

Interferone und Natalizumab in der Behandlung der multiplen Sklerose (MS)

Christine Clar, Marcial Velasco-Garrido, Christian Gericke



Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

**Interferone und Natalizumab
in der Behandlung
der multiplen Sklerose (MS)**

Christine Clar¹, Marcial Velasco-Garrido¹, Christian Gericke^{1, 2}

¹ Fachgebiet Management im Gesundheitswesen (Ltg.: Prof. Dr. Reinhard Busse) Technische
Universität Berlin, Deutschland

² Chair in Public Health Policy, The University of Adelaide, Australien

Wir bitten um Beachtung

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offen gelegt.

Die Literatursauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die zugrunde liegende Literatur erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Für eine bessere Lesbarkeit wird im vorliegenden Bericht bei der Angabe von Personenbezeichnungen nur die männliche Sprachform verwendet.

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment (www.egms.de). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des HTA-Berichts erfolgte aufgrund des gesetzlichen Auftrags nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Der vorliegende HTA-Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

Herausgegeben vom

Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

Kontakt

DAHTA@DIMDI

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Telefon: +49 221 / 4724 - 525

Telefax: +49 221 / 4724 - 340

dahta@dimdi.de

www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 77

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2008

© DIMDI, Köln 2008. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

1 Verzeichnisse	V
1.1 Tabellenverzeichnis	V
1.3 Abkürzungsverzeichnis	VI
2 Zusammenfassung	1
3 Abstract	2
4 Kurzfassung	3
4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund.....	3
4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund	3
4.3 Forschungsfragen	4
4.4 Methodik.....	4
4.5 Ergebnisse	5
4.5.1 Multiple Sklerose (MS) -Frühstadium (erstes demyelinisierendes Ereignis)	5
4.5.2 Schubförmig remittierende multiple Sklerose (MS).....	5
4.5.3 Sekundär progrediente multiple Sklerose (MS)	6
4.5.4 Primär progrediente multiple Sklerose (MS)	6
4.5.5 Natalizumab.....	7
4.5.6 Ökonomische Aspekte.....	7
4.6 Diskussion.....	7
4.7 Schlussfolgerung	8
5 Summary	9
5.1 Health policy background.....	9
5.2 Scientific background.....	9
5.3 Research questions	10
5.4 Methods	10
5.5 Results	11
5.5.1 Multiple sclerosis (MS) early stage (first demyelinating event)	11
5.5.2 Relapsing remitting multiple sclerosis (MS)	11
5.5.3 Secondary progressive multiple sclerosis (MS)	12
5.5.4 Primary progressive multiple sclerosis (MS)	12
5.5.5 Natalizumab.....	12
5.5.6 Economic aspects	12
5.6 Discussion.....	13
5.7 Conclusion	13
6 Hauptdokument	14
6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund.....	14
6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund	15
6.2.1 Medizinische Aspekte der multiplen Sklerose (MS).....	15
6.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte der multiplen Sklerose (MS)	19
6.2.3 Soziale Aspekte der multiplen Sklerose (MS).....	23
6.3 Forschungsfragen	24
6.4 Methodik.....	25
6.4.1 Medizinische Effektivität	25
6.4.1.1 Literaturrecherche	25
6.4.1.2 Bewertung.....	25
6.4.2 Gesundheitsökonomische Aspekte	27
6.4.2.1 Literaturrecherche	27
6.4.2.2 Bewertung.....	27
6.5 Ergebnisse	29
6.5.1 Ergebnisse der elektronischen Literaturrecherche.....	29
6.5.1.1 Medizinische Effektivität	29
6.5.1.2 Gesundheitsökonomische Aspekte	32
6.5.2 Medizinische Übersichtsarbeiten.....	32
6.5.2.1 Einschlusskriterien.....	35
6.5.2.2 Methodik und Qualität.....	35

6.5.2.3	Eingeschlossene Studien	35
6.5.2.4	Ergebnisse	35
6.5.3	Medizinische Primärstudien	36
6.5.3.1	Multiple Sklerose (MS) -Frühstadium (erster Schub, Clinical Isolated Syndrome)	36
6.5.3.1.1	Interferon beta-1a (IFNB-1a)	36
6.5.3.1.2	Interferon beta-1b (IFNB-1b)	42
6.5.3.2	Schubförmig remittierende multiple Sklerose (MS)	51
6.5.3.2.1	Interferon beta-1a (IFNB-1a)	51
6.5.3.2.2	Interferon beta-1b (IFNB-1b)	67
6.5.3.2.3	Interferon beta-1a (IFNB-1a) vs. Interferon beta-1b (IFNB-1b)	80
6.5.3.2.4	Natalizumab	92
6.5.3.3	Sekundär progrediente multiple Sklerose (MS)	100
6.5.3.3.1	Interferon beta-1a (IFNB-1a)	100
6.5.3.3.2	Interferon beta-1b (IFNB-1b)	111
6.5.3.4	Primär progrediente multiple Sklerose (MS)	118
6.5.3.4.1	Interferon beta-1a (IFNB-1a)	118
6.5.3.4.2	Interferon beta-1b (IFNB-1b)	123
6.5.4	Gesundheitsökonomische Aspekte	127
6.5.4.1	Schubförmig remittierende multiple Sklerose (MS)	
6.5.4.2	Sekundär progrediente multiple Sklerose (MS)	132
6.5.4.3	Schubförmig remittierende und sekundär progrediente multiple Sklerose (MS) zusammen betrachtet	135
6.6	Diskussion	137
6.6.1	Medizinische Effektivität	137
6.6.1.1	Betainterferone	137
6.6.1.2	Natalizumab	139
6.6.2	Praktische Aspekte – Anwendbarkeit, Verallgemeinerung	139
6.6.2.1	Betainterferontherapie	139
6.6.2.2	Natalizumab	141
6.6.3	Gesundheitsökonomische Aspekte	141
6.6.3.1	Kosten und Kosten-Effektivität der Betainterferone	141
6.6.3.2	Kosten und Kosten-Effektivität von Natalizumab	142
6.6.3.3	Kosten-Effektivitätsanalysen im Vergleich zu anderen verlaufsmodifizierenden Therapien	143
6.6.3.4	Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse der bereits publizierten Kosten- Effektivitätsmodelle und Einfluss der Berücksichtigung der indirekten Kosten auf die Kosten-Effektivität	143
6.6.3.5	Übertragbarkeit	146
6.7	Schlussfolgerungen	148
7	Literaturverzeichnis	149
8.1	Datenbanken	158
8.3.1.2	Ausgeschlossen aus Recherchemodul „Primärstudien“	174
8.3.1.3	Nicht-erhältliche Publikationen	177
8.3.2	Gesundheitsökonomische Aspekte	177
8.3.2.1	Ausgeschlossene Literatur der gesundheitsökonomischen Evaluation	177
8.3.2.2	Nicht-erhältliche Publikationen	177

