

## 2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die vergleichende Nutzenbewertung der Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid untereinander

zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender multipler Sklerose trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie. Die Bewertung erfolgt hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Beim Vergleich des Nutzens sind aufgrund der in Kapitel 1 genannten hohen Individualität der Krankheitsverläufe verschiedene Therapiestrategien denkbar:

- Eskalation von einer Basistherapie (etwa Interferone oder Glatirameracetat) auf eine hochwirksamere Therapie (bspw. Fingolimod, Ocrelizumab)
- Deeskalation, also Aussetzen der Therapie oder Wechsel zu einer Basistherapie bei Fehlen von Krankheitsaktivität, nicht tolerierbaren Nebenwirkungen, geplanter Schwangerschaft oder hohem Alter
- Wechsel zu einer anderen Basis- bzw. Eskalationstherapie

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

Tabelle 3: Fragestellungen der Nutzenbewertung

Fragestellung	Vergleich
1	Eskalationstherapie vs. Basistherapie
2	Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation vs. Basistherapie
3	Eskalationstherapie vs. Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation
4	Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie

### 3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten erwachsene Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige und angemessene Vorbehandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben.

Ein hochaktiver Verlauf der RRMS war dabei definiert als:

- 1) Ausschließlich klinisch: schwere Schübe mit erheblicher funktioneller Beeinträchtigung, unabhängig vom Läsionsgeschehen
- 2) Klinisch in Verbindung mit MRT-Aktivität: Schübe ohne erhebliche funktionelle Beeinträchtigung, im Verbund mit dem Auftreten neuer oder vergrößerter Läsionen
- 3) Ausschließlich MRT-basiert: in Abhängigkeit des Auftretens zahlreicher neuer oder vergrößerter Läsionen

trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung. Zur näheren Spezifizierung der möglichen Definitionen siehe Kapitel 1.

Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod oder Teriflunomid sollten zur Behandlung dieser Patientengruppe untereinander verglichen werden und waren damit sowohl Prüf- als auch Vergleichsintervention. Um die Wirkstoffe innerhalb einer gemeinsamen Analyse auch indirekt untereinander vergleichen zu können, werden neben Studien, die 2 der genannten Wirkstoffe direkt untereinander vergleichen, auch Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die mindestens 1 dieser Wirkstoffe mit 1 möglichen Brückenkompator vergleichen.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität
- bestätigte Krankheitsschübe
  - jährliche Schubrate
  - Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub
- Behinderung
  - bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Ergebnisse für die EDSS sollten durch Daten anderer Instrumente wie den MSFC ergänzt werden, um ein vollständiges Bild der Behinderungsprogression zu erhalten.