



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Indikation: schubförmige Multiple Sklerose (RMS)

Stand: Februar 2022

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

zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS)

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

Nutzenbewertungsbeschlüsse nach § 35a SGB V

- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
- Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014 und 20. Januar 2022 (neues Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren)
- Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014
- Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015 (Neubewertung nach Fristablauf), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet), 20. Juni 2019 (neues Anwendungsgebiet)
- Cladribin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018
- Ocrelizumab: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2018
- Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. November 2018 (Neubewertung nach Fristablauf)
- Siponimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. August 2020
- Ozanimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 7. Januar 2021
- Ponesimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. Dezember 2021

Therapiehinweise zu Arzneimittelanwendungen

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

Siehe systematische Literaturrecherche

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

zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertende Indikation:	
„zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung“	
Interferon beta-1a, L03AB07 Avonex	AVONEX ist indiziert für die Behandlung von – Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben. AVONEX verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben. – Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit 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). AVONEX ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen.
Rebif	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).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<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.
<p>Peginterferon beta-1a L03AB13 Plegridy</p>	<p>Plegridy wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Glucocorticoide: MethylprednisolonH O2AB04 Generika; Prednisolon H02AB06 Decortin und Generika</p>	<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.</p> <p>Multiple Sklerose (zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glucocorticoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes)</p>
<p>Alemtuzumab L04AA34 Lemtrada</p>	<p>Lemtrada ist angezeigt für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) bei folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer rankheitsmodifizierenden Therapie (disease modifying therapy, DMT) - Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.
<p>Azathioprin L04AX01 Imurek/Generika</p>	<p>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.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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).
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).
Diroximelfumarat L04AX09 Vumerity	Vumerity 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).
Fingolimod L04AA27 Gilenya	Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> – 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). <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.
Glatirameracetat L03AX13 Glatirameracetat AbZ	Glatirameracetat AbZ wird angewendet zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Patientengruppe, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1). Glatirameracetat AbZ ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.
Mitoxantron L01DB07 Ralenova	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose verbunden mit sich rasch entwickelnder Behinderung, für die keine alternativen Therapieoptionen bestehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).
Natalizumab L04AA23 TYSABRI	TYSABRI wird angewendet für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) bei folgenden Patientengruppen: <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>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit rasch fortschreitender RRMS, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der Magnet-Resonanztomographie (MRT) des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.
Ocrelizumab L04AA36 Ocrevus	<p>Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind (siehe Abschnitt 5.1).</p>
Ofatumumab L04AA52 Kesimpta	Kesimpta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1)
Ozanimod L04AA38 Zeposia	Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.
Ponesimod L04AA50 Ponvory	Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.
Teriflunomid L04AA31 AUBAGIO	AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Indikation: schubförmige Multiple Sklerose

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. Februar 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	44
Referenzen	46

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DMT	Disease-modifying treatments
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
INF beta	Interferon beta
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MS	Multiple Sklerose, multiple sclerosis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing-remitting multiple sclerosis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiple Sklerose* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.02.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1134 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt zehn Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Zhang J et al., 2017 [10].

Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis.

Fragestellung

To compare the benefit, tolerability and safety of alemtuzumab versus IFN beta 1a in the treatment of people with RRMS to prevent disease activity.

Methodik

Population:

- participants of any gender and age with RRMS

Intervention:

- Alemtuzumab

Komparator:

- subcutaneous IFN beta 1a or intramuscular IFN beta 1a

Endpunkte:

- Relapse, number of participants whose disability worsened, safety,

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group Trials Register (1 February 2017) which, among other sources, contains records from CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS, PEDRO and the trial registry databases Clinical Trials.gov and WHO International Clinical Trials Registry Platform for all prospectively registered and ongoing trials

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- three trials involving 1694 participants

Charakteristika der Population:

- All trials compared alemtuzumab 12 mg per day or 24 mg per day versus IFN beta 1a for treating RRMS. In CAMMS223, participants received either subcutaneous IFN beta 1a 44 µg three times per week or annual intravenous cycles of alemtuzumab (at a dose of 12 mg per day or 24 mg per day) for 36 months. In CARE-MS I and CARE-MS II, participants

received subcutaneous IFN beta 1a 44 µg three times per week or annual intravenous cycles of alemtuzumab 12 mg per day for 24 months.

Qualität der Studien:

- All three studies were at risk of performance bias and attrition bias, one study was 'unclear' risk in selection bias.

Studienergebnisse:

- Compared with interferon beta 1a, alemtuzumab given at a dose of 12 mg per day probably reduces the risk of relapse (risk ratio (RR) 0.60, 95% confidence interval (CI) 0.52 to 0.70, moderate quality evidence), may reduce the risk of worsening disability (RR 0.60, 95% CI 0.45 to 0.79, low quality evidence) and the risk of developing new T2 lesions on magnetic resonance imaging (RR 0.75, 95% CI 0.61 to 0.93, low quality evidence) after 24 and 36 months' follow-up.
- Mean Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores may be similar between the treatment regimens (mean difference (MD) -0.35, 95% CI -0.73 to 0.03, low quality evidence).
- At a dose of 24 mg per day alemtuzumab may reduce relapse (RR 0.38, 95% CI 0.23 to 0.62, low quality evidence), worsening disability (RR 0.42, 95% CI 0.21 to 0.84, low quality evidence).
- The effects on EDSS scores when compared with interferon beta 1a at three years are uncertain due to the very low quality of evidence (MD -0.83, 95% CI -1.17 to -0.49).
- All three trials reported adverse events and serious adverse events. The risk of experiencing an adverse event in either alemtuzumab 12 mg or interferon groups may be similar (RR 1.03, 95% CI 0.98 to 1.08, low quality evidence).
- The risk of serious adverse events is probably similar between treatments (RR 1.03, 95% CI 0.82 to 1.29, moderate quality evidence). The risk of any adverse event may be similar between alemtuzumab 24 mg and interferon (RR 1.02, 95% CI 0.96 to 1.08, low quality evidence). The risk of serious adverse events is probably similar between treatments (RR 0.95, 95% CI 0.70 to 1.31, moderate quality evidence).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Annual intravenous cycles of alemtuzumab at a dose of 12 mg per day probably reduces the proportion of participants who experience relapse, may reduce the proportion of participants who experience disability worsening and development of new T2 lesions on MRI over 2 to 3 years in comparison with subcutaneous IFN beta-1a 44 µg three times per week. Annual intravenous cycles of alemtuzumab at a dose of 24 mg per day may reduce the proportion of participants who experience relapse and disability worsening over 3 years in comparison with subcutaneous IFN beta-1a 44 µg three times per week. An average reduction of 0.8 EDSS units with alemtuzumab compared with interferon beta-1a was observed at a dose of 24 mg per day in one study.

The rates of adverse events were similarly high for both treatments. The most frequently reported adverse events for both treatments were infusion-associated reactions, infections

and autoimmune events. The use of alemtuzumab requires careful monitoring so that potentially serious adverse events can be treated early and effectively.

3.2 Systematische Reviews

Asha, MZI et al., 2021 [1].

The comparative efficacy and safety of anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis

Fragestellung

We sought to perform a systematic review and network meta-analysis to investigate the comparative clinical efficacy and safety of anti-CD20 mAbs based on the reported data from randomized clinical trials (RCTs) in patients with RRMS to provide deep insights into the most efficacious and safe anti-CD20 medication to reduce relapses.

Methodik

Population:

- RRMS patients

Intervention:

- Monotherapy anti-CD20 antibodies (Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, or UTX)

Komparator:

- other mAbs, interferon beta-1a (INF β -1a), or placebo

Endpunkte:

- annualized relapse rate (ARR)
- serious adverse events (SAEs)
- proportion of relapse-free patients at 24 weeks,
- proportion of patients with any adverse event (AE) and the proportion of those who had discontinued treatment due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Two independent authors searched Embase, PubMed, and the Cochrane Library database until August 20, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Revised Cochrane's Risk of Bias Tool, namely RoB 2
- certainty of evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five RCTs were included in the meta-analysis

Charakteristika der Population:

- a total of 3938 patients with RRMS were recruited in the eligible trials (67.09% females).

- The mean age of the participants ranged between 37.0 and 40.2 years.
- Three trials were two-arm studies (Hauser et al., 2017; Hauser et al., 2008, 2020), and two articles were three-arm studies (Bar-Or et al., 2018; Kappos et al., 2011). No eligible trials included UTX for RRMS patients.
- Interventions entailed OCR, OFA, RTX, interferon beta-1a (IFN β -1a), teriflunomide, and a placebo intervention. Eligible trials included comparisons of active medications versus a placebo intervention, except one trial (Hauser et al., 2017) which has compared OCR and IFN β -1a. Primary outcomes were reported in all trials (ARR in 3897 and SAEs in 3895 patients).

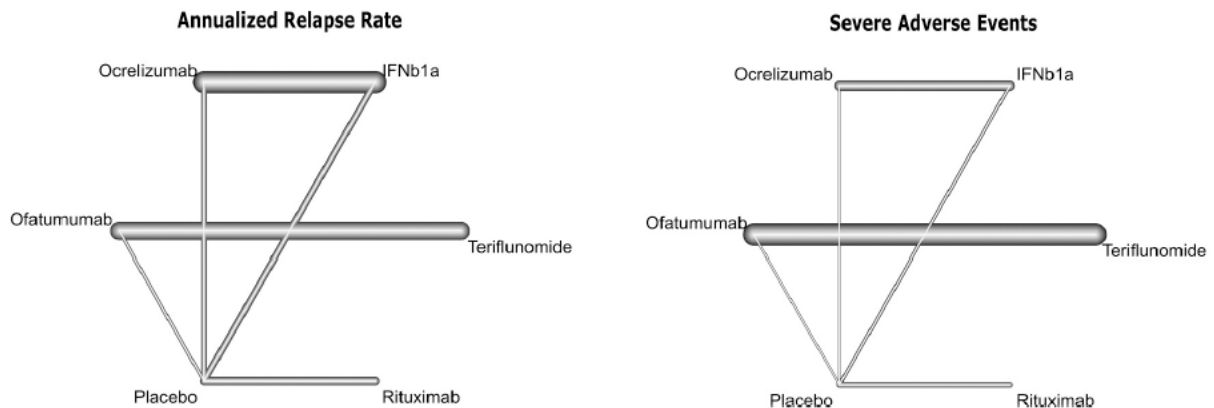


Fig. 2. Network maps of eligible comparisons of the primary outcomes of efficacy (annualized relapse rate) and safety (serious adverse events). The thickness of lines represents the number of studies in each comparison.

Qualität der Studien:

- Regarding the grading of quality of evidence, the confidence in the estimated effects were generally low for OCR due to methodological limitations in study designs, low to moderate for RTX due to limitations in the study designs and imprecision, and high for OFA.

Studienergebnisse:

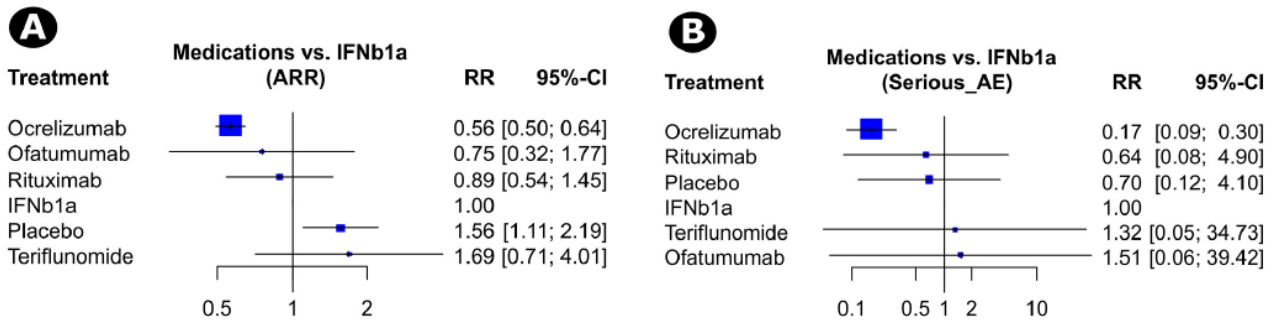
- Primary efficacy and safety outcomes

ARR

- The included trials showed that the treatment with biological agents was associated with lower ARRs compared to other non-biological arms in distinct pairwise comparisons. That is, the rate of ARR was significantly lower with OCR compared to three comparator arms: INF β -1a (RR = 0.56, 95% CI, 0.50–0.64), placebo (RR = 0.36, 95% CI, 0.26–0.51), and teriflunomide (RR = 0.33, 95% CI, 0.14–0.80).
- Additionally, the rate of ARR decreased with OFA compared to teriflunomide (RR = 0.45, 95% CI, 0.38–0.52) and RTX compared to placebo (RR = 0.56, 95% CI, 0.40–0.81).

SAE

- SAEs had generally occurred in 6.73% (262 out of 3895 patients). The incidence of SAEs was similar across anti-CD20 mAbs. However, OCR was associated with a lower risk of SAEs compared to INF β -1a (RR = 0.17, 95% CI, 0.09–0.30).
- The superior efficacy and safety of OCR over INF β -1a was confirmed in the respective forest plots (Fig. 3A and B). Of note, OCR was ranked best on reducing the risk of SAEs



- Secondary efficacy and safety outcomes
relapse-free events

- OCR was associated with higher odds of no relapses at week 24 compared to INF β-1a (OR = 2.47, 95% CI, 2.00–3.05), placebo (OR = 5.71, 95% CI, 2.42–13.46), and teriflunomide (OR = 8.52, 95% CI, 2.08–34.94). Besides, a higher proportion of patients experienced no relapse after receiving RTX compared to placebo (OR = 3.08, 95% CI, 1.17–8.10) and teriflunomide (OR = 4.59, 95% CI, 1.04–20.20) and OFA compared to teriflunomide (OR = 2.74, 95% CI, 2.23–3.73)

Safety

- There was no difference in the risk of developing adverse events across different medications.
- Nonetheless, the risk of treatment discontinuation due to adverse events was significantly lower in the OCR arms compared to INF β-1a (RR = 0.60, 95% CI, 0.39–0.93).
- Detailed values of P-scores for the treatment rankings regarding secondary efficacy and safety outcomes indicated that OCR and RTX performed best on increasing the odds of relapse-free events, OFA, IFNβ1a, and OCR on any reducing the risk of AE, and RTX on reducing the risk of discontinuation of treatments due to AEs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the present network meta-analysis showed that anti-CD20 mAbs have exhibited a more favorable benefit-to-risk profile than other included agents. Based on a frequentist approach, OCR had the highest P-score ranking in terms of reducing the ARR and SAEs, with no significant differences than other anti-CD20 mAbs regarding the RR profile. Although there was no evidence of statistical heterogeneity or inconsistency and no significant disagreement was reported between direct and indirect evidence, the confidence in the estimated outcomes from the network were low to moderate for active mAbs, a matter which was primarily attributable to methodological limitations and the small number of included trials. OCR and other anti-CD20 mAbs may represent a paradigm shift in the principles of targeting B cells in RRMS; however, further long-term safety results are warranted

Kommentare zum Review

- Transitivity was assessed via evaluating the distribution of potential effect modifiers across trials, (Salanti et al., 2014) including age, time since symptom onset, time since diagnosis, EDSS score, and the number of relapses in the past year
- Focusing on the study of Hauser (2008), although baseline characteristics of patients were balanced, the percentage of patients with gadolinium-enhancing lesions was

significantly lower in the active treatment group (RTX) than in the placebo group. This might indicate problems in the randomization process, which might have led to bias in the intervention effect estimate. Assessment of the transitivity assumption showed that the potential effect modifiers were similarly distributed across studies.

- Heterogeneity testing indicated that the I² value was consistently low for all the outcomes.
- The inconsistency with an assumed full design-by-treatment interaction was non-significant, indicating a lack of inconsistency.
- rates of dropouts over 48 weeks were relatively high in the active treatment arm (23.9%) and very high in the placebo arm (40%), and there was an imbalance in the causes of discontinuation due to AEs between the study arms
- financial conflicts of interest were reported in two trials, (Hauser et al., 2008; Kappos et al., 2011) and these conflicts might have caused serious concerns in allocation concealment in the study of Hauser et al. (2008) possibly to produce intervention groups which are imbalanced in favour of the active intervention.

Landmeyer NC et al., 2020 [4].

Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis

Fragestellung

To evaluate the differential effects of DMTs on cognitive test performance in relapsing-remitting MS (RRMS).

Methodik

Population:

- Adult relapsing-remitting MS (RRMS)

Intervention/Komparator:

- 1 DMT in a longitudinal design
- DMTs: β -interferon, glatiramer acetate, mitoxantrone, natalizumab, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, alemtuzumab, cyclophosphamide, laquinimod, daclizumab, ocrelizumab, cladribine, azathioprine, rituximab, and ozanimod

Endpunkte:

- SDMT = Symbol Digits Modalities Test and "symbol digit modalities test"

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, and Cochrane databases were searched, looking at the period from inception date to July 30, 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- To evaluate the quality of included studies, we rated all articles using a modified version of the Downs and Black checklist. This checklist assesses study quality regarding reporting, external validity, and internal validity with a maximum achievable score of 27.

Ergebnisse

Die Qualitätsbewertung der Studien anhand der Downs and Black checklist ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Only 14 of the 55 treatment samples were part of RCTs.
- For meta-analysis n=41 studies
- Twenty-five studies were related to platform therapies (mainly β -interferon [n = 17] and glatiramer acetate [n = 4]), whereas 22 studies were related to escalation therapies (mainly natalizumab [n = 14] and fingolimod [n = 6]). Reported data were mostly confined to the cognitive domain processing speed.

Charakteristika der Population:

- To summarize, the full sample (n = 7,131) had a mean age of 36.56 (± 4.33) years; a female proportion of 67.21% (± 11.09); a mean disease duration of 6.81 (± 3.36) years; and an average years of education of 12.47 (± 0.80).

Table 3 Demographics of the full patient sample included in the meta-analysis, split by type of treatment

	Full patient sample			Platform therapy only			Escalation therapy only		
	n = 7,131	41 studies	k = 52	n = 4,438	22 studies	k = 29	n = 2,693	22 studies	k = 23
	Mean	SD	k	Mean	SD	k	Mean	SD	k
Age, y	36.56	4.33	51	35.65	4.99	29	37.76	2.98	22
Female %	67.21	11.09	49	68.05	9.78	27	66.19	12.67	22
Education, y	12.47	0.80	13	13.02	0.63	5	12.12	0.72	8
Disease duration, y	6.81	3.36	47	5.64	3.46	25	8.13	2.75	22
EDSS score at baseline	2.66	0.88	51	2.30	0.57	29	3.13	0.99	22
Treatment duration, y	1.20	0.51	52	1.30	0.59	29	1.08	0.38	23

Abbreviations: EDSS = Expanded Disability Status Scale; k = number of treatment samples; n = number of patients.

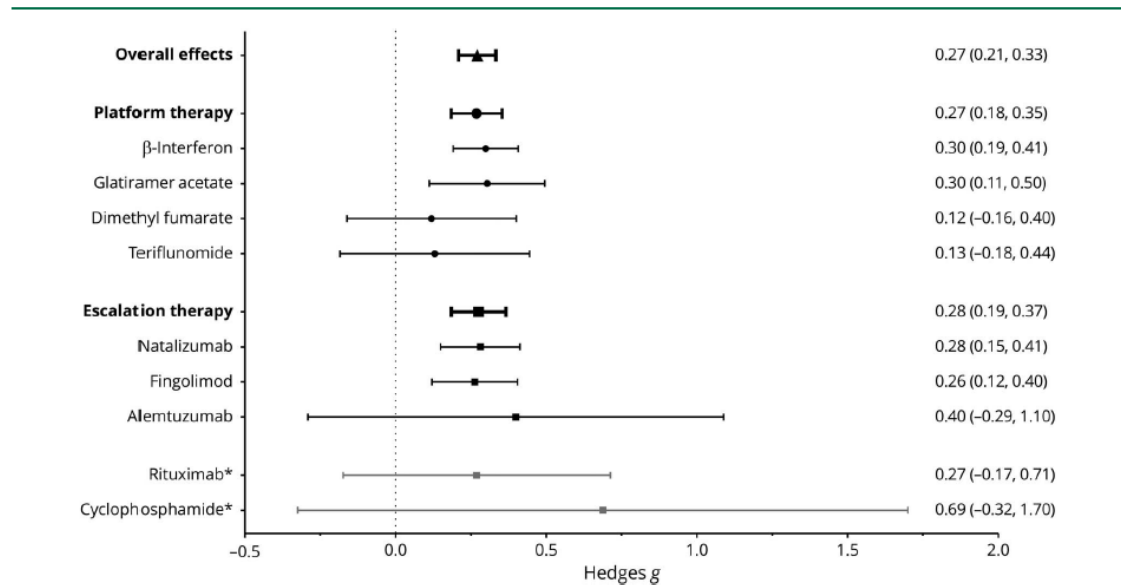
Qualität der Studien:

- The overall quality of the currently available studies is low

Studienergebnisse:

- A meta-analysis including 41 studies and 7,131 patients revealed a small to moderate positive effect on cognitive test performance of DMTs in general ($g = 0.27$, 95% confidence interval [CI] = [0.21–0.33]), but no statistically significant differences between platform ($g = 0.27$, 95% CI = [0.18–0.35]) and escalation therapies ($g = 0.28$, 95% CI = [0.19–0.37]) or between any single DMT and β -interferon.

Figure 2 Forest plot visualizing the mean effect sizes of longitudinal improvement of cognitive processing speed under different DMTs



Effect sizes are presented as Hedges g . Positive effect sizes indicate an improvement of cognitive performance between baseline and follow-up. Confidence intervals crossing the zero line indicate no significant effect of the respective treatment on cognition. Larger error bars (confidence intervals) reflect that only few samples and/or participants treated with the respective drug were included in the meta-analysis. One study further reported longitudinal data on daclizumab,¹⁵ which has been omitted here because the drug was withdrawn from the market. For an overview of all single-study and population effect sizes, see the OSF online repository; *third-line or unapproved therapy in some countries. DMT, disease-modifying treatment; OSF = Open Science Framework.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The current meta-analysis reveals a robust, small to moderately sized positive effect of DMTs on longitudinal cognitive test performance in RRMS. This result underlines the current recommendation to treat all patients with RRMS with DMTs after initial diagnosis. Nevertheless, we found no superior effects of escalation therapies compared with platform therapies regarding longitudinal gains in cognitive performance. Therefore, the currently published body of evidence does not favor an escalation of treatment on the basis of cognitive test performance alone. Notably, longitudinal data on cognitive performance during treatment with several newer DMTs (ocrelizumab and cladribine) are missing so far, and the overall quality of the currently available studies is low.

Kommentare zum Review

- Publication bias: Inspection of the funnel plots and using the trim-and-fill method hinted toward several missing outcomes on the left side, indicating a potential publication bias by underreporting of null or negative test results in studies with small sample sizes.

Li H et al., 2020 [5].

Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

In the present study, we performed a systematic review and network meta-analysis (NMA) to compare the efficacy and acceptability of DMTs in patients with relapsing-remitting MS

Methodik

Population:

- patients of any gender and age with RRMS

Intervention:

- DMT (interferon beta-1b (Betaseron), interferon beta-1a (Avonex), glatiramer acetate, mitoxantrone, interferon beta-1a (Rebif), natalizumab, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a (Plegridy), alemtuzumab and ocrelizumab.)

Komparator:

- Placebo or other DMT

Endpunkte:

- Our primary outcomes were efficacy (relapse rate measured by the total number of participants who experience at least one relapse over 24 months) and acceptability (treatment discontinuation measured by the number of participants who withdrew due to adverse events over 24 months). The secondary outcome was the number of participants whose disability worsened over 24 months, defined as an increase of at least 1.5 points on the EDSS scale for participants with a baseline score of 0, of at least 1.0 point for participants with a baseline score of 1.0 or more, and of at least 0.5 point for participants with a baseline score of 5.5 or more, sustained for 3 or 6 months

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), Embase (Embase.com), ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (apps.who.int/trialsearch) for randomized controlled trials (RCTs) published from the date of database inception to Oct 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool
- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty-three studies reported between 1987 and 2018 with 14,096 participants were included in the analysis

Charakteristika der Population:

- All trials reported full clinical and demographic characteristics, and approximately 70% of the sample population was female (9911 of 14,096). The mean age of the participants ranged from 18 to 55. The mean EDSS of the participants ranged from 0 to 5.0. Nineteen (82.6%) studies were funded by pharmaceutical companies.

Studienergebnisse:

- relapse rate measured by the total number of participants who experience at least one relapse over 24 months
 - Direct comparison: Alemtuzumab and ocrelizumab were superior to interferon beta-1a (Rebif), and IFN β -1b (Betaseron) was better than IFN β -1b (Avonex).
 - NMA: comparison between drugs, alemtuzumab, ocrelizumab and natalizumab were more effective than the other drugs were (RRs ranging between 0.56 and 0.79), fingolimod (RRs ranging between 0.65 and 0.73), and peginterferon beta-1a and dimethyl fumarate (RRs ranging between 0.72 and 0.81). Teriflunomide, glatiramer acetate, IFN β -1a (Rebif), IFN β -1b (Betaseron) and IFN β -1a (Avonex) were among the least efficacious drugs (RRs ranging between 1.23 and 1.79). Mitoxantrone was more effective than teriflunomide (7 mg) and IFN β -1a (Avonex) (RRs ranging between 0.54 and 0.56).
- number of participants whose disability worsened over 24 months
 - Direct comparison: For sustained accumulation of disability (3 months), alemtuzumab and ocrelizumab were statistically better than IFN β -1a (Rebif). For sustained accumulation of disability (6 months), alemtuzumab and ocrelizumab were statistically better than IFN β -1a (Rebif); IFN β -1b (Betaseron) was statistically better than IFN β -1a (Avonex).
 - NMA: In terms of sustained (3-month) disability progression, most of the DMTs were better than placebo was, except teriflunomide (7 mg), IFN β -1b (Avonex), glatiramer acetate and IFN β -1b (Betaseron). Alemtuzumab and ocrelizumab were better than other DMTs, apart from natalizumab and dimethyl fumarate. Natalizumab was better than glatiramer acetate and IFN β -1b (Betaseron). No usable data were available for mitoxantrone.
- Acceptability (treatment discontinuation)
 - Direct comparison: For acceptability, IFN β -1b (Betaseron), IFN β -1a (Rebif), peginterferon beta-1a, dimethyl fumarate and glatiramer acetate were not as well tolerated as placebo; IFN β -1a (Rebif) was not as well tolerated as alemtuzumab.
 - NMA: Glatiramer acetate, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a and IFN β -1a (Rebif) were worse than placebo (RRs ranging between 2.44 and 3.49). Fingolimod and IFN β -1a (Avonex) had significantly lower discontinuation than glatiramer acetate, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a and IFN β -1a (Rebif) (RRs ranging between 2.70 and 3.90). IFN β -1a (Rebif) was worse than alemtuzumab (RR 2.67).
- Safety (SAE)
 - For safety outcomes, there was no statistical significance between DMTs and placebo.
- SUCRA

- The cluster rank plot (Fig. 2) shows that alemtuzumab, ocrelizumab, natalizumab and fingolimod are the regimens associated with not only the lowest risks of relapse rate but also the treatment discontinuation due to adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our systematic review and network meta-analysis provide evidence-based hierarchies for the efficacy and acceptability of DMTs for RRMS, overcoming the major limitation of conventional pairwise meta-analyses. The results suggest that all DMTs were superior to placebo in reducing the relapse rate during the 2 years of follow-up, which corresponds to the pairwise meta-analyses. As to the comparison between drugs, three monoclonal antibodies, alemtuzumab, ocrelizumab and natalizumab were significantly better than other drugs; next was fingolimod, followed by peginterferon beta-1a and dimethyl fumarate. The traditional first-line drugs (β -interferons and glatiramer acetate) had few advantages in efficacy. Through the results of the NMA, we suggest that DMTs can be divided into three broad classes: drug of low efficacy, including β -interferons, glatiramer acetate and teriflunomide; drugs of moderate efficacy, including fingolimod, peginterferon beta-1a and dimethyl fumarate; and drugs of high efficacy, alemtuzumab, ocrelizumab and natalizumab. Although mitoxantrone ranked high in the SUCRA, the sample size of the related trial was too small and more research is needed to confirm its efficacy.

Kommentare zum Review

- according to the GRADE framework, the quality of some comparisons was assessed as low or very low, which largely restricts the interpretation of these results
- results of the review are limited to the first 2 years of follow-up
- there exist heterogeneities in the participants of the network meta-analyses (included studies between 1987 and 2018, the time span is too long; the diagnostic criteria for MS have been updated several times; differences between the participants)

Lucchetta R et al., 2018 [6].

Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis

Fragestellung

to conduct a network meta-analysis of randomised clinical trials (RCTs) to provide evidence-based hierarchies of the efficacy and safety of all available DMTs for patients with RRMS.

Methodik

Population:

- adults diagnosed with RRMS

Intervention/Komparator:

- traditional DMTs compared with the recently developed DMTs (The searched DMT therapies alemtuzumab, azathioprine; cladribine; daclizumab; dimethyl fumarate;

fingolimod; glatiramer acetate; interferon β -1a; interferon β -1b; pegylated interferon; natalizumab; ocrelizumab; rituximab; teriflunomide

Endpunkte:

- annualised relapse rate (ARR), disability progression confirmed at 12 weeks (DPC12), disability progression confirmed at 24 weeks (DPC24), disability improvement confirmed at 12 weeks (DIC12), disability improvement confirmed at 24 weeks (DIC24), discontinuations due to adverse events (DAE) and change in QoL evaluated through Short Form-36 items or 12 items (SF-36 or SF-12)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Scopus databases without any time limit or language restriction (updated in May 2017).

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 33 studies (29.150 participants)
- Eight studies included only treatment-naive participants, and one study assessed only treatment-experienced patients; 16 studies included both treatment-naive and treatment-experienced patients, and 15 articles did not report this information.
- 16 clinical trials comparing active therapies (head-to-head trials), 14 comparing different doses of DMT and 10 evaluating the active treatment against placebo.
- No study evaluating azathioprine or rituximab fulfilled the inclusion criteria and could be included in the systematic review.

Qualität der Studien:

- The outcomes more frequently associated with 'low risk of bias' were disability improvement and disability progression confirmed at 12 weeks; 'some concerns' appear more frequently in disability progression confirmed at 24 weeks, whereas 'high risk' was associated with QoL and ARR outcomes. The two domains more frequently scored as 'high risk of bias' were measurement of the outcome (due to the lack of masking of the assessors) and domain referring to missing outcome data.

Studienergebnisse:

The most effective therapies for the outcome of annualized relapse rate were alemtuzumab (96% probability), natalizumab (96%) and ocrelizumab (85%), compared with all other therapies (hazard ratio versus placebo, 0.31, 0.31 and 0.37, respectively; $p < 0.05$ for all comparisons) (high-quality evidence). However, no significant differences among these three therapies were found.

Discontinuation due to adverse events revealed similarity across all therapies, except for alemtuzumab, which showed less discontinuation when compared with interferon-1a intramuscular (relative risk 0.37; $p < 0.05$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

High-quality evidence shows that alemtuzumab, natalizumab and ocrelizumab present the highest efficacy among DMTs, and other meta-analyses are required to evaluate the frequency of adverse events to better understand the safety profile of these therapies. Based on efficacy profile, guidelines should consider a three-category classification (i.e. high, intermediate and low efficacy). Specific studies should be conducted for a more precise selection of therapies for more aggressive RRMS conditions.

Kommentare zum Review

- Transitivität nicht beurteilbar

Xu X et al., 2018 [9].

Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis

Fragestellung

to investigate the relative efficacy and safety of existing monoclonal antibody therapies in treating RRMS.

Methodik

Population:

- Patients with RRMS

Intervention

- natalizumab, alemtuzumab, daclizumab, and ocrelizumab.

Komparator:

- control arm could be any of the above listed biological therapies, INF β -1a or placebo

Endpunkte:

- Primary outcomes: annualized relapse rate, proportion of patients exhibiting any serious adverse events
- Secondary outcomes: percentage of patients with no relapse, incidence of patients with new or enlarging hyperintense lesions on T2-weighted brain MRI, proportion of patients with any type of adverse events, and incidence rate of discontinuation due to adverse events.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Library up until September 15, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 eligible articles of 14 RCTs containing 9412 participants with RRMS
- INF β -1a was the most common comparison treatment and no direct active comparisons between biologics had been performed. The 7 treatment regimens included in this network meta-analysis were natalizumab, natalizumab plus INF β -1a, alemtuzumab, daclizumab, ocrelizumab, placebo, and INF β -1a. As a standard treatment, INF β -1a was compared against all the other 6 regimens. Twelve studies containing 8259 participants evaluated annualized relapse rate while 14 studies including 9412 participants reported incidence rate of serious adverse events.

Charakteristika der Population:

- mean age of included participants was 37.2 years old, the mean baseline EDSS score was 2.7, and the mean number of relapses in past year was 1.5.

Qualität der Studien:

- The risk of bias varied across individual studies, ranging from low to high. There were generally low risks of selection bias, detection bias, attrition bias, and reporting bias. The performance bias was moderate.

Studienergebnisse:

- ARR: On the whole, patients treated with INF β -1a had an annualized relapse rate of 45.3%. Our results demonstrated that biological treatments (natalizumab, natalizumab plus INF β -1a, alemtuzumab, daclizumab, and ocrelizumab) were associated with a significantly lowered risk of annualized relapse rate compared with INF β -1a (RR 0.14 [95% CI 0.11–0.19] for natalizumab plus INF β -1a, 0.31 [0.24–0.39] for alemtuzumab, 0.41 [0.26–0.64] for natalizumab, 0.45 [0.37–0.55] for daclizumab, and 0.45 [0.36–0.56] for ocrelizumab).

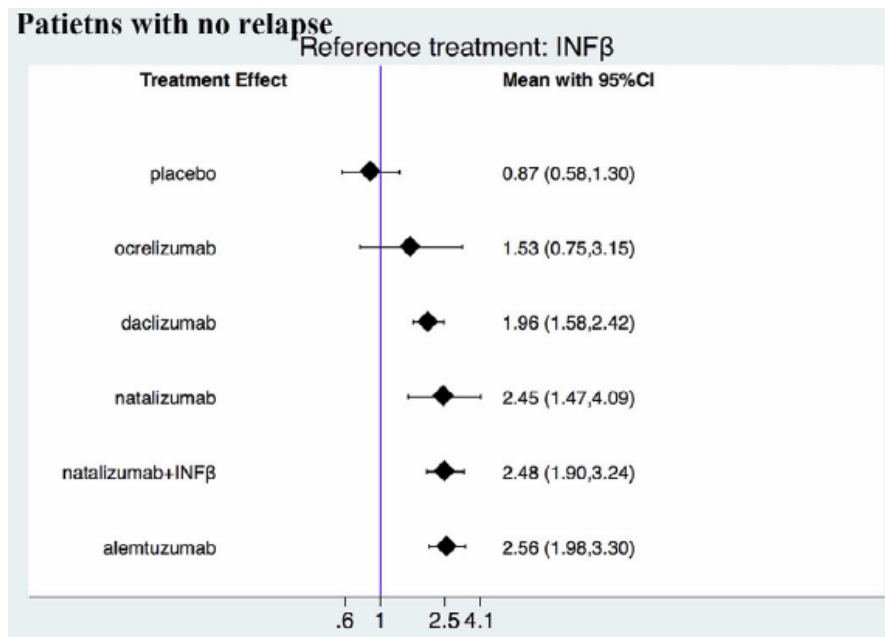
The rankograms (probability-based rankings) showed natalizumab plus INF β -1a performed best in terms of decreasing annualized relapse rate, followed by alemtuzumab, natalizumab, daclizumab, ocrelizumab, INF β -1a, and placebo.

- Serious adverse events: The total incidence rate of serious adverse events was 17.6% (1659/9412) across all included studies. In terms of serious adverse events, all biological treatments had similar incidence rate, except that placebo had a tendency of more serious adverse events.

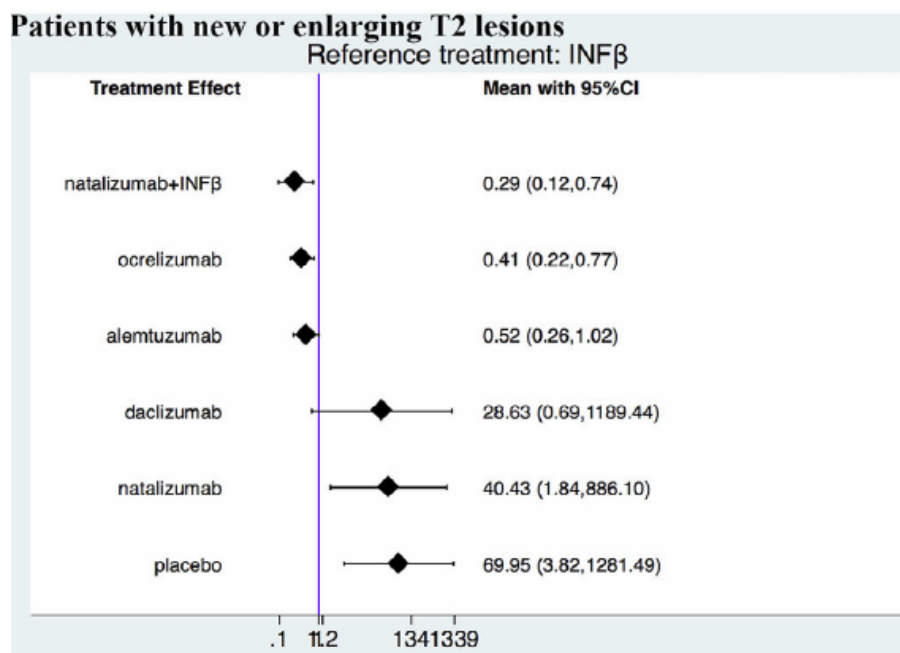
Multiple sclerosis relapse that did not correspond to relapse tally for efficacy endpoints was also regarded serious adverse event and serious adverse events were more frequent in patients receiving placebo than in those receiving monoclonal antibodies or INF β -1a were largely due to hospitalizations for treatment of relapses of multiple sclerosis.

The cluster ranking plot showed that natalizumab plus INFB-1a was the regimen associated with the lowest risks of annualized relapse as well as serious adverse events. In terms of single-drug treatment, alemtuzumab was the monoclonal antibody that performed the best.

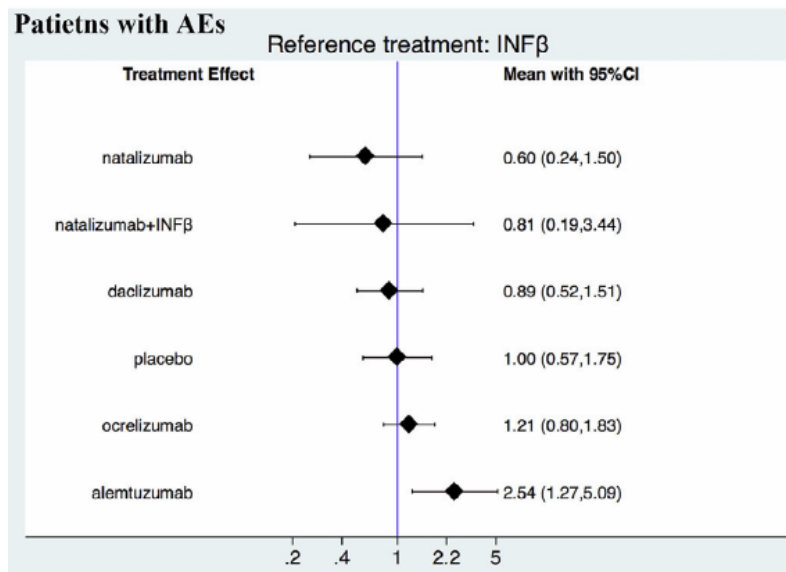
- Secondary outcomes:
 - Patients receiving monoclonal antibodies had significantly more chances of being free from relapse during study compared with INFB-1a or placebo



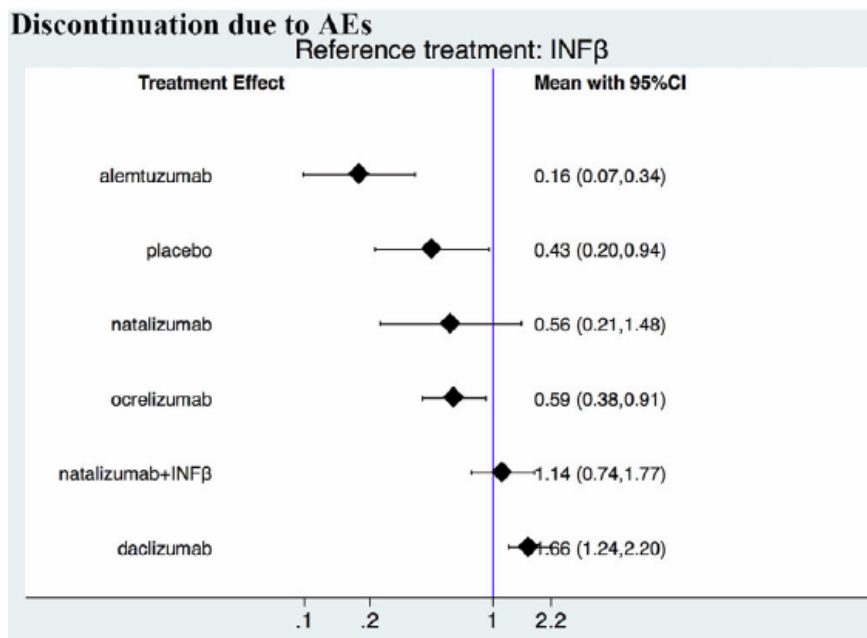
- Interestingly, participants treated with daclizumab or natalizumab had higher risk of occurring new or enlarging T2 lesions compared with INFB-1a (RR 28.63 [95% CI 0.69–1189.44] for daclizumab, and 40.43 [1.84–886.10] for natalizumab).



- Our analysis showed that most treatment regimens carried similar risks of adverse events except for alemtuzumab, which had a significant higher risk (RR 2.54 [95% CI 1.27–5.09]).



- Alemtuzumab was associated with the lowest risk of discontinuations due to adverse events, with RR 0.16 (95% CI 0.07–0.34). The reason for this contradictory result of alemtuzumab might be that patients in all 3 studies comparing alemtuzumab with INF β -1a received 1 g per day of intravenous methylprednisolone on 3 consecutive days at baseline and month 12 and the overall rate of discontinuation due to adverse events was very low. The rankograms of secondary outcomes



Anmerkung/Fazit der Autoren

To conclude, our network meta-analysis provided a comprehensive summary of efficacy and safety of monoclonal antibodies for RRMS, which might provide a reference for the treatment. The results suggested that all 4 monoclonal antibodies exhibited a higher

efficacy than INF β -1a. Natalizumab plus INF β -1a and alemtuzumab offered both high efficacy in terms of reducing relapse and low risk of serious adverse events. More direct comparison studies are warranted.

3.3 Leitlinien

Hemmer B et al., 2021 [3] und Leitlinienreport [2].

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel dieser Leitlinie ist es, das aktuelle Wissen zur Diagnostik und Therapie der MS und verwandter Erkrankungen zusammenzufassen.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz und der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Keine Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; siehe unten s2k Leitlinie
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; gültig bis: 17. Februar 2022 (Aktualisierung erfolgt mindestens einmal jährlich, bei Bedarf auch eher)

Recherche/Suchzeitraum:

- Alle Statements und Empfehlungen beruhen auf der im Dezember 2020 verfügbaren Evidenz. Auch die europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der MS wurden berücksichtigt.
- Eine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz war für die gewählte Leitlinien-Entwicklungsstufe S2k nicht obligatorisch. Ausgangspunkt der Leitlinienentwicklung war für das Kapitel A eine ausführliche Analyse der 2018 erschienenen europäischen LeitlinieECTRIMS/EAN Leitlinie zur pharmakologischen Therapie der MS1. Darüber hinaus liegen den Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie Pubmed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde (Originalarbeiten und klinische Studien; Suchergebnisse bis zum 01.12.2020).Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen und dies im Text entsprechend kenntlich gemacht. Dieses Vorgehen war insbesondere für das Kapitel D „Symptombezogene Therapie“ notwendig.

GoR

- Die Empfehlungen dieser Leitlinie graduieren wie folgt (AWMF-konform):
 - Starke Positiv-Empfehlung: „Soll“
 - Abgeschwächte Positiv-Empfehlung: „Sollte“
 - Offene Empfehlung: „Kann“
 - Starke Negativ-Empfehlung: „Soll nicht“
 - Abgeschwächte Negativ-Empfehlung: „Sollte nicht“

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien.
<http://www.awmf.org/leitlinien/awmfregelwerk.html>.

Sonstige methodische Hinweise

Vollständig überarbeitet: 17. Februar 2021 Gültig bis: 17. Februar 2022

- S2k Leitlinie
- Die mehr als 200 Empfehlungen und Statements wurden zwischen Juni 2018 und Februar 2021 in vier Kommissionssitzungen und 21 online-gestützten Delphi-Abstimmungen verabschiedet.
- Es wird eine regelmäßige (spätestens jährliche) Aktualisierung der Leitlinie nach dem Konzept einer „Living Guideline“ erfolgen.

Die Konsensstärken wurden nach AWMF-Regelwerk wie folgt klassifiziert:

Zustimmungswert	Konsensstärke
> 95%	Starker Konsens
> 75% bis 90%	Konsens
> 50% bis 75%	Mehrheitliche Zustimmung
< 50%	Kein Konsens

A.2. MS-Schubtherapie

A.2.2.1 Therapie mit Glukokortikosteroiden

Die Wahl des GKS-Präparats

- Empfehlung A4 (Konsens): Die Indikation zur Schubtherapie mittels Glukokortikosteroiden (GKS) **soll** in Abhängigkeit von der Schubschwere (Auswirkung auf den Gesamt-EDSS oder Scores der einzelnen funktionellen Systeme oder die Lebensqualität beeinträchtigende Symptome), Verträglichkeit und Wirksamkeit einer etwaigen früheren hoch dosierten GKS-Therapie, Komorbiditäten und relativen Kontraindikationen gestellt werden. Therapiestandard ist primär die hoch dosierte GKS-Behandlung.
- Empfehlung A5 (Konsens): Eine GKS-Therapie **sollte** möglichst bald nach Beginn der klinischen Symptomatik mit Methylprednisolon in einer Dosis von 500–1.000 mg/Tag über 3–5 Tage begonnen werden.

Hintergrund:

Die Behandlung des MS-Schubs mit Methylprednisolon (MP) gilt als etablierter Therapiestandard (Grauer et al. 2001; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group 2008),

auch wenn hierfür nur wenige aussagekräftige Studien vorliegen (siehe Tabelle A1). In einem Cochrane-Review wurden randomisierte und doppelblinde kontrollierte Studien mit Glukokortikosteroiden (GKS) oder ACTH gegen Plazebo bei akuten MS-Schüben, die bis 2013 publiziert wurden, verglichen (Citerro et al. 2013). Demnach wurden zwischen 1961 und 1998 sechs Studien durchgeführt, in denen insgesamt 377 Patienten (199 GKS, 178 Plazebo) randomisiert wurden. In vier Studien wurde Methylprednisolon (MP) (140 Patienten) und in zwei Studien ACTH (237 Patienten) untersucht. MP und ACTH wirkten sich günstig auf eine Besserung von Schüben innerhalb der ersten fünf Behandlungswochen aus. Nicht belegt werden konnte, dass neue Schübe oder eine Zunahme der Langzeitbehinderung verhindert werden. Indirekte Vergleiche fanden eine bessere Wirkung von MP als ACTH. Der Abstand (weniger oder mehr als zwei Wochen) zwischen Schubbeginn und Randomisierung war nicht prädiktiv für das Ansprechen.

Methylprednisolon hat den Vorteil einer geringeren mineralokortikoiden Wirkung bei höherer Rezeptoraffinität und besserer Liquorgängigkeit als Prednisolon (Übersicht in Grauer et al. 2001).

Der am meisten in Studien (s. Tabelle A1) verwendete GKS-Wirkstoff war Methylprednisolon, vergleichende Studien zu verschiedenen Wirkstoffen bei der Therapie von Schüben existieren nicht.

Bewertung des Therapieeffekts/Eskalation der Therapie

- Empfehlung A10 (Konsens): Bei unzureichendem Effekt einer GKS-Therapie und anhaltendem alltagsrelevantem neurologischem Defizit in der standardisierten neurologischen Untersuchung bzw. die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomen **soll** eine Eskalation der Schubtherapie erfolgen.
- Empfehlung A11 (starker Konsens): Für die Eskalation der Schubtherapie kann eine erneute hoch dosierte MP-Therapie mit bis zu 2.000 mg/d über 3–5 Tage erwogen werden, hinsichtlich klinischer Endpunkte gibt es hierfür jedoch keine Evidenz. Je nach Schwere und Dauer der Symptome **kann** alternativ bzw. konsekutiv die Durchführung einer Plasmapherese oder Immunadsorption erwogen werden.

A.2.2.2 Plasmapherese/Immunadsorption

- Empfehlung A12 (Konsens): Bei anhaltendem behinderndem neurologischem Defizit in der standardisierten neurologischen Untersuchung bzw. die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomen nach Abschluss der GKS-Pulstherapie oder bei unter GKS-Therapie progressiven besonders schweren Schüben **sollte** eine PE bzw. IA durchgeführt werden. Die Entscheidung soll individuell nach Verfügbarkeit und individuellen Patientenfaktoren getroffen werden. Pathophysiologisch orientiert sollte eine PE/IA in den ersten sechs bis acht Wochen nach Schubbeginn erfolgen, für den bestmöglichen Zeitraum existiert jedoch keine Evidenz. Eine PE/IA soll in darauf spezialisierten MS-Zentren durchgeführt werden, sie bedarf einer Aufklärung des Patienten in schriftlicher Form.
- Empfehlung A13 (starker Konsens): Eine PE- oder IA-Behandlung **kann** bereits zu einem früheren Zeitpunkt erwogen werden, insbesondere wenn die individuelle Situation des Patienten eine ultrahoch dosierte intravenöse GKS-Pulstherapie nicht ermöglicht oder der Patient bei einem vorausgehenden Schub bereits sehr gut auf eine PE/IA angesprochen hat.

Hintergrund: Als Therapieeskalation einer auf GKS nicht ausreichend ansprechenden Schubsymptomatik hat sich die Apherese-Therapie mittels Plasmapherese (PE) bzw. Immunadsorption (IA) etabliert, ohne dass solide kontrollierte Studiendaten vorliegen. Zu deren Wirksamkeit existieren vor allem retrospektive Kohortenstudien. Die publizierten Ansprechraten von bis zu > 70 % (Trebst et al. 2009; Ehler et al. 2015) müssen aufgrund

fehlender kontrollierter Studien mit Vorsicht interpretiert werden. Die bisher publizierten Klasse-I-Evidenz-Studien sind wegen der nur geringen Patientenzahlen mit zum Teil heterogenen Krankheitsbildern sowie der Begleittherapien nur wenig aussagefähig (Weiner et al. 1989; Weinshenker et al. 1999).

Referenzen aus Leitlinie:

- 1 Beck R W, Cleary P A, Anderson M M Jr. et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med*, 1992. 326:581-588.
- 2 Oliveri R L, Valentino P, Russo C et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology*, 1998. 50:1833-1836.
- 3 Ramo-Tello C, Grau-Lopez L, Tintore M et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler*, 2014. 20:717-725.
- 4 Le Page E, Veillard D, Laplaud D A et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2015. 386:974-981.
- 5 Morrow S A, Fraser J A, Day C et al. Effect of treating acute optic neuritis with bioequivalent oral vs intravenous corticosteroids: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2018. 75(6):690-696.
- 6 Hervas-Garcia J V, Ramio-Torrenta L, Brieva-Ruiz L et al. Comparison of two high doses of oral methylprednisolone for multiple sclerosis relapses: a pilot, multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Eur J Neurol*, 2019. 26:525-532.

A.3 Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen

A.3.2.2 Einteilung der Immuntherapeutika

- Empfehlung A18 (starker Konsens): Nach den Effekten auf die Reduktion der Schubrate sollen die Immuntherapeutika in drei Kategorien eingeteilt werden:
 - **Wirksamkeitskategorie 1** (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 30–50 %): Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Dimethylfumarat (kombinierte Analyse der Zulassungsstudien), Glatirameramide, Teriflunomid
 - **Wirksamkeitskategorie 2** (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 50–60 %): Cladribin, Fingolimod, Ozanimod
 - **Wirksamkeitskategorie 3** (Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Plazebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1: Alemtuzumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab3), Natalizumab
- Empfehlung A19 (Konsens): **Mitoxantron_soll** wegen seiner schlechten Studienlage und der hohen Toxizität nur als Reservemedikament für Ausnahmefälle eingesetzt werden. *Azathioprin*, das in seiner Wirksamkeit allenfalls der Wirksamkeitskategorie 1 zuzuordnen ist, **sollte** ebenfalls wegen der schlechten Studienlage nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen, z. B. bei Patienten mit einer Zweiterkrankung, die mit dem Medikament gut behandelbar ist (z. B. Morbus Crohn, Myasthenia gravis). Intravenöse *Immunglobuline* (ivlg) **sollen** bei Patienten nicht mehr zur verlaufsmodifizierenden Therapie der MS angewendet werden.

Hintergrund: Diese Einteilung dient als praktische Hilfestellung und reflektiert die Erfahrung der Autoren. Es gibt keine kontrollierten Vergleichsstudien zwischen allen Präparaten, und nicht alle Studien unterstützen diese Einteilung. In der Regel ist die Rate schwerer Nebenwirkungen bei Therapeutika der Wirksamkeitskategorie 1 niedriger als bei Substanzen der Wirksamkeitskategorien 2 und 3. Dies trifft allerdings nicht unbedingt auch für die Verträglichkeit im Alltag zu, die für Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 durchaus schlechter sein kann als für Substanzen anderer Gruppen.

Vor dem Hintergrund der zahlreichen zur Verfügung stehenden Alternativen können außerdem einzelne Immuntherapeutika aufgrund einer aus der heutigen Sicht

unzureichenden Studienqualität und/oder besonderer Sicherheitsrisiken generell als Reservepräparate bezeichnet oder als nicht wirksam eingeordnet werden:

A.3.2.4 Therapieentscheidungen bei schubförmiger MS (RRMS) (s. Abbildung A2)

Therapiebeginn

- Empfehlung A23 (Konsens): Die Immuntherapie der RRMS **sollte** sich nach der Aktivität der Erkrankung (unter Berücksichtigung von Schubfrequenz, Schubschwere, Ansprechen auf Schubtherapie, Krankheitsprogression und MRT-Befunden) richten.
- Empfehlung A24 (Konsens): Unbehandelten Patienten mit RRMS **soll** eine Immuntherapie angeboten werden, wenn
 - mindestens ein klinisch objektivierbarer Schub oder
 - MRT-Aktivitätin einem Zeitraum von zwei vorausgegangenen Jahren nachweisbar war.
- Empfehlung A25 (Konsens): Wegen der geringeren Langzeitsicherheitsrisiken, insbesondere für Beta-Interferone und Glatirameroide, **sollten** zu Beginn in der Regel Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 eingesetzt werden, sofern kein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt.
- Empfehlung A26 (starker Konsens): Die Wahl des Medikaments in der Wirkstoffkategorie 1 **soll** sich in erster Linie nach den Nebenwirkungen und den Präferenzen/Komorbiditäten des Patienten richten.

Hintergrund: In der Wirksamkeitskategorie 1 gibt es hinsichtlich der Wirksamkeit keine Empfehlung für eine Präferenz.

- Empfehlung A27 (Konsens): Teriflunomid **sollte** wegen seines teratogenen Potenzials und ausreichend sicherer Alternativen zurückhaltend bei Patientinnen eingesetzt werden, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht.

In Anlehnung an die Ergebnisse der 2018ECTRIMS Focused Workshop Group zum Thema aggressiv verlaufende MS (Iacobaeus et al. 2020) schlägt die Leitliniengruppe folgende Kriterien vor:

- Statement A28 (Konsens): Bei therapienaiven Patienten ist eine MS bei folgenden klinischen Charakteristika als wahrscheinlich hochaktiv einzustufen:
 - wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat und/oder
 - bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben und/oder
 - bei hoher Schubfrequenz: ≥ 3 in den ersten zwei7 Jahren oder ≥ 2 im ersten7 Jahr nach Krankheitsbeginn und/oder
 - bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten7 Jahr und/oder
 - bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten7 Krankheitsjahr

Hintergrund: Bei Patienten mit aggressivem Krankheitsverlauf bzw. Patienten mit hohem Risiko für eine Behinderungsprogression wird eine frühzeitige hocheffektive Therapie gefordert – eindeutige Kriterien für die Feststellung eines aggressiven Verlaufes liegen jedoch bis heute nicht vor (Arrambide et al. 2020; Iacobaeus et al. 2020).

Für diese wahrscheinlich hochaktiven Patienten gilt:

- Empfehlung A29 (Konsens): Der Beginn einer Immuntherapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 (Fingolimod, Cladribin, Ozanimod) oder 3 (Natalizumab, CD20-

Antikörper) **soll** therapienaiven Patienten angeboten werden, wenn ein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt.

Verlaufsuntersuchungen und Therapieanpassung

- Empfehlung A33 (Konsens): Bei Patienten, die unter einer Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 einen entzündlich aktiven Verlauf haben, **soll**, je nach Ausmaß der Krankheitsaktivität, ein Wechsel auf eine Substanz der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen. Wie auch bei Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 sollen bei den Wirksamkeitskategorien 2 und 3 patientenspezifische individuelle Aspekte (u. a. Nebenwirkungen, Art der Applikation, Monitoring, Wirkdauer, Komorbiditäten) bei der Wahl des Medikaments berücksichtigt werden. Ein Wechsel innerhalb der Substanzen der Kategorie 1 oder auf ein höher dosiertes Beta-Interferon **sollte** nur erwogen werden, wenn patientenindividuelle Gründe gegen einen Wechsel in die Kategorie 2/3 sprechen.

Immuntherapeutika der Wirksamkeitskategorien 2 und 3

- Empfehlung A35 (Konsens): Bei der Auswahl eines Medikaments aus der Kategorie 2 **soll** in Diskussion mit dem Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Hintergrund: Bei allen Medikamenten der Wirksamkeitskategorie 2 sind hinsichtlich der Verhütung bzw. der Familienplanung besondere Sicherheitsaspekte zu beachten. Zudem besteht nach Einnahme von Cladribin eine deutlich längere biologische Wirksamkeit, als durch die transiente Lymphopenie dokumentiert werden kann. Dies bringt den Vorteil der kurzen Therapieperioden, jedoch auch den Nachteil einer fehlenden Reversibilität mit sich, welche bei Auftreten erneuter Krankheitsaktivität oder ungeplanter Schwangerschaft problematisch sein kann. Weiterhin sind Umstellungsszenarien und Konzepte für Anschlusstherapien bisher nur begrenzt untersucht.

Die S1P-Rezeptor-Modulatoren haben dagegen eine kurze pharmakologische Halbwertszeit. Als Nachteil ist aber – mutmaßlich als Klasseneffekt – die Gefahr einer überschießenden Wiederkehr von Erkrankungsaktivität („rebound“) zu nennen, was für eine etwaig erforderliche Therapieumstellung gleichermaßen problematisch sein kann.

- Empfehlung A36 (starker Konsens): Zur Festlegung der Präferenz in Wirksamkeitskategorie 3 **soll** vor Therapiebeginn der JCV-Antikörperstatus bestimmt werden.
- Empfehlung A37 (starker Konsens): Bei JCV-Antikörper-seronegativen Patienten **soll** bei der Auswahl eines Medikaments der Kategorie 3 in Diskussion mit dem Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen Natalizumab und einem CD20-Antikörper (Ocrelizumab oder Rituximab^{off-label}) erfolgen.

Hintergrund: Für die Medikamente der Wirksamkeitskategorie 3 sind Sicherheitsaspekte zu beachten, hier in erster Linie die Gefahr einer therapieassoziierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) unter Natalizumab und komplikativer Verläufe nach einer Therapie mit Alemtuzumab. Die Therapie mit CD20-Antikörpern birgt v. a. das Risiko infektiöser Komplikationen, insbesondere bei therapie-assoziiierter Hypogammaglobulinämie. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer PML ist für MS-Patienten unter Therapie mit CD20-Antikörpern bisher jedoch nicht bekannt. Bei Natalizumab ist im Falle eines Absetzens bei Therapieumstellung zusätzlich eine mögliche überschießende Wiederkehr von Erkrankungsaktivität („rebound“) zu bedenken.

- Empfehlung A40 (Konsens): Unter Therapie mit Natalizumab **soll** nach JCV-Serokonversion (Index $\geq 0,9$) eine zeitnahe Umstellung auf eine andere Substanz

erfolgen. Bei einer Therapiedauer von unter 24 Monaten **soll** dies spätestens nach 24 Monaten Gesamttherapiedauer erfolgen. Bei JCV-Serokonversion mit einem Index von $< 0,9$ **kann** eine Weiterführung der Natalizumab-Therapie auch über eine Gesamtdauer von mehr als 24 Monaten unter engmaschiger Kontrolle des JCV-Antikörperindex erwogen werden, solange der Index unter 0,9 bleibt. Wenn die Behandlung nach mehr als 24 Monaten trotz positivem Anti-JCV-Antikörper-Test und Abwägung von Behandlungsalternativen fortgeführt wird, **sollen** die zerebralen MRT-Kontrollen mindestens halbjährlich erfolgen.

- Empfehlung A41 (Konsens): Eine Fortsetzung der Therapie mit Natalizumab nach JCV-Serokonversion (Index $\geq 0,9$) mit einem verlängerten Dosierungsintervall, z. B. sechswöchentlich, **sollte** nicht erfolgen, da die Wirksamkeit dieses Dosierungsschemas und das PML-Risiko sich noch in Untersuchung befinden und aktuell hierzu keine Zulassung besteht. Die Therapieumstellungsoptionen sollen mit dem Patienten unter den in den vorgenannten Empfehlungen genannten Aspekten diskutiert werden.

Hintergrund: Je nach Studie zeigen pro Jahr ca. 10 % aller JCV-Antikörper-negativen Patienten unter Natalizumab eine Serokonversion (Schwab et al. 2018) und damit ein stark ansteigendes PML-Risiko.

- Empfehlung A42 (Konsens): Bei JCV-Antikörper-seropositiven Patienten, unabhängig von der Index-Höhe, **sollten** CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab^{off-label}) in der Wirksamkeitskategorie 3 die Therapie der ersten Wahl sein.
- Empfehlung A43: Bei JCV-Antikörper-positiven Patienten (Index $\geq 1,5$) **soll** Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden (starker Konsens). Bei JCV-Antikörper-positiven Patienten (Index $\geq 0,9$, $< 1,5$) **sollte** Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden (starker Konsens). Bei JCV-Antikörper-positiven Patienten mit einem Index von $< 0,9$ **kann** eine Therapie mit Natalizumab über mehr als 24 Monate erwogen werden, wenn der Einsatz von CD20-Antikörpern nicht möglich ist (Konsens).

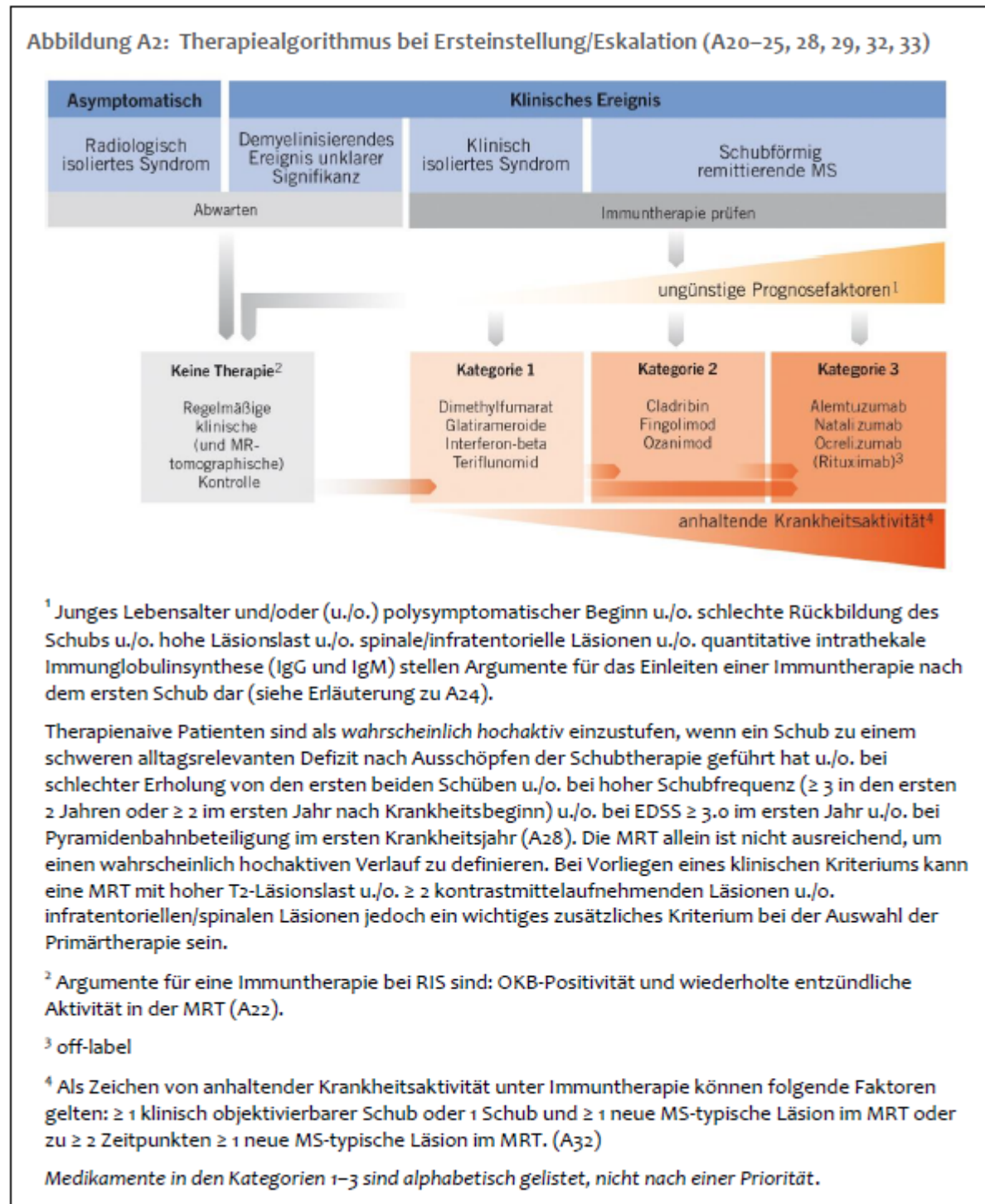
Hintergrund: Die inzwischen vorliegenden Langzeitsicherheitsdaten zu Rituximab und mit Einschränkungen zu Ocrelizumab (Hauser et al. 2020; Wolinsky et al. 2020; Chisari et al. 2021) deuten auf ein besseres Sicherheitsprofil dieser Substanzen im Vergleich zu Alemtuzumab und Natalizumab bei JCV-Antikörper-positiven Patienten hin.

- Empfehlung A44 (starker Konsens): In der Wirksamkeitskategorie 3 **sollte** Alemtuzumab nur noch zum Einsatz kommen, wenn eine Therapie mit Natalizumab oder CD20-Antikörpern nicht möglich ist oder diese Therapien wegen Nebenwirkungen oder Therapieversagen beendet werden müssen.
- Empfehlung A45 (starker Konsens): Alemtuzumab **soll** wegen der hohen Nebenwirkungsrate und den damit verbundenen Anforderungen an das Langzeitmonitoring nur in Zentren eingesetzt werden, die über Erfahrung mit dem Medikament verfügen, die Möglichkeit der intensivmedizinischen Behandlung haben und das Langzeitmonitoring sicherstellen können.

Hintergrund: Alemtuzumab stellt erhebliche Anforderungen an das Monitoring während der Therapie und in den mindestens vier Jahren nach der letzten Verabreichung. Unter oder unmittelbar nach der Gabe von Alemtuzumab wurden vermehrt zerebrovaskuläre Komplikationen beobachtet. Außerdem treten unter und nach der Behandlung häufig sekundäre Autoimmunerkrankungen und opportunistische Infektionen auf. Diese Nebenwirkungen können durch Prophylaxe (z. B. Aciclovir) z. T. vermieden oder bei frühzeitigem Erkennen effizient behandelt werden, weshalb regelmäßige klinische, bildgebende und Laborkontrollen unverzichtbar sind.

Zudem ist für alle Wirksamkeitskategorien zu empfehlen:

- Empfehlung A46 (Konsens): Treten unter einem der Immuntherapeutika Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität auf, sollte ein horizontaler Wechsel in einer Wirksamkeitskategorie unter Berücksichtigung möglicher Interaktionen zwischen den Medikamenten vorgenommen werden.



Referenzen aus Leitlinie:

Beta-Interferone

1. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, Plazebo-controlled trial. *Neurology*, 1993. 43(4):655-61.
2. Ebers G C et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(8):907-12.
3. Goodin, D S et al. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon β -1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 2012. 83(3):282-87.
4. Jacobs, L D et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1996. 39(3):285-94.
5. Rudick R A et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology*, 1997. 49(2):358-63.
6. Bermel R A et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A 15-year follow-up study. *Mult Scler*, 2010. 16(5):588-96.
7. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind Plazebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 1998. 352(9139):1498-504.
8. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*, 2001. 56(12):1628-36. Erratum in: *Neurology*, 2001. 57(6):1146.
9. Kappos L et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*, 2006. 67(6):944-53.
10. Kappos L et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86(11):1202-07.
24. Calabresi P A et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*, 2014. 13(7):657-65

Glatiramerotide

1. Johnson K P et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 1995. 45:1268-76.
2. Johnson K P et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler J*, 2000. 6:255-66.
3. Mikol D D et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif versus Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*, 2008. 7:903-14.
4. Cadavid D et al. Efficacy of treatment of MS with IFN β -1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*, 2009
5. O'Connor P et al. 250 μ g or 500 μ g interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*, 2009. 8:889-97.
6. Calabrese M et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *MultScler J*, 2012. 18:418-24.
7. Kahn O A et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2013. 73:
10. Wolinsky J S et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, Plazebo-controlled trial. *Ann Neurol*, 2007. 61:14-24.
11. Cohen J et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*,

Dimethylfumarat

1. Kappos L et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, Plazebo-controlled phase IIb study. *Lancet*, 2008. 372(9648):1463-72.
2. Fox R J et al. Plazebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. 367:1087-97. Erratum in: *N Engl J Med*, 2012. 367:1673.

3. Gold R et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. 367(12):1098-107. Erratum in: *N Engl J Med*, 2012. 367:1098-107.

4. Naismith R T et al. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult Scler*, 2020. 26(13):1729-39.

5. Naismith R T et al. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *CNS*

Teriflunomid

1. O'Connor P et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2011. 365(14):1293-303.

2. Confavreux C et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, Placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13(3):247-56.

4. Vermersch P et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*, 2014. 20(6):705-16.

5. Hauser S L et al. ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis

S1P-Modulatoren

1. Kappos L et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006. 355(11):1124-40.

2. Kappos L et al. A Placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):387-401.

3. Calabresi P A et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, Placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13:545-56.

4. Cohen J A et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):402-15

7. Selmaj K et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*, 2013. 12(8):756-67.

Cladribin

1. Giovannoni G et al. A Placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):416

Natalizumab

1. Miller et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2003. 348:15-23.

2. Goodman et al. GLANCE Results of a phase 2, randomized, double-blind, Placebo-controlled study. *Neurology*, 2009. 72:806-12.

3. Polman et al. A randomized, Placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354:899-910.

4. Rudick et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354:911-23.

Ocrelizumab und andere anti-CD20 Antikörper

1. Hauser S L et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2008. 358(7):676-88.

2. Hawker K et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind Placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*, 2009. 66(4):460-71.

3. Kappos L et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, Placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2011. 378(9805):1779-87.

5. Hauser S L et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3):221-34.

7. Granqvist M et al. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. *JAMA Neurol*, 2018. 75(3):320-27.

8. Sørensen P S et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014. 82(7):573-81.

9. Bar-Or A et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the MIRROR study. *Neurology*, 2018. 90(20):e1805-e1814.

10. Hauser S L al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med, 2020. 383(6):546-57.

Alemtuzumab

1. CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med, 2008. 359(17):1786-801.

2. Cohen J A et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A Randomised Controlled Phase 3 Trial. Lancet Neurol, 2012. 380(9856):1819-28.

3. Coles A J et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Neurol, 2012. 380(9856):1829-39.

4. Kalincik T et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. Lancet Neurol, 2017. 16(4):271-81.

Weitere Referenzen aus Leitlinie:

Arrambide G, Iacobaeus E, Amato M P et al. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. Mult Scler, 2020. 26(9):1045-63.

Chisari C G, Sgarlata E, Arena S et al. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. J Neurol, 2021. Jan 8:1-25 [Epub ahead of print].

Hauser S L, Bar-Or A, Cohen JA et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med, 2020a. 383(6):546-57.

Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N et al. Natalizumab-associated PML: challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. Neurology, 2017. 88(12):1197-205.

Iacobaeus E, Arrambide G, Amato M P et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. Mult Scler. 2020 Jun 12;26(9):1031-44.

Wolinsky J S, Arnold D L, Brochet B et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2020. 19(12):998-1009.

Montalban X et al., 2018 [7].

European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) and the European Academy of Neurology (EAN)

ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis.

Zielsetzung/Fragestellung

To develop an evidence-based clinical practice guideline for the pharmacological treatment of people with MS.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; unklar, keine Angaben auch zu Beteiligung von PatV
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt aber kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Die zugrundeliegende Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt und kann in GRADE Tables nachgeprüft werden;
- Update soll nach 5 Jahren erscheinen.

Recherche/Suchzeitraum:

- Central, Embase, Medline, PreMedline, PsycINFO inception to December 2015

LoE/GoR

- The quality of evidence was rated into four categories according to the risk of bias. The recommendations with assigned strength (strong and weak) were formulated based on the quality of evidence and the risk-benefit balance.
- *Therapeutic intervention.* For questions about the effectiveness of interventions, the GRADE approach was used to assess the quality of evidence for each outcome³⁵ taking into account the following items: study design, risk of bias, inconsistency, indirectness and imprecision. GRADE evidence profiles, including both the quality of the evidence and the results of the evidence synthesis for each 'critical and important' outcome, were created using GRADEprofiler (GRADEpro) software (Version 3.6).

Questions and Recommendations:

Review question 1: In patients with CIS (regardless of whether they fulfil the criteria of definite MS) what is the benefit of starting treatment with a DMD compared to no treatment?

Review question 2. In patients with relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS) and secondary-progressive MS, what is the benefit of treating with a DMD compared to no treatment/another DMD?

Und

Review question 3: In patients with primary-progressive MS, what is the benefit of treating with a DMD compared to no treatment?

- R1. The entire spectrum of DMDs should be prescribed only in centres with adequate infrastructure to provide:
 - proper monitoring of patients;
 - Comprehensive assessment;
 - Detection of side effects and capacity to address them promptly.(consensus statement)
- R2. Offer interferon or glatiramer acetate to patients with CIS and an abnormal MRI with lesions suggestive of MS who do not fulfil criteria for MS. (strong)
- R3. Offer early treatment with DMDs to patients with active RRMS as defined by clinical relapses and/or MRI activity (active lesions–contrast-enhancing lesions; new or unequivocally enlarging T2 lesions assessed at least annually). Also includes CIS fulfilling current diagnostic criteria for MS. (strong)
- R4. For active RRMS, choosing between the wide range of available drugs (interferon beta-1b, interferon beta-1a -sc, im-, peginterferon beta-1a, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, cladribine, fingolimod, daclizumab, natalizumab, ocrelizumab and alemtuzumab) from the modestly effective to the highly efficacious, will depend on the following factors, in discussion with the patient:
 - Patient characteristics and comorbidities;
 - Disease severity/activity;
 - Drug safety profile;
 - Accessibility of the drug.

(consensus statement)

Hintergrund: A total of 33 RCTs met the eligibility criteria for question number two, and of these, 28 RCTs included patients with relapsing–remitting forms of MS (some of which included patients with and without progression) and 5 RCTs were restricted to patients with secondary- progressive MS.

RRMS. The trials on RRMS comprised 16 placebocontrolled trials, including interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, fingolimod, natalizumab, cladribine and daclizumab, and 12 head-to-head trials involving many of these agents and including alemtuzumab and ocrelizumab.[...]

All the evaluated drugs showed a significant treatmentn effect compared with placebo.

- R5. Consider treatment with interferon-1a (sc) or -1b for patients with active secondary- progressive MS taking into account, in discussion with the patient, the dubious efficacy, as well as the safety and tolerability profile of these drugs. (weak)
- R6. Consider treatment with mitoxantrone for patients with active secondary- progressive MS taking into account, in discussion with the patient, the efficacy, and specifically the safety and tolerability profile of this agent. (weak)
- R7. Consider treatment with ocrelizumab or cladribine for patients with active secondary- progressive MS. (weak)
- R8. Consider treatment with ocrelizumab for patients with primary- progressive MS. (weak)
- R9. Always consult the Summary of Product Characteristics (SPC) for dosage, special warnings and precautions for use, contraindications and monitoring of side effects and potential harms. (consensus statement)

Review question 4. In patients with relapsing MS treated with DMDs, does the presence of early disease activity (relapses and/or disability progression and/or MRI activity at 6 months/12 months) predict an increased risk of future disability?

Review question 5. In MS patients treated with DMDs, should a follow-up MRI be performed in a pre-specified time scheme to monitor treatment response and safety?

Review question 6. In patients with relapsing MS treated with interferon or glatiramer acetate and with evidence of early disease activity (relapses and/or disability progression and/or MRI activity at 6/12 months), what is the benefit of switching between interferon and glatiramer acetate versus moving to more efficacious drugs?

- R14. Offer a more efficacious drug to patients treated with interferon or glatiramer acetate who show evidence of disease activity assessed as recommended in questions 4–5 of this guideline. (strong)
- R15. When deciding on which drug to switch to, in consultation with the patient, consider the following factors:
 - Patient characteristics and comorbidities;
 - Drug safety profile;
 - Disease severity/activity.

(consensus statement)

- **Hintergrund:** Three of the studies were RCTs; ^{85,112,113} five were retrospective cohorts,^{114–118} and one was prospective cohort.¹¹⁹ All analysed studies were consistent in showing a benefit in switching to alemtuzumab, fingolimod or natalizumab compared with interferon or glatiramer acetate, depending on specific study comparators.

Review question 7. In patients with relapsing MS who stop taking a highly efficacious drug, is there a risk of return and/or rebound of their disease activity (increased risk of relapses, disability progression and/or MRI activity)?

Review question 8. In patients with relapsing MS who stop taking a highly efficacious drug, what is the benefit of further treatment?

Review question 9. In patients with relapsing MS treated with DMDs that remain stable over a long timen period, what is the benefit of continuing treatment compared to stopping?

Review question 10. In women with MS treated with DMDs who wish to become pregnant or who have an unplanned pregnancy, what should the therapeutic approach be?

Referenzen aus Leitlinien

49. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13(7): 657–665.m
50. Vollmer TL, Sorensen SP, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 2014; 261(4): 773–783.
51. Interferon beta-1b is effective in relapsingremitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43(4): 655–661.
52. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352(9139): 1498–1504.
53. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39(3): 285–294.
54. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56(12): 1628–1636.
55. Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015; 21(8): 1025–1035.
56. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67(6): 944–953.
57. Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(8):907–912.
58. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebocontrolled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1087–1097.
59. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7): 1268–1276.
60. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(6): 705–713.
61. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 2000; 6(4): 255–266.
62. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(3): 247–256.
63. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1293–1303.
64. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al. Longterm safety and efficacy of teriflunomide: nineyear follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016; 86(10): 920–930.
65. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebocontrolled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098–1107.

66. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE. A randomized extension study. *Mult Scler* 2017; 23: 253–265.
67. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(6): 545–556.
68. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387–401.
69. Kappos L, O'Connor P, Radue EW, et al. Longterm effects of fingolimod in multiple sclerosis: The randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84(15): 1582–1591.
70. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899–910.
71. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9884): 2167–2175.
72. Giovannoni G, Gold R, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECTION): A multicentre, randomised, double-blind extension trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(5): 472–481.
73. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebocontrolled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 416–426.
74. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009; 72(23): 1976–1983.
75. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(4): 418–424.
76. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, 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): 903–914.
77. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 mug or 500 mug interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: A prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8(10): 889–897.
78. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: A randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20(6): 705–716.
79. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):402–415.
80. Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsingremitting multiple sclerosis: A randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10(6): 520–529.
81. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: Results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(5): 468–475.
82. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373(15): 1418–1428.
83. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as firstline treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1819–1828.
84. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1786–1801.
85. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1829–1839.
86. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 221–234.
112. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013; 260(8): 2023–2032.
113. Fox E, Edwards K, Burch G, et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable

therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(5): 607–619.

114. Bergvall N, Makin C, Lahoz R, et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: A US claims database study. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e88472.

115. Braune S, Lang M and Bergmann A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263(2): 327–333.

116. He A, Spelman T, Jokubaitis V, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72(4): 405–413.

117. Rio J, Tintore M, Sastre-Garriga J, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol* 2012; 19(6): 899–904.

118. Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2(4): 373–387.

119. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing

Rae-Grant A et al., 2018 [8].

American Academy of Neurology (AAN)

Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis

Zielsetzung/Fragestellung

To develop recommendations for disease-modifying therapy (DMT) for multiple sclerosis (MS).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; Patientenbeteiligung
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature search of MEDLINE, CENTRAL, and EMBASE published from database inception to November 2016

LoE

Therapeutic scheme

Class I

A randomized controlled clinical trial of the intervention of interest with masked or objective outcome assessment, in a representative population. Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent between treatment groups, or there is appropriate statistical adjustment for differences.

The following are also required:

- a. concealed allocation
- b. no more than 2 primary outcomes specified
- c. exclusion/inclusion criteria clearly defined
- d. adequate accounting for dropouts (with at least 80% of enrolled subjects completing the study) and crossovers with numbers sufficiently low to have minimal potential for bias.
- e. For noninferiority or equivalence trials claiming to prove efficacy for one or both drugs, the following are also required*:
 - i. The authors explicitly state the clinically meaningful difference to be excluded by defining the threshold for equivalence or noninferiority.
 - ii. The standard treatment used in the study is substantially similar to that used in previous studies establishing efficacy of the standard treatment (e.g., for a drug, the mode of administration, dose, and dosage adjustments are similar to those previously shown to be effective).
 - iii. The inclusion and exclusion criteria for patient selection and the outcomes of patients on the standard treatment are comparable to those of previous studies establishing efficacy of the standard treatment.
 - iv. The interpretation of the study results is based upon a per-protocol analysis that accounts for dropouts or crossovers.
- f. For crossover trials, both period and carryover effects examined and statistical adjustments performed, if appropriate

Class II

An RCT of the intervention of interest in a representative population with masked or objective outcome assessment that lacks one criteria a–e above (see Class I) or a prospective matched cohort study with masked or objective outcome assessment in a representative population that meets b–e above (see Class I). (Alternatively, a randomized crossover trial missing 1 of the following 2 characteristics: period and carryover effects described or baseline characteristics of treatment order groups presented.) All relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups, or there is appropriate statistical adjustment for differences.

Class III

All other controlled trials (including studies with external controls such as well-defined natural history controls). (Alternatively, a crossover trial missing both of the following 2 criteria: period and carryover effects described or baseline characteristics of treatment order groups presented.) A description of major confounding differences between treatment groups that could affect outcome.** Outcome assessment is masked, objective, or performed by someone who is not a member of the treatment team.

Class IV

Studies that (1) did not include patients with the disease, (2) did not include patients receiving different interventions, (3) had undefined or unaccepted interventions or outcomes measures, or (4) had no measures of effectiveness or statistical precision presented or calculable.

*Note that numbers 1–3 in Class Ie are required for Class II in equivalence trials. If any 1 of the 3 is missing, the class is automatically downgraded to Class III.

**Objective outcome measurement: an outcome measure that is unlikely to be affected by an observer's (patient, treating physician, investigator) expectation or bias (e.g., blood tests, administrative outcome data).

Rules for determining confidence in evidence

- Modal modifiers used to indicate the final confidence in evidence in the conclusions
 - High confidence: highly likely or highly probable
 - Moderate confidence: likely or probable
 - Low confidence: possibly
 - Very low confidence: insufficient evidence
- Initial rating of confidence in the evidence for each intervention outcome pair
 - High: requires 2 or more Class I studies
 - Moderate: requires 1 Class I study or 2 or more Class II studies
 - Low: requires 1 Class II study or 2 or more Class III studies
 - Very low: requires only 1 Class III study or 1 or more Class IV studies
- Factors that could result in downgrading confidence by 1 or more levels
 - Consistency
 - Precision
 - Directness
 - Publication bias
 - Biological plausibility

- Factors that could result in downgrading confidence by 1 or more levels or upgrading confidence by 1 level
 - Magnitude of effect
 - Dose response relationship
 - Direction of bias

GoR

- Level A: Must
- Level B: Should
- Level C: May
- Level U: No recommendation supported

Recommendations

Starting therapy

- Clinicians should counsel people with newly diagnosed MS about specific treatment options with DMT at a dedicated treatment visit (Level B).
- Clinicians should offer DMTs to people with relapsing forms of MS with recent clinical relapses or MRI activity (Level B).

Hintergrund: Multiple studies of DMTs in people with relapsing forms of MS who have had recent relapses or MRI activity or both have shown benefit of DMT in terms of reducing relapses and reducing MRI activity. This includes people with a single clinical episode who meet 2010 International Criteria for MS. ^{e117,e131}

- Because of the high frequency of severe AEs, clinicians should not prescribe mitoxantrone to people with MS unless the potential therapeutic benefits greatly outweigh the risks (Level B).*

*Level A recommendations cannot be based on related evidence alone. Recommendation downgraded to Level B.

Hintergrund: Post approval of mitoxantrone, new evidence has shown a high risk of cardiomyopathy, ovarian failure, male infertility, chromosomal aberrations, and promyelocytic leukemia^{e146–e149} associated with mitoxantrone use. Other effective medications with lower risk, which were unavailable at the time of FDA approval of mitoxantrone, are now available for treating MS.

- Clinicians should prescribe alemtuzumab, fingolimod, or natalizumab for people with MS with highly active MS (Level B).

Hintergrund: MS is a heterogeneous disease and is characterized by highly variable degrees of disease activity in the relapsing phase and by varying rates of worsening during the progressive phases.^{e150,e151} Definitions of highly active MS vary and can include measures of relapsing activity and MRI markers of disease activity, such as numbers of gadolinium-enhanced lesions.^{e152,e153} Subgroup analyses from phase III

pivotal trials of alemtuzumab, fingolimod, and natalizumab showed a reduction in relapses and MRI measures in people with MS with highly active disease.^{e154–e156} Compared with interferon beta therapy, treatment with these therapies resulted in more favorable outcomes in the subgroup of people with MS with highly active disease.^{e33,e34,e51,e83} However, the risks and benefits of each treatment strategy need to be considered on a patient-by-patient basis.

- Clinicians may recommend azathioprine or cladribine for people with relapsing forms of MS who do not have access to approved DMTs (Level C).
- Clinicians may initiate natalizumab treatment in people with MS with positive anti-JCV antibody indexes above 0.9 only when there is a reasonable chance of benefit compared with the low but serious risk of PML (Level C).

Hintergrund: People with MS with a positive JCV antibody test have a higher risk of developing PML while using natalizumab, particularly people with MS who have been treated for more than 2 years or have had prior immunosuppressive treatment. There are now other highly effective treatments that may be used that have not been shown to have a similar PML risk.[...]

Switching DMT

- Clinicians should discuss switching from one DMT to another in people with MS who have been using a DMT long enough for the treatment to take full effect and are adherent to their therapy when they experience 1 or more relapses, 2 or more unequivocally new MRI-detected lesions, or increased disability on examination, over a 1-year period of using a DMT (Level B).
- Clinicians should evaluate the degree of disease activity, adherence, AE profiles, and mechanism of action of DMTs when switching DMTs in people with MS with breakthrough disease activity during DMT use (Level B).
- Clinicians should discuss a change to noninjectable or less frequently injectable DMTs in people with MS who report intolerable discomfort with the injections or in those who report injection fatigue on injectable DMTs (Level B).
- Clinicians should inquire about medication AEs with people with MS who are taking a DMT and attempt to manage these AEs, as appropriate (Level B).
- Clinicians should discuss a medication switch with people with MS for whom these AEs negatively influence adherence (Level B).
- Clinicians should discuss switching DMT or reducing dosage or frequency (where there are data on different doses [e.g., interferons, teriflunomide, azathioprine]) when there are persistent laboratory abnormalities (Level B).
- Clinicians should counsel people with MS considering natalizumab, fingolimod, rituximab, ocrelizumab, and dimethyl fumarate about the PML risk associated with these agents (Level B).

- Clinicians should discuss switching to a DMT with a lower PML risk with people with MS taking natalizumab who are or become JCV antibody–positive, especially with an index of above 0.9 while on therapy (Level B).
- Clinicians should counsel that new DMTs without long-term safety data have an undefined risk of malignancy and infection for people with MS starting or using new DMTs (Level B).
- If a patient with MS develops a malignancy while using a DMT, clinicians should promptly discuss switching to an alternate DMT, especially for people with MS using azathioprine, methotrexate, mycophenolate, cyclophosphamide, fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab, or dimethyl fumarate (Level B).
- People with MS with serious infections potentially linked to their DMT should switch DMTs (does not pertain to PML management in people with MS using DMT) (Level B).
- Clinicians should check for natalizumab antibodies in people with MS who have infusion reactions before subsequent infusions, or in people with MS who experience breakthrough disease activity with natalizumab use (Level B).
- Clinicians should switch DMTs in people with MS who have persistent natalizumab antibodies (Level B).
- Physicians and people with MS choosing to switch from natalizumab to fingolimod should initiate treatment within 8–12 weeks after natalizumab discontinuation (for reasons other than pregnancy or pregnancy planning) to diminish the return of disease activity (Level B).

In people with RRMS, are DMTs superior to placebo or other DMTs in preventing disease progression as measured by in-study disease progression measures?

- The following DMTs are more effective than placebo in reducing the risk of disability progression in people with RRMS (high confidence): daclizumab HYP, dimethyl fumarate, fingolimod, IFN- β -1a 30 μ g IM weekly, IFN- β -1a 44 μ g subcutaneous 3 times weekly, mitoxantrone, natalizumab, pegylated IFN, and teriflunomide.
- The following DMTs are more effective than other DMTs in reducing the risk of disability progression in people with RRMS (high confidence): alemtuzumab (vs IFN- β -1a 44 μ g subcutaneous 3 times weekly) and ocrelizumab (vs IFN- β -1a 44 μ g subcutaneous 3 times weekly).
- Cladribine is probably more effective than placebo in reducing the risk of disability progression in people with RRMS (moderate confidence).
- The following DMTs are possibly no more effective than placebo in reducing the risk of disability progression in people with RRMS (low confidence): glatiramer acetate and pulsed corticosteroids added to IFN- β -1a IM once weekly
- Fingolimod is possibly no more effective than IFN- β -1a IM weekly in reducing the risk of disability progression over 1 year (low confidence).

- IFN- β -1a is possibly no more effective than glatiramer acetate in reducing the risk of disability progression over 3 years (low confidence).

In people with RRMS who experience disease activity while on a DMT, is changing to a different DMT superior to continuing the present DMT in terms of relapse rate and MRI detected T2 or gadolinium-enhanced lesion activity?

- For individuals with RRMS who experienced a relapse on IFN- β or glatiramer acetate, alemtuzumab is more effective than IFN- β -1a 44 μ g subcutaneous 3 times per week in reducing the ARR, the relapse risk, disability progression, and risk of new or enlarging T2 lesions over 2 years (high confidence).
- In individuals with RRMS who experience 1 or more relapses in the preceding 12 months on IFN- β , adding natalizumab is more effective than adding placebo in decreasing the risk of relapse over 2 years, the ARR, the risk of disability progression over 2 years, and the risk of new or enlarging T2 lesions at 1 year (high confidence).
- In individuals with RRMS who experienced one or more relapses in the preceding 12 months on glatiramer acetate, there is insufficient evidence to determine the efficacy of natalizumab added to glatiramer acetate compared with placebo added to glatiramer acetate in decreasing the risk of relapse at 6 months (very low confidence).
- Natalizumab added to glatiramer acetate is probably more effective than placebo added to glatiramer acetate in decreasing the cumulative number of new or enlarging T2 lesions at 6 months (moderate confidence).
- Note that natalizumab is not presently approved/ recommended as an add-on therapy to other DMTs owing to potential safety concerns associated with combined use of this medication.

Referenzen aus Leitlinien:

e33. Cohen J, Coles AJ, Arnold DL, et al.; CARE-MS I Investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1819–1828.

e34. Coles A, Twyman CL, Arnold DL, et al.; the CARE-MS II Investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829–1839.

e51. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al.; on behalf of the TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402–415.

e83. Rudick R, Stuart WH, Calabresi PA, et al.; for the SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911–923. e117. Miller A, Wolinsky JS, Kappos L, et al.; TOPIC Study Group. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:977–986. Referenzen

e131. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:33–41.

e146. Ellis R, Boggild M. Therapy-related acute leukaemia with mitoxantrone: what is the risk and can we minimise it? *Mult Scler* 2009;15:505–508.

e147. Ellis R, Brown S, Boggild M. Therapy-related acute leukaemia with mitoxantrone: four years on, what is the risk and can it be limited? *Mult Scler* 2015;21:642–645.

e148. Fleischer V, Salmen A, Kollar S, et al. Cardiotoxicity of mitoxantrone treatment in a German cohort of 639 multiple sclerosis patients. *J Clin Neurol* 2014;10:289–295.

e149. Le Page E, Leray E, Edan G; French Mitoxantrone Safety G. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler* 2011;17:867–875.

e152. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al.; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009;256:405–415.

e153. Agency EM. Assessment report. Gilenya. International non-proprietary name: fingolimod. London, UK; 2014

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2021) am 22.12.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2	(multiple NEXT scleros*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Dec 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 22.12.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis/therapy[mh]
2	multiple scleros*[ti]
3	(((ms[ti]) OR rms[ti]) OR rrms[ti]) OR spms[ti]) OR ppms[ti]
4	multiple scleros*[tiab]
5	#2 OR (#3 AND #4)
6	(#5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
7	#1 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR

#	Suchfrage
	publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
9	(#8) AND ("2016/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.12.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis[mh]
2	multiple scleros*[tiab]
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 recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2016/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 04.01.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Asha MZI, Al-Asaad Y, Khalil SFH.** The comparative efficacy and safety of anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *IBRO Neurosci Rep* 2021;11:103-111.
2. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen - Living Guideline; S2k-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 030-050LG. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 04.01.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGm_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf.
3. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Living Guideline; S2k Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 030-050LG. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 04.01.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGI_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf.
4. **Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Ruck T, Hartung HP, Holling H, et al.** Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurology* 2020;94(22):e2373-e2383.
5. **Li H, Hu F, Zhang Y, Li K.** Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol* 2020;267(12):3489-3498.
6. **Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al.** Disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *CNS Drugs* 2018;32(9):813-826.
7. **Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.**ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018;25(2):215-237.
8. **Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al.** Practice guideline: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis; report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology [online]. Minneapolis (USA): American Academy of Neurology; 2018. [Zugriff: 04.01.2022]. URL: https://cdn-links.lww.com/permalink/wnl/a/wnl_2018_04_19_raegrant_neurology2017835181r1_sdc3.pdf.
9. **Xu X, Chi S, Wang Q, Li C, Xu B, Zhang J, et al.** Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;25:322-328.
10. **Zhang J, Shi S, Zhang Y, Luo J, Xiao Y, Meng L, et al.** alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(11):Cd010968. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010968.pub2>.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>