1 Verzeichnisse

1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zugelassene Beta-Interferonpräparate	16
Tabelle 2: Expanded Disability Status Scale (EDSS)	18
Tabelle 3: Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit. Vergleich zwischen multipler Sklerose und koronarer Herzkrankheit	19
Tabelle 4: Durchschnittliche jährliche Kosten der MS pro Patient und Jahr in Deutschland	21
Tabelle 5: Jährliche Kosten der Behandlung mit Interferonen bzw. Natalizumab	23
Tabelle 6: Tabelle der eingeschlossenen Studien (Systematische Übersichten und Health Technology Assessment)	30
Tabelle 7: Tabelle der eingeschlossenen Studien (RCT)	30
Tabelle 8: Eingeschlossene gesundheitsökonomische Evaluationen und Berücksichtigung in Übersichtsarbeiten.	32
Tabelle 9: Beschreibung und Ergebnisse systematische Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments	34
Tabelle 10: Beschreibung RCT – MS Frühstadium Interferon beta-1a	37
Tabelle 11: Ergebnisse RCT – MS Frühstadium Interferon beta-1a	40
Tabelle 12: Beschreibung RCT – MS Frühstadium Interferon beta-1b	43
Tabelle 13: Ergebnisse RCT – MS Frühstadium Interferon beta-1b	46
Tabelle 14: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a	52
Tabelle 15: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a	58
Tabelle 16: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1b	68
Tabelle 17: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1b	75
Tabelle 18: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a versus Interferon beta-1b	81
Tabelle 19: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a versus Interferon beta-1b	86
Tabelle 20: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Natalizumab	93
Tabelle 21: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Natalizumab	97
Tabelle 22: Beschreibung RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1a	101
Tabelle 23: Ergebnisse RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1a	105
Tabelle 24: Beschreibung RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1b	112
Tabelle 25: Ergebnisse RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1b	115
Tabelle 26: Beschreibung RCT – Primär progrediente MS Interferon beta-1a	119
Tabelle 27: Ergebnisse RCT – Primär progrediente MS Interferon beta-1a	121
Tabelle 28: Beschreibung RCT – Primär progrediente MS Interferon beta-1b	124
Tabelle 29: Ergebnisse RCT – Primär progrediente MS Interferon beta-1b	126
Tabelle 30: Gesundheitsökonomische Evaluationen von IFNB bei schubförmig remittierender MS – Studiendesign	129
Tabelle 31: Gesundheitsökonomische Evaluationen von IFNB bei schubförmig remittierende MS – Ergebnisse	131
Tabelle 32: Gesundheitsökonomische Evaluationen von IFNB bei sekundär progrediente MS – Studiendesign	133
Tabelle 33: Gesundheitsökonomische Evaluationen von IFNB bei sekundär progrediente MS – Ergebnisse	134
Tabelle 34: Gesundheitsökonomische Evaluationen von IFNB bei MS (schubförmig remittierende und sekundär progrediente zusammenbetrachtet) – Studiendesign	135
Tabelle 35: Gesundheitsökonomische Evaluationen von IFNB bei MS (schubförmig remittierende und sekundär progrediente zusammenbetrachtet) – Ergebnisse	136
Tabelle 36: Unterschiede, die die Übertragbarkeit von Daten einschränken	147

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Kosten der multiplen Sklerose im Vergleich von 1999 bis 2005 (Quelle: Kobelt 2001 ^{82, 91})	22
Abbildung 2: Study Flow für systematische Übersichtsarbeiten und Primärstudien (medizinische Effektivität)	29
Abbildung 3: Study Flow für systematische Übersichtsarbeiten und Primärstudien (ökonomische Aspekte).....	32
Abbildung 4: Veränderung der Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse nach Aus- oder Einschluss der indirekten Kosten.	145

1.3

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Kortikotrophin
CAD	Kanadischer Dollar
CCT	Controlled Clinical Trials
CE	Kosten-Effektivität
CI	Confidence Interval
CIS	Clinically Isolated Syndrome (bei MS-Krankheitsbeginn; MS = Multiple Sklerose)
CU	Kosten-Nutzen
D	Deutschland
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
GB	Großbritannien
DM	Deutsche Mark
E	Spanien
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EQ-5D	EuroQol-Instrument
FAMS	Functional Assessment of Multiple Sclerosis
Fl.	Flasche
FU	Follow-up (Beobachtungszeit)
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GBP	Britisches Pfund
HLA	Human Leukocyte Antigen
HTA	Health Technology Assessment
HUI	Health Utilities Index
I	Placebo plus 30 µg Interferon beta-1a
ICER	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Ratio
IFNB	Interferon beta
IFNB-1a	Interferon beta-1a
IFNB-1b	Interferon beta-1b
IHQL	Index of Health Related Quality of Life
IL-10	Interleukin-10
i. m.	Intramuskulär
ITT	Intention To Treat
i. v.	Intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
J	Jahre
k. A.	Keine Angaben
KO	Körperoberfläche
m	Männlich
MeSH	MEDLINE Medical Subject Heading
µg	Mikrogramm
MIU	Million International Units
MRI	Magnetic Resonance Imaging, dt.: Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSQOL	Multiple Sclerosis Quality of Life Scale

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

N	Anzahl
NI	300 mg Natalizumab plus 30 µg Interferon beta-1a
N3	3 mg/kg Körpergewicht Natalizumab
N6	6 mg/kg Körpergewicht Natalizumab
NNT	Number Needed To Treat
NRS	Neurological Rating Scale
NS	Nicht Signifikant
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
OR	Odds Ratio
OTC	Over The Counter
P	Placebo
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis (d. h. primär progredient)
QALY	Qualitätsadjustierte Lebensjahre
QoL	Lebensqualität
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RFSS	Regional Functional System Score
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (d. h. schubförmig remittierend)
s. c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SEK	Schwedische Krone
SMD	Standardised Mean Difference
SNRS	Scripps Neurological Rating Scale
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis (d. h. sekundär progredient)
SR	Systematische Übersichtsarbeit
TGF	Tumour Growth Factor, dt: Tumorstadium
TNF	Tumour Necrosis Factor, dt.: Tumornekrosefaktor
UK	Vereinigtes Königreich
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
USD	US-Dollar
VMT	Verlaufsmodifizierende Therapie
w	Weiblich
WMD	Weighted Mean Difference
ZNS	Zentrales Nervensystem

Die Akronyme der Studien (z. B. EVIDENCE, PRISMS, EUSPMS etc.) werden in diesem Bericht als Eigennamen und nicht als Abkürzungen behandelt.

2 Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die eine erhebliche Behinderung und hohe Krankheitskosten nach sich zieht. Dieser Bericht fasst die Evidenz zu Effektivität und Kosten von Betainterferonen und Natalizumab in der Behandlung der MS zusammen.

Die Arbeit schloss systematische Übersichtsarbeiten und randomisierte kontrollierte Studien mit mindestens einem Jahr Beobachtungsdauer ein, die Outcomeparameter wie Progredienz, Exazerbationen und unerwünschte Wirkungen beurteilten. Darüber hinaus wurden gesundheitsökonomische Evaluationen berücksichtigt.

Die umfangreiche Literatursuche umfasste u. a. die Datenbanken MEDLINE, EMBASE, die Cochrane Library und verschiedene HTA-Datenbanken (HTA = Health Technology Assessment). Studien wurden nach prospektiv definierten Kriterien ausgewählt. Ihre Qualität wurde nach vorher festgelegten Kriterien bewertet und die Daten in Tabellen systematisch zusammengefasst.

Zwei systematische Übersichtsarbeiten und 24 Primärstudien zur Betainterferontherapie wurden eingeschlossen sowie drei Studien zur Effektivität von Natalizumab. Es wurden 22 gesundheitsökonomische Analysen zur Therapie mit Interferonen zusammengefasst. Für Natalizumab lagen keine gesundheitsökonomischen Studien vor.

Interferon beta-1a und Interferon beta-1b führten im Frühstadium einer MS (d. h. nach einem ersten Schub („first acute demyelinating event“)) zu einer Verringerung der Konversion zu einer definitiven MS über zwei bis drei Jahre Studiendauer. Bei einer schubförmig remittierenden MS verringerte Interferon beta-1a die Progredienz, über Interferon beta-1b lässt sich diesbezüglich keine Aussage machen. Interferon beta-1a und Interferon beta-1b verringerten in einigen aber nicht in allen Studien schubbezogene Parameter. In direkten Vergleichsstudien waren Interferon beta-1b (Betaferon® oder Betaseron®) und Interferon beta-1a (Rebif®, in der höheren Dosierung mit 44 µg dreimal wöchentlich subkutan) der Behandlung mit Interferon beta-1a (Avonex®, 30 µg einmal wöchentlich intramuskulär) hinsichtlich schubbezogener Parameter überlegen. Bei der sekundär progredienten MS fand nur eine von fünf Studien eine verringerte Progredienz mit Interferon beta-1a und nur ein Teil der Studien fand Verbesserungen in Bezug auf schubbezogene Parameter mit Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b. Bei der primär progredienten MS wurde kein Vorteil der Betainterferone hinsichtlich patientenrelevanter Parameter gefunden. Betainterferone zeigten häufige charakteristische Nebenwirkungen, unter anderem Reaktionen an der Injektionsstelle und grippeartige Symptome. Ein beachtlicher Teil der Patienten bricht die Interferontherapie wegen der unerwünschten Wirkungen ab. Der andere Hauptfaktor für einen Therapieabbruch ist die empfundene Wirkungslosigkeit der Behandlung bei Erleben eines neuen Schubs unter der Therapie. Einige Patienten bilden Interferon-neutralisierende Antikörper, deren Auswirkung auf die Wirksamkeit der Interferonbehandlung letztlich unklar ist.

Die Behandlung mit Natalizumab führte bei schubförmig remittierender (und teilweise bei sekundär progredienter) MS zu einer Verringerung der Progredienz und der Schubraten. Allerdings traten unter Natalizumab mehrere Fälle einer progredienten multifokalen Leukoenzephalopathie auf, die starke Bedenken hinsichtlich der Patientensicherheit von Natalizumab aufwerfen. Verlässliche Daten zur Langzeitwirkung der Betainterferone oder Natalizumab liegen noch nicht vor.

Die absoluten Kosten der Therapie sind hoch und die vorliegenden Kosten-Effektivitätsanalysen aus anderen Ländern deuten auf einen hohen Preis für einen moderaten Gewinn an Lebensqualität hin. Hier besteht Forschungsbedarf für Deutschland.

3 Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system which is accompanied by considerable disability and high costs. This report summarises the evidence on effectiveness and costs of beta-interferons and natalizumab in the treatment of multiple sclerosis.

The review included systematic reviews and randomised controlled trials (with an observation time of at least one year) in patients with MS which assessed outcome parameters such as progression, exacerbations and adverse effects.

An extensive literature search included databases such as MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library and various HTA-databases. Studies were selected according to predefined criteria, their quality was assessed according to criteria defined prospectively, and data were summarised systematically in tables. Cost-effectiveness evaluations were also included.

Two systematic reviews and 24 randomised controlled trials of beta-interferon therapy were included, as well as three trials on the effectiveness of natalizumab. A total of 22 cost-effectiveness analyses for interferons were included, whereas no economic evaluations for natalizumab were identified.

Use of interferon beta-1a or interferon beta-1b after a first demyelinating event led to a reduction of the conversion to definite MS during an observation time of two to three years. In relapsing remitting MS, interferon beta-1a reduced progression. The effects of interferon beta-1b on progression are unclear. Interferon beta-1a and interferon beta-1b reduced in some but not all studies outcomes relating to exacerbations. In direct comparison trials, interferon beta-1b (Betaferon® or Betaseron®) and interferon beta-1a (Rebif®, higher dosage of 44 µg three subcutaneous injections per week) proved superior to interferon beta-1a (Avonex®, 30 µg per week intramuscular) with respect to exacerbation outcomes. For secondary progressive MS, only one of five studies found a reduced progression with interferon beta-1a and only a part of the studies found an improvement with respect to outcomes relating to exacerbations. For primary progressive MS no advantage of therapy with beta-interferons was found with respect to patient-related outcomes. Beta-interferons showed characteristic and frequently occurring adverse effects, including reactions at the injection site and flu-like symptoms. A large proportion of patients stop interferon therapy because of adverse events. The other main reason for stopping therapy is the felt ineffectiveness of the treatment when patients experience a new exacerbation while on treatment. Many patients produce interferon-neutralising antibodies during therapy. The ultimate effect of neutralising antibodies on the efficacy of interferon treatment is unclear.

In patients with relapsing remitting (and partially with secondary progressive) MS, treatment with natalizumab led to a reduction of progression and of exacerbation rates. However, a number of cases of progressive multifocal leucoencephalopathy have been reported after natalizumab therapy. These raise serious concerns about patient safety. Reliable data on the long term effectiveness of beta-interferons or natalizumab are not yet available.

The absolute cost of interferon therapy is high and the available, international cost-effectiveness analyses indicate a high cost for achieving moderate benefits in quality of life. Further research is needed to provide specific cost-effectiveness estimates for Germany.

4 Kurzfassung

4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems und führt bei jungen Erwachsenen am häufigsten zu einer dauerhaften Behinderung. Nach Schätzungen sind in Deutschland etwa 67.000 bis 138.000 Menschen betroffen. Die Krankheitskosten sind erheblich, insbesondere die Kosten der professionellen und informellen Pflege sowie die indirekten Kosten wie Arbeitsausfall und Frühberentung. Wegen ihrer MS sind nach 13 Jahren Krankheit ca. 40 % der Patienten vorzeitig berentet. Patienten und/oder ihre Angehörigen (oder andere informelle Pfleger) tragen ca. zwei Drittel der Kosten selbst. Es ist zu erwarten, dass die Verbreitung der Interferontherapie zu höheren Behandlungskosten führt.

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung einer MS unterteilen sich in Medikation zur Beeinflussung (d. h. Verlangsamung) des Krankheitsverlaufs und in symptomatische Therapie. Die rekombinanten Interferone stellen eine Behandlungsoption der verlaufsmodifizierenden Medikamente dar. Interferone sind seit 1995 für die Behandlung von MS in Deutschland zugelassen. Die Therapie mit ihnen führt jedoch wirtschaftlich zu einer hohen Belastung für das Gesundheitswesen und es wird zum Teil in Frage gestellt, inwieweit eine noch nicht genau abschätzbare Effektivität die hohen Kosten aufwiegt. Neuere Untersuchungen befassen sich auch mit Natalizumab, einem monoklonalen Antikörper. Nach dem Auftreten von zwei Fällen von progredienter multifokaler Leukoenzephalopathie, einer davon tödlich, bestehen jedoch Bedenken gegenüber der Sicherheit dieses Wirkstoffs, die dazu führten, dass Natalizumab trotz viel versprechender klinischer Studienergebnisse in den USA ab Februar 2005 vorübergehend vom Markt genommen wurde. Nach Veröffentlichung einer weiteren Studie wurde Natalizumab allerdings im Juni 2006 in den USA und in Deutschland mit Auflagen wieder zugelassen. Natalizumab gehört zu der Eskalationstherapie, die beim Versagen von Interferonen bzw. Glatirameracetat eingesetzt wird.

Der vorliegende HTA-Bericht konzentriert sich auf die Bewertung von rekombinanten Interferonen und Natalizumab unter medizinischen sowie gesundheitsökonomischen Aspekten.

4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Bei der MS kommt es an unterschiedlichen Stellen des zentralen Nervensystems (im Gehirn, an den Sehnerven und/oder im Rückenmark) zu Entzündungen, die zu einer fortschreitenden Zerstörung der Nervenscheiden (Myelin) und schließlich auch zu axonalen Schäden führen. Dadurch kann die Funktion der Nerven, elektrische Impulse weiterzuleiten, unterschiedlich stark gestört werden. Dies verursacht diverse neurologische Symptome und Ausfälle, wie z. B. Beeinträchtigungen der Bewegungsfunktionen durch Lähmungen und Ataxie, Sensibilitätsstörungen, Sinnesorganstörungen (wie Beeinträchtigungen des Sehvermögens), Beeinträchtigung der Blasen- und Mastdarmfunktion, Impotenz, Störung höherer Hirnleistungen (kognitive Störungen) sowie eine allgemeine Erschöpfbarkeit.

Die genauen Ursachen für die Entstehung der Krankheit sind bislang nicht geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Entstehung der MS eine genetische Disposition und exogene Triggerfaktoren eine Rolle spielen, die zu Autoimmunreaktionen gegenüber Bestandteilen des zentralen Nervensystems führen.

Bei etwa 80 % der Patienten verläuft die Krankheit anfangs in Schüben. Bei den meisten Patienten geht diese Phase in eine sekundär progrediente MS über, die durch eine Zunahme der Behinderung mit oder ohne zusätzliche Exazerbationen gekennzeichnet ist. Ein kleiner Anteil von Patienten hat einen progredient sich verschlechternden Verlauf ohne Exazerbationen und Remissionen (primär progrediente MS). Es wird vermutet, dass Patienten mit schubförmig remittierender MS am besten auf eine verlaufsmodifizierende Medikation ansprechen.

Die verlaufsmodifizierende Behandlung hat das Ziel, die Häufigkeit und Schwere der Schübe zu reduzieren und den Krankheitsverlauf zu verlangsamen. Zu den verlaufsmodifizierenden Medikamenten zählen die Interferone und Natalizumab. Bei der Interferontherapie werden Betainterferone eingesetzt, genauer gesagt Interferon beta-1b und Interferon beta-1a. Natalizumab ist ein rekombinant hergestellter monoklonaler Antikörper, der α_4 -Integrine blockiert.

Der vorliegende Bericht konzentriert sich auf patientenrelevante Endpunkte. Die in diesem Zusammenhang wichtigsten Endpunkte für die Beurteilung des Erfolgs einer verlaufsmodifizierenden Behandlung der MS sind Endpunkte zur Progredienz, d. h. zur dauerhaften Verschlimmerung der Symptome, zu Exazerbationen d. h. Krankheitsschüben (vorübergehende Verschlimmerung) und zu unerwünschten Wirkungen. Zur Messung von Behinderung und Progredienz gibt es eine Reihe von Skalen, von denen die am häufigsten benutzte die Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke ist. Zudem wird die Magnetresonanztomographie (MRI) zur Bewertung von Läsionen im Gehirn verwendet.

4.3 Forschungsfragen

Medizinische Effektivität

- Wie ist die medizinische Effektivität von Betainterferonen (Monotherapie) in der Behandlung der MS im Vergleich zu Placebo oder anderen Formen/Dosierungen der Betainterferontherapie? Wie ist die Effektivität – inklusive der Langzeitwirksamkeit – der einzelnen Betainterferone (inklusive unterschiedlicher Dosierungen) im Bezug auf patientenrelevante Endpunkte? Gibt es Unterschiede in der Effektivität der einzelnen Betainterferone und bei verschiedenen Formen der MS (schubförmig remittierend, sekundär progredient, primär progredient)? Was sind die unerwünschten Wirkungen?
- Wie ist die medizinische Effektivität von Natalizumab in der Behandlung der MS im Vergleich zu Placebo oder Betainterferonen? Wie ist die Wirksamkeit – inklusive der Langzeitwirksamkeit – bei den verschiedenen Formen der MS (schubförmig remittierend, sekundär progredient, primär progredient)? Was sind die unerwünschten Wirkungen?

Gesundheitsökonomische Aspekte

- Wie ist die Kosten-Effektivität für Interferone oder Natalizumab im Vergleich zu anderen verlaufsmodifizierenden Behandlungen bzw. zu keiner Behandlung?
- Welche sind die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse der bereits publizierten Kosten-Effektivitätsmodelle?
- Lassen sich die Ergebnisse der Kosten-Effektivitätsmodelle auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems übertragen?
- Welchen Einfluss auf die Kosten-Effektivitätsmodelle hat die Berücksichtigung der indirekten Kosten?

4.4 Methodik

Eine umfangreiche Literatursuche wurde durchgeführt (MEDLINE, MEDLINE ALERT, EMBASE, EMBASE ALERT, DAHTA, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS-EED), Cochrane Central Trials Register (CCTR), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), INAHTA, Ethmed, DIMDI-Superbase; Suchzeitraum war 1990 bis 11.08.2006). Suchbegriffe für „Multiple Sklerose“ wurden mit Begriffen für „Interferone“ und „Natalizumab“ sowie verschiedenen Studientypen (randomisierte kontrollierte Studien, systematische Übersichtsarbeiten, gesundheitsökonomische Evaluationen) verbunden (MeSH- und Freitextbegriffe für jeden Teil der Suche).

Die Vollpublikationen der identifizierten Literaturstellen wurden bestellt, wenn die Titel und Abstracts erwarten ließen, dass es sich a) um eine systematische Übersichtsarbeit, ein HTA eine randomisierte kontrollierte Studie oder eine gesundheitsökonomische Evaluation handelte, bei der die Behandlung von b) Patienten mit MS mit c) Interferonen oder Natalizumab bewertet wurde. Um eingeschlossen zu werden, mussten Übersichtsarbeiten/HTA bestimmten Qualitätsanforderungen entsprechen. Primärstudien wurden nur eingeschlossen, wenn die Studiendauer mindestens ein Jahr betrug. Patienten mit allen Formen der MS wurden eingeschlossen. Interventionen waren Betainterferone (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b) oder Natalizumab als Basistherapie im Vergleich zu Placebo, oder (bei Interferonbehandlung) im Vergleich zu einem anderen Betainterferon oder einer anderen Betainter-

ferondosis. Der Schwerpunkt der Bewertung lag auf patientenrelevanten Endpunkten wie Progredienz, Exazerbationen, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Wirkungen.

Daten aus den eingeschlossenen Studien wurden in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Studienqualität wurde nach vorher festgelegten Kriterien bewertet. Die Daten wurden in Text und Tabellen zusammengefasst, unterteilt nach MS-Form (Frühstadium (erster Schub, Clinical Isolated Syndrome), schubförmig remittierend, sekundär progredient, primär progredient) und Intervention (Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Interferon beta-1a vs. Interferon beta-1b, Natalizumab). Die Ergebnisse wurden zusätzlich nach Outcomeparametern gruppiert.

4.5 Ergebnisse

Der Bericht fasst zwei systematische Übersichtsarbeiten und 24 Primärstudien zur Betainterferontherapie zusammen. Von den Primärstudien befassten sich drei mit dem Frühstadium (erster Schub, Clinical Isolated Syndrome) einer MS, 14 mit schubförmig remittierender MS, fünf mit sekundär progredienter MS und zwei mit primär progredienter MS. Drei Studien befassten sich mit Natalizumabbehandlung.

Von den qualitativ hochwertigen Übersichtsarbeiten schloss ein HTA-Bericht zu immunmodulatorischer Therapie von MS fünf randomisierte Studien zur Betainterferontherapie ein, eine davon bei sekundär progredienter MS, die anderen bei schubförmig remittierender MS. Ein Cochrane Review befasste sich mit der Interferontherapie bei schubförmig remittierender MS. Beide Übersichtsarbeiten fanden in den Interferongruppen signifikant bessere Ergebnisse im Bezug auf Exazerbationen und Progredienz. Allerdings war der Effekt moderat und beim Cochrane Review in einem Worst-Case-Szenario, in dem alle Drop-outs Progredienz zeigten, nicht länger signifikant. Andererseits ist dieses Ergebnis dadurch zu relativieren, dass die Arbeit auch Interferon alpha und Betainterferone in nicht zugelassenen Dosierungen einschloss. Auf typische unerwünschte Nebenwirkungen bei Interferontherapie, wie grippeartige Symptome und Reaktionen an der Injektionsstelle, wurde auch hingewiesen.

Ein Großteil der Primärstudien war von moderater Qualität. Die meisten Studien wurden als doppelt verblindet beschrieben, wobei die Effektivität der Verblindung wegen der charakteristischen Nebenwirkungen, z. B. den Reaktionen an der Injektionsstelle, häufig in Frage gestellt werden muss.

4.5.1 Multiple Sklerose (MS) -Frühstadium (erstes demyelinisierendes Ereignis)

Zwei randomisierte Studien berichteten über die Wirkung von Interferon beta-1a (Rebif® (subkutan, ETOMS-Studie) oder Avonex® (intramuskulär, CHAMPS-Studie)) im Frühstadium einer MS (erstes demyelinisierendes Ereignis) und beobachteten beide eine Verringerung der Konversion zu einer definitiven MS während der dreijährigen Studiendauer. Nur eine der Studien berichtete über Schubraten und Behinderungsscores und fand eine geringere Schubrate in der Interferon-beta-1a-Gruppe, aber keine Veränderungen oder Unterschiede bei den Behinderungsscores.

Eine randomisierte Studie berichtete über die Wirkung von Interferon beta-1b im Frühstadium (erster Schub, Clinical Isolated Syndrome) einer MS (BENEFIT-Studie) und beobachtete eine Verringerung der Konversion zu einer definitiven MS während der zweijährigen Studiendauer. Dieser Vorteil einer frühen Behandlung blieb auch während der offenen dreijährigen Verlängerung der Studie bestehen, in der alle Patienten Interferon beta-1b erhielten.

4.5.2 Schubförmig remittierende multiple Sklerose (MS)

Von den Studien zur schubförmig remittierender MS waren fünf zweiarmige Vergleiche zwischen Interferon beta-1a (n = 3, MSCRG-, OWIMS-, PRISMS-Studie) oder Interferon beta-1b (n = 2, IFNB-MS-, Knobler-1993-Studie) und Placebo. Die übrigen Interferonstudien verglichen verschiedene Interferondosierungen bzw. Verabreichungsformen (teilweise auch mit einem Placeboarm) oder Interferon beta-1a mit Interferon beta-1b. Nur wenige Studien stellten ähnliche Dosierungen gegenüber, was Aussagen zur Wirksamkeit unterschiedlicher Dosierungen schwierig macht.

Bezüglich der Progredienz zeigten Studien zu Interferon beta-1a einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo, jedoch nicht konsistent im Vergleich von unterschiedlichen Interferondosierungen. Die Progredienzrate war mit Interferon beta-1a um ca. 10 % im Vergleich zu Placebo verringert. Für Interferon beta-1b machte nur eine Studie Angaben zu Progredienz und signifikante Unterschiede zu Placebo wurden nicht beobachtet. Resultate im Vergleich von Interferon beta-1a und Interferon beta-1b sind unklar. Eine Studie fand keinen Unterschied zwischen Interferon beta-1a und Interferon beta-1b bezüglich Progredienz, während eine andere Studie einen Vorteil für Interferon beta-1b beobachtete (17 % weniger Progredienz nach zwei Jahren).

Die Datenlage zu Exazerbationen ist nicht eindeutig. Bei unterschiedlichen Dosierungen von Interferon beta-1a bzw. verschiedenen Darreichungsformen wurde kein konsistenter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen hinsichtlich der Schubraten gefunden. Auch im Vergleich zu Placebo fanden nur zwei von drei Studien signifikante Unterschiede zugunsten von Interferon beta-1a in Bezug auf Exazerbationsraten. Die Lage war ähnlich für Interferon beta-1b. Zwei von drei Studien fanden einen signifikanten Unterschied in den höher dosierten Interferon-beta-1b-Gruppen im Vergleich zu Placebo bzw. einer niedrigeren Dosis. Was den Vergleich von Interferon beta-1a und Interferon beta-1b angeht, so fand eine Dosisreduktionsstudie eine signifikant höhere Exazerbationsrate in der Dosisreduktionsgruppe (Interferon beta-1a).

Von den regulären Interferon beta-1a- vs. Interferon beta-1b-Studien fand eine Studie keinen Unterschied zwischen den beiden Interferonen und in zwei Studien hatten Patienten bei Avonex®-Behandlung (Interferon beta-1a intramuskulär) signifikant höhere Schubraten als bei Behandlung mit Interferon beta-1b (Betaferon®) oder mit Rebif® (Interferon beta-1a subkutan).

4.5.3 Sekundär progrediente multiple Sklerose (MS)

Zur sekundär progredienten MS lagen fünf Studien vor, von denen drei Interferon beta-1a (Andersen 2004-, IMPACT-, SPECTRIMS-Studie) und zwei Interferon beta-1b mit Placebo (EUSPMS-, NASPMS-Studie) verglichen. Je eine der Interferon beta-1a- und Interferon beta-1b-Studien verglich auch unterschiedliche Dosierungen.

Nur bei einer der fünf Studien fand sich in Bezug auf Progredienz ein eindeutiger Effekt zugunsten von Interferon beta-1b (Progredienz bei Studienende um ca. 10 % verringert).

Bezüglich Exazerbationen fanden zwei der drei Interferon beta-1a und eine der beiden Interferon beta-1b-Studien einen signifikanten Effekt zugunsten von Interferon im Vergleich zu Placebo. Ein Unterschied zwischen unterschiedlichen Interferondosierungen bestand nicht.

Für Interferon beta-1a liegen keine Daten zur Wirksamkeit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor, und eine Interferon beta-1b Studie fand keinen signifikanten Unterschied zu Studienende beim Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory.

4.5.4 Primär progrediente multiple Sklerose (MS)

Je eine Studie untersuchte Interferon beta-1a (Leary-2003-Studie) und Interferon beta-1b (Montalban-2004-Studie) bei primär progredienter MS im Vergleich zu Placebo. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich Progredienz, Disability Scores oder anderen Parametern wurde bei Studienende nicht gefunden. Nur bei einigen MRI-Parametern wurde ein besseres Ergebnis für Interferon beta-1b als für Placebo erzielt.

Unerwünschte Effekte bei der Interferontherapie umfassten bei allen Studien grippeartige Symptome, Fieber, Depression, Entzündungen oder Reaktionen an der Injektionsstelle und Myalgie. Manche Studien berichteten auch über unerwünschte Wirkungen wie Leukopenie und erhöhte Leberenzyme. Der Anteil der Patienten mit Bildung neutralisierender Antikörper lag zwischen 2 % und über 50 %, wobei manche Studien keinen Zusammenhang zwischen der Präsenz neutralisierender Antikörper und der Wirksamkeit der Behandlung fanden.

4.5.5 Natalizumab

Aussagen zur Wirkung von Natalizumab beziehen sich hauptsächlich auf Patienten mit schubförmig remittierender MS, obwohl eine Studie auch Patienten mit sekundär progredienter MS einschloss. In den Natalizumabstudien (AFFIRM-, SENTINEL-, Miller-2003-Studie) wurde eine signifikant niedrigere Progredienz mit Natalizumab (17 % bis 23 %) beobachtet als in den Vergleichsgruppen (29 %). Auch Schubraten waren unter Natalizumab (0,24 bis 0,34) signifikant niedriger als in den Vergleichsgruppen (0,75), ein signifikanter Unterschied zwischen verschiedenen Dosierungen von Natalizumab bestand nicht. Natalizumab schnitt auch signifikant besser in Bezug auf verschiedene MRI-Parameter ab als Placebo bzw. Interferon beta-1a allein. Unerwünschte Wirkungen von Natalizumab umfassten Müdigkeitserscheinungen, allergische Reaktionen, Reaktionen auf die Infusion, Kopfschmerzen, Infektionen, Angstgefühle und periphere Ödeme. Allerdings traten in einer Studie auch zwei Fälle einer progredienten multifokalen Leukoenzephalopathie auf, von denen einer tödlich verlief und der andere beim Patienten schwere motorische sowie kognitive Schäden hinterließ.

4.5.6 Ökonomische Aspekte

Die wirtschaftliche Belastung durch MS ist hoch, sowohl für den einzelnen Betroffenen bzw. ihre Angehörigen und Helfer, die einen großen Teil der Kosten selbst tragen, als auch für die Gesellschaft. Die Krankheitskosten in Deutschland liegen bei ca. 40.000 Euro/Patient/Jahr. Die indirekten Kosten betragen ca. 40 % der Gesamtkosten. Es ist zu erwarten, dass mit der Verbreitung der verlaufsmodifizierenden Therapien die Kosten der medizinischen Versorgung für MS steigen.

Insgesamt wurden 22 Kosten-Effektivitätsanalysen zur Behandlung mit Interferonen zusammengefasst. Es lagen keine ökonomischen Analysen für die Therapie mit Natalizumab vor. Die Ergebnisse sind heterogen und reichen von Kostenersparnis bis hin zu inkrementellen Kosten-Effektivitätsratios von über 1,5 Mio. Euro pro qualitätsadjustiertes Lebensjahr. In allen Modellen wurden Effektivitätsdaten aus randomisierten kontrollierten Studien verwendet. Allerdings unterscheiden sich die Analysen in den Annahmen und in der Struktur der Modelle erheblich, so dass die Vergleichbarkeit der Studien deutlich eingeschränkt ist.

4.6 Diskussion

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit der Interferontherapie sind heterogen und die Datenlage legt nahe, Interferone hauptsächlich bei MS im Frühstadium (erster Schub, „Clinical Isolated Syndrome“) und bei schubförmig remittierender MS einzusetzen, wobei generell ein früher Behandlungsbeginn propagiert wird. Allerdings ist Interferontherapie auch mit hohen Abbruchraten verbunden, sowohl wegen empfundener Wirkungslosigkeit als auch aufgrund der starken unerwünschten Wirkungen. Obwohl unerwünschte Wirkungen in der Regel als Abbruchgrund genannt werden, berichtet die Literatur auch, dass sie generell nicht lange andauern und es werden auch Maßnahmen zur Verringerung von unerwünschten Wirkungen genannt, z. B. Rotation der Injektionsstelle, Vorbeugung gegen grippeartige Symptome mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern oder Verabreichung der Interferone vor dem Schlafengehen. Die Bewertung des Auftretens von neutralisierenden Antikörpern ist umstritten.

Es gibt nur wenige Studien mit einem wirklich langfristigen Follow-up (d. h. mehr als zehn Jahre). Diese wenigen Studien legen jedoch nahe, dass die beobachtete Wirksamkeit der Betainterferone auch längerfristig erhalten bleibt und die Prognose verbessert.

Trotz der viel versprechenden Ergebnisse zu Natalizumab sind Aussagen zur Wirksamkeit von Natalizumab nur eingeschränkt gültig. Eine Studie hatte eine zu kurze Behandlungsdauer, um Rückschlüsse auf Langzeitwirksamkeit zuzulassen. Zudem waren bei dieser Studie in einer Follow-up-Untersuchung nach einem Jahr keine Vorteile der Behandlung mit Natalizumab mehr nachweisbar. Die Studien mit längerer Behandlungsdauer sind nicht vergleichbar, da in der einen Studie Natalizumab als Monotherapie und in der anderen als Kombinationstherapie mit Interferon beta-1a (Avonex®, intramuskulär) verabreicht wurde. Auch im Hinblick auf die Sicherheit von Natalizumab ist Vorsicht geboten. Neben den beiden Fällen von progredienter multifokaler Leukoenzephalopathie in den genannten Studien, ist ein weiterer Fall einer tödlichen progredienten multifokalen Leukoenzephalopathie eines Patienten mit Morbus Crohn infolge einer Therapie mit Natalizumab bekannt geworden. Natalizumab beeinträchtigt in manchen Fällen offensichtlich die Immunfunktion derartig,

dass ein Risiko gefährlicher opportunistischer Infektionen besteht. Die Risiken einer Langzeitbehandlung sind nicht abzusehen, da bisher nur eine kurze Behandlungsdauer untersucht wurde.

Zusammenfassend betrachtet, deuten die vorliegenden gesundheitsökonomischen Analysen auf große Unsicherheiten bezüglich der Kosten-Effektivität der Therapie mit Interferonen hin. Die Studienlage zeigt, dass kein Konsens über die Berücksichtigung der indirekten Kosten in den ökonomischen Evaluationen der MS-Therapie besteht, wobei deren Einfluss auf die Ergebnisse einzelner Studien eher moderat ausfällt. Es gibt keine Analyse mit deutschen Kostendaten, so dass die Übertragbarkeit der veröffentlichten Studien auf den deutschen Kontext eingeschränkt ist.

4.7 Schlussfolgerung

Die vorliegende Evidenz deutet auf eine moderate Reduktion der Schubraten durch die beiden Beta-interferone hin. Jedoch ist die Wirksamkeit so gering, dass sie vom einzelnen Patienten, der weiterhin Schübe erleidet, nicht wahrgenommen wird. Dies, in Kombination mit häufigen und unangenehmen Nebenwirkungen, führt zu häufigen Therapieabbrüchen. In direkten Vergleichsstudien waren Interferon beta-1b (Betaferon®) und Interferon beta-1a (Rebif®, in der höheren Dosierung mit 44 µg dreimal wöchentlich subkutan) der Behandlung mit Interferon beta-1a (Avonex®, 30 µg einmal wöchentlich intramuskulär) überlegen. Die Bedeutung von neutralisierenden Antikörpern ist noch nicht abschließend geklärt. Hinsichtlich der Wirksamkeit der Interferone auf die Progredienz der Krankheit besteht Unsicherheit, da längerfristige Ergebnisse fehlen.

Der langfristige gesundheitsökonomische Nutzen der Interferontherapie ist anhand der vorliegenden Studien nicht sicher beurteilbar, insbesondere in Bezug auf den deutschen Kontext, da Analysen mit deutschen Kostendaten bisher nicht vorliegen.

Die Langzeitwirksamkeit von Natalizumab wurde bisher nicht belegt und es bestehen erhebliche Bedenken für die Patientensicherheit, da unter der Behandlung mehrere Fälle von progredienter multifokaler Leukoencephalopathie auftraten.

Gesundheitsökonomische Analysen der Natalizumabbehandlung liegen nicht vor.

5 Summary

5.1 Health policy background

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system. It is the disease which in young adults most frequently leads to lasting disability. Estimates suggest that between 67,000 and 138,000 people in Germany are affected. The costs of the disease are considerable, in particular due to the need for both professional and informal long-term care and high indirect costs. Premature retirement after 13 years of disease is observed in around 40 % of patients. Patients and/or their families (or other informal helpers) assume around two thirds of the costs. Widespread use of interferons is expected to raise the overall costs of MS care.

Therapeutic options for treating MS are subdivided in medication for modifying (i. e. slowing) the course of the disease and in symptomatic therapy. Treatment with recombinant interferons is one option of a disease modifying treatment. Beta-interferons have been licensed for treatment of MS in Germany since 1995. The therapy with interferons however puts a high financial strain on the health system and it is questionable to what extent the effectiveness of the treatment which is hard to predict will offset the high costs. Recent studies also examine the disease-modifying efficacy of natalizumab, a monoclonal antibody. After two cases of progressive multifocal leucoencephalopathy, one of which was fatal, there have been concerns about the safety of the drug despite promising clinical study results in the USA. As a consequence, natalizumab has transiently been taken off the market since February 2005. However, after the publication of a further study natalizumab has had its licence renewed in the USA and Germany with special requirements. Natalizumab is used by failure of interferon therapy.

The current HTA report focuses on the assessment of recombinant interferons and natalizumab, taking into account aspects of medical efficacy and cost-effectiveness.

5.2 Scientific background

MS is characterised by inflammatory lesions in different locations in the central nervous system (the brain, the optical nerves and/or the spinal cord) which in turn lead to a progressive destruction of the myelin sheaths of nerves and finally to axonal damage. This impairs the function of nerves to conduct electrical signals to varying degrees, manifesting as neurological symptoms and signs, such as impairment of motor function due to paralysis or ataxia, impaired sensory function, vision impairment, bladder, intestinal and sexual dysfunction, as well as to an impairment of cognitive functions and a general fatigue.

The exact causes of the disease remain elusive. It is presumed that a multifactorial genetic disposition and external trigger factors play a role in the causation of MS, which lead to an autoimmune reaction to parts of the central nervous system.

About 80 % of patients have a relapsing remitting course of the disease. In most patients this phase leads to a secondary progressive MS, which is characterised by a progressive worsening of the disability with or without additional exacerbations. A small proportion of patients has a progressively worsening course of the disease without exacerbations or remissions (primary progressive MS). It is presumed that patients with relapsing remitting MS are those who respond best to disease modifying treatment.

Disease modifying treatment aims to reduce the frequency and severity of the exacerbations and to slow the course of the disease. Interferons and natalizumab are examples of disease modifying treatments. The interferons used in the treatment of MS patients are beta-interferons, i. e. interferon beta-1a and interferon beta-1b. Natalizumab is a recombinant monoclonal antibody that blocks α_4 -integrins.

The current report focuses on patient relevant outcomes. Outcomes that are important in this context to assess the effectiveness of disease modifying treatment include outcomes relating to progression, i. e. lasting worsening of the symptoms, and to exacerbations, i. e. intermittent worsening of symptoms, as well as adverse effects. A range of scales is used to measure disability and progression. The most common is Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS). Magnetic resonance imaging (MRI) is used to study the effects of treatment on the characteristic MS lesions in the brain and spinal cord.

5.3 Research questions

Clinical effectiveness

- What is the medical effectiveness of beta-interferons (monotherapy) in treating multiple sclerosis compared to placebo or other forms/dosage schemes of beta-interferon therapy? What is the effectiveness – including the long term effectiveness – of the different beta-interferons (including different dosages) with respect to patient related outcomes? Are there differences in effectiveness of the different beta-interferons and with different types of MS (relapsing remitting, secondary progressive, primary progressive)? What are the adverse effects?
- What is the medical effectiveness of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis compared to placebo or beta-interferons? What is the effectiveness – including the long term effectiveness –with respect to patient related outcomes and different types of MS (relapsing remitting, secondary progressive, primary progressive)? What are the adverse effects?

Health economic aspects

- What is the cost effectiveness of interferons or natalizumab compared to other disease modifying treatments or to placebo?
- What is the reason for diverging results of published cost effectiveness models?
- Can the results of the cost effectiveness models be transferred to the context of the German health care system?
- What influence does the consideration of indirect costs have on cost effectiveness models?

5.4 Methods

An extensive literature search was carried out (MEDLINE, MEDLINE ALERT, EMBASE, EMBASE ALERT, DAHTA, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS-EED), Cochrane Central Trials Register (CCTR), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), INAHTA, Ethmed, DIMDI-Superbase; dates searched were 1990 to 11/08/2006). Search terms for multiple sclerosis were combined with terms for interferons and natalizumab, as well as terms for different study types (randomised controlled trials, systematic reviews, economic evaluations) (MeSH terms and free text for each part of the search).

The full text publication of any identified citation was ordered if the titles and abstracts suggested that a) the study was a systematic review, a health technology assessment, a randomised controlled trial or an economic evaluation which assessed b) patients with MS treated with c) interferons or natalizumab. To be included, systematic reviews/health technology assessments had to fulfil a range of quality criteria; primary studies were only included when the study duration was a year or longer. Patients with any form of MS were included. Interventions were beta-interferons (interferon beta-1a or interferon beta-1b) or natalizumab as basic therapy in comparison with placebo or (in the case of interferon treatment) another beta-interferon or another dosage of beta-interferon. The emphasis of the assessment was on patient related outcomes such as progression, exacerbations, health-related quality of life or adverse effects.

Data from the included studies were extracted into standard tables. Study quality was assessed according to predefined criteria. Data were summarised in text and tables, subdivided by type of MS (early stage, relapsing remitting, secondary progressive, primary progressive) and intervention

(interferon beta-1a, interferon beta-1b, interferon beta-1a vs. Interferon beta-1b, natalizumab). Results were also grouped by outcome parameter.

5.5 Results

The report summarises two systematic reviews and 24 primary studies on beta-interferon therapy. Three of the primary studies were on patients with a first demyelinating event, 14 on patients with relapsing remitting MS, five on patients with secondary progressive MS, and two on patients with primary progressive MS. Three studies on natalizumab therapy were included.

Of the high quality systematic reviews, one HTA report on immune modulatory treatment of MS included five randomised controlled trials of beta-interferon therapy, one in patients with secondary progressive MS, the remainder in patients with relapsing remitting MS. A Cochrane review assessed interferon therapy for patients with relapsing remitting MS. Both reviews found significantly better results in the interferon groups with respect to progression and exacerbations. However, the effect was moderate and the Cochrane review no longer found a significant effect when presuming that all drop-outs progressed (worst case scenario). However, the review also included treatment with interferon alpha and with beta-interferons at lower dosages than those currently licensed. Typical adverse effects of interferon therapy mentioned included flu-like symptoms and reactions at the injection site.

Most of the primary studies were of moderate quality. Most studies were described as being double blind, although the effectiveness of blinding must be questioned due to the characteristic side effects, for example the reactions at the injection site.

5.5.1 Multiple sclerosis (MS) early stage (first demyelinating event)

Two randomised studies reported the effects of interferon beta-1a (Rebif® (subcutaneous, ETOMS-trial) or Avonex® (intramuscular, CHAMPS-trial)) in the early stages of MS (first demyelinating event) and both reported a reduction in the conversion to definite MS during the three years of the study. Only one of the studies reported exacerbation rates and disability scores and found a lower exacerbation rate in the interferon beta-1a group, but not changes or differences in disability scores.

One randomised controlled trial reported the effects of interferon beta-1b in the early stages of MS (BENEFIT-trial) and reported a reduction in the conversion to definite MS during the two years of the study. This advantage of early treatment persisted during the three years of open follow-up, during which all patients received interferon beta-1b.

5.5.2 Relapsing remitting multiple sclerosis (MS)

Of the studies on relapsing remitting MS, five were two-armed comparisons of interferon beta-1a (n = 3, MSCRG-, OWIMS-, PRISMS-trial) or beta-1b (n = 2, IFNB-MS-, Knobler-1993-trial) with placebo. The remaining interferon studies compared different doses, dosage schedules or applications of interferons (some of them including a placebo arm) or interferon beta-1a with interferon beta-1b. Only few studies compared similar doses, a fact which makes it difficult to reach conclusions regarding the effectiveness of different dosages.

With respect to progression, studies on interferon beta-1a showed a significant advantage in comparison with placebo, but not when comparing different interferon doses with each other. The rate of progression was reduced by about 10 % with interferon beta-1a in comparison with placebo. For interferon beta-1b, only one study reported on progression and significant differences to placebo were not observed. Results for comparisons of interferon beta-1a and beta-1b are inconclusive. One study found no difference between interferon beta-1a and beta-1b with respect to progression, whereas another study found an advantage for interferon beta-1b (17 % less progression after two years).

The data concerning exacerbations are inconclusive. When comparing different doses of interferon beta-1a or different forms of interferon beta-1a, there was no consistent difference between groups in exacerbation rates. Similarly, only two out of three studies found significant differences in favour of interferon beta-1a in relation to exacerbation rates. The situation was similar for interferon beta-1b. Two of three studies found a significant difference in the group with the higher dose of interferon

beta-1b compared to placebo or a lower dose. As concerns the comparison between interferon beta-1a and beta-1b, a dose reduction study found significantly higher exacerbation rates in the dose reduction group (interferon beta-1a). Of the regular interferon beta-1a vs. beta-1b studies, one study found no difference between the two interferons, and in two studies patients treated with Avonex® (interferon beta-1a, intramuscular) had significantly higher exacerbation rates than patients treated with Betaferon® (interferon beta-1b) or Rