebif, wenn nachweislich noch überlagerte Schübe auftreten (Kappos et al. 2004). - Bei PPMS sind IFN-β-Präparate nicht wirksam. <p><u>Intravenöse Immunglobuline (IVIg)</u></p> <p>SPMS/PPMS: Zwei Studien haben die Wirkung von IVIg bei sekundär chronisch progredienter MS (SPMS) untersucht, wobei bei einer der beiden Studien auch primär chronisch progrediente Patienten (PPMS) eingeschlossen wurden (Hommes et al. 2004, Pohlau et al. 2007). Beide Studien zeigten keinen Effekt der IVIg auf die Progredienz der Erkrankung bei SPMS. Bei den PPMS-Patienten kam es zwar zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression, allerdings beruhen diese Daten aufgrund einer hohen Abbruchrate auf lediglich 16 Patienten mit PPMS (Pohlau et al. 2007). Die Gabe von IVIg bei SPMS oder PPMS ist somit nicht indiziert.</p> <p><u>Mitoxantron</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mitoxantron ist für die Therapie von nicht rollstuhlgebundenen (EDSS 3–6 inklusive) MS-Patienten bei Versagen oder

Unverträglichkeit einer immunmodulatorischen Vortherapie zugelassen (Eskalationstherapie).

- Es kann bei folgenden Patientengruppen eingesetzt werden:
 - o Patienten mit sekundär chronisch progredienter Verlaufsform
 - o Patienten mit progressiv schubförmiger Verlaufsform mit anhaltender Krankheitsaktivität (min. 2 Schübe o. EDSS-Verschlechterung um min. 1 Pkt. innerhalb der ltz. 18 Mon.)
- PPMS: ein Einsatz von Mitoxantron nur in besonderen Ausnahmefällen mit rascher Progredienz im Rahmen eines individuellen Heilversuchs, hat geringere Erfolgchancen

Rituximab

- eine placebokontrollierte Studie (OLYMPUS) mit 439 PPMS-Patienten
- insgesamt keine günstige Wirkung von Rituximab auf die Progressionsrate (EDSS) (Hawker et al. 2009)
- eine valide Evidenzgrundlage für den Einsatz bei der PPMS oder der SMPS besteht nicht

Alemtuzumab

- bei insgesamt 58 MS-Patienten hinsichtlich Wirkung auf Schubrate, inflammatorische Aktivität in der MRT und Krankheitsprogression (EDSS) getestet (u. a. Moreau et al. 1994, Moreau et al. 1996, Coles et al. 1999); trotz einer Reduktion der entzündlichen Krankheitsaktivität bei diesen SPMS-Patienten wurde eine stetige Zunahme der Behinderung beobachtet (jährliche EDSS-Zunahme von +0,2) (Coles et al. 2004)

Referenzen:

Coles A, Deans J, Compston A. Campath-1H treatment of multiple sclerosis: lessons from the bedside for the bench. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 270–274

Coles AJ, Wing M, Smith S et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet* 1999; 354: 1691–1695

Hawker K, O'Connor P, Freedman MS et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66: 460–471

Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004; 63: 1779–1787

Moreau T, Coles A, Wing M et al. Transient increase in symptoms associated with cytokine release in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119: 225–237

Moreau T, Thorpe J, Miller D et al. Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Lancet* 1994; 344: 298–301

	<p>Pohlau D, Przuntek H, Sailer M et al. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. <i>Mult Scler</i> 2007; 13: 1107–1117</p>
<p>Agencia d’Informacio, Avaluacio i Qualitat en Salut (AIAQS), Clinical practice guideline on the management of people with multiple sclerosis working group., 2012 [1].</p> <p>Clinical practice guideline on the management of people with multiple sclerosis</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnosis and natural history of multiple sclerosis - Disease-modifying treatment - Symptomatic treatment and rehabilitation therapy <p>Methodik</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evidenzbasierte Leitlinie - Systematische Recherche erfolgte in drei Schritten 1. LL-Recherche und Identifikation relevanter SR 2. Erweiterte Suche zur Aktualisierung der SR, 3. zusätzliche Suche nach ökonomischen Beurteilungsstudien und Präferenzen von Patienten / Pflegepersonen. - Suchzeitraum: bis September 2012 - Gültigkeit der LL 3-5 Jahre <p><u>LoE /GoR</u></p> <p>Qualitätsbewertung erfolgte mittels AMSTAR-Instrument (SR und Evaluation Reports, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions criteria were applied for the RCTs and observational studies.</p> <p>Prozess zur Bewertung der Qualität der Evidenz und der Stärke der Empfehlung mittels GRADE.</p> <p><i>The recommendation categories suggested by GRADE are: strongly in favour (“We recommend doing”), weakly in favour (“We suggest to do”), weakly against (“We suggest NOT to do”) and strongly against (“We recommend NOT to do”). (siehe Abbildung 2)</i></p> <p><u>Sonstige methodische Hinweise</u></p> <p><i>The guideline does not include recommendations concerning active agents not yet approved by the European Medicines Agency (EMA), the regulatory body. It does not include treatments usually considered as complementary and/or alternative medicine. It does not consider issues related to palliative treatment or end of life management.</i></p> <p><u>Financing</u></p> <p><i>Most of the funding comes from a grant received by FEM/Cemcat (not-for-profit entity) from the pharmaceutical company Novartis® as part of its sponsorship of this guideline. However, this guideline is independent of the funding body, which has played no part in any of its drafting stages.</i></p>

Empfehlungen/Hinweise

Therapie

Interferon Beta

- SPMS: In patients with secondary-progressive MS and clinical activity with attacks, subcutaneous treatment with interferon beta 1b or interferon beta 1a is recommended to reduce the frequency of attacks and slow down disability progression measured using the EDSS scale (LoE: high; GoR: weak)
- PPMS: Treatment with interferon beta (1a or 1b) is NOT recommended in patients with primary-progressive MS. (LoE: moderate; GoR: strong)

Glatirameracetat

- PPMS: Treatment with glatiramer acetate is NOT recommended in patients with primary-progressive MS. (LoE: moderate; GoR: strong)

Mitoxantron

- Treatment with mitoxantrone is recommended for patients with aggressive relapsing-remitting MS or secondary-progressive MS with attacks that do not respond to appropriate medical therapy and show signs of active inflammation. (LoE: low; GoR: strong)

Methotrexat

- In patients with MS, treatment with methotrexate is NOT recommended to reduce the inflammatory activity and/or slow down disability progression. (LoE: low-moderate; GoR: weak)

Autologous haematopoietic stem cell transplantation

- In patients with relapsing-remitting MS or secondary-progressive MS with relapses, increase in disability and inflammatory activity in MRI that is refractory to appropriate medical therapy, it is recommended to consider performing an autologous haematopoietic stem cell transplantation. (LoE: low-moderate; GoR: weak)

Referenzen:

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

Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. Neurology. 2001;56(11):1496-504.

Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, Hansen HJ, Mellgren SI, Myhr KM, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple

	<p>sclerosis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>. 2004;75(5):706-10.</p> <p>Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. <i>Neurology</i>. 2002;59(5):679-87.</p> <p>Miller DM, Cohen JA, Kooijmans M, Tsao E, Cutter G, Baier M. Change in clinician-assessed measures of multiple sclerosis and subject-reported quality of life: results from the IMPACT study. <i>Mult Scler</i>. 2006;12(2):180-6.</p> <p>Kaposs L, European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. <i>Lancet</i>. 1998;352(9139): 1491-7.</p> <p>Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. <i>Neurology</i>. 2004;63(10): 1788-95.</p> <p>Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferón beta para la esclerosis múltiple primaria progresiva (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 1 Art no. CD006643. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).</p> <p>Edan G, Comi G, Le PE, Leray E, Rocca MA, Filippi M. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>. 2011;82(12):1344-50.</p> <p>Jeffery DR, Chepuri N, Durden D, Burdette J. A pilot trial of combination therapy with mitoxantrone and interferon beta-1b using monthly gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. <i>Mult Scler</i>. 2005;11(3):296-301.</p> <p>Vollmer T, Panitch H, Bar-Or A, Dunn J, Freedman MS, Gazda SK, et al. Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i>. 2008;14(5):663-70.</p> <p>Gray O, McDonnell G. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Methotrexate for multiple sclerosis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2004;(2):CD003208.</p> <p>Gray OM, McDonnell GV, Forbes RB. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i>. 2006;12(4):507-10.</p> <p>Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2007 Oct 17;(4):CD003982.</p> <p>Reston JT, Uhl S, Treadwell JR, Nash RA, Schoelles K. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple sclerosis: a systematic review. <i>Mult Scler</i>. 2011;17(2):204-13.</p>
--	--

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 05.04.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
2	(multiple next scleros*):ti,ab,kw or ms:ti,ab,kw (disseminated next scleros*):ti,ab,kw / veralteter Begriff
3	(chronic next progressive) :ti,ab,kw or (primar* next progressive):ti,ab,kw or (secondar* next progressive):ti,ab,kw
4	#2 and #3
5	#1 or #4
6	#5 Publication Year from 2012 to 2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 05.04.2017

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis, chronic progressive[MeSH]
2	multiple scleros*[Title/Abstract] OR (multiple[Title/Abstract] AND scleros*[Title/Abstract]) OR ms[Title/Abstract]
3	(progressive [Title/Abstract] OR disseminated[Title/Abstract])
4	(chronic[Title/Abstract] OR primar*[Title/Abstract] OR secondar*[Title/Abstract]) AND progressive[Title/Abstract]
5	#2 AND (#3 OR #4)
6	#1 OR #5
7	((#6) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((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	((#7) AND ("2012/04/01"[PDAT] : "2017/04/30"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.04.2017

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis[MeSH Terms]
2	multiple[Title] AND scleros*[Title]
3	(#1) OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[Title]</i>)
5	((#4) AND ("2012/04/01"[PDAT] : "2017/04/30"[PDAT])) NOT ((comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

Literatur:

1. **Agencia d'Informacio, Avaluacio i Qualitat en Salut (AIAQS), , Clinical practice guideline on the management of people with multiple sclerosis working group.** Clinical practice guideline on the management of people with multiple sclerosis [online]. Barcelona (ESP): AIAQS; 2012. [Zugriff: 05.04.2017]. URL: https://www.cemcat.org/wp-content/uploads/2015/07/Clinical_practice_guideline_on_the_management_of_people_with_multiple_sclerosis.pdf.
2. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (S2e). Anmerkung vom 21.08.2015: Gültigkeit nach Überprüfung durch das LL-Sekretariat verlängert bis 29.09.2017 [online]. Registernummer 030 - 050. 08.2015. Düsseldorf (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2012. [Zugriff: 05.04.2017]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-050.html>.
3. **Filippini G, Del GC, Vacchi L, D'Amico R, Di PC, Beecher D, et al.** Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013(6). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008933.pub2/abstract>.
4. **La Mantia L, Vacchi L, Di PC, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S, et al.** Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2012(1). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005181.pub3/abstract>.
5. **La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M, Di Pietrantonj C, Ebers G, Fredrikson S, et al.** Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84(4):420-426.

Anhang:

Indikation	CIS ¹		RRMS ¹			SPMS ¹	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-) aktive Verlaufsform		1. Wahl - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	2. Wahl - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ⁴	3. Wahl - Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte 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 (- Azathioprin) ² (- IVIg) ³				- Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ⁴
Schubtherapie	2. Wahl						
	- Plasmaseparation						
<hr/>							
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 postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen

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

Abbildung 1: Stufentherapie der Multiplen Sklerose [2]

“**Strong**” recommendations could be made in those cases where, according to the evidence available, the working group was sure that the potential beneficial effects resulting from following the recommendation were greater than the potential harmful effects (strongly in favour) or vice versa, namely that the potential harm outweighed the potential benefits (strongly against). When the information available was not fully reliable in terms of the potential beneficial effects being greater than the potential harmful effects or vice versa, the working group issued “**weak**” recommendations in favour or against. As such, the adjective strong or weak does not refer to the size of the effect of a given intervention but rather to the degree of reliability in recommending performing a given intervention in the patient or not. Furthermore “**good practice points**” (✓) were issued based on the clinical experience of the coordinating and clinical teams for significant practical issues that should be highlighted and for which there is no supporting scientific evidence.

Abbildung 2: Grade of Recommendation [1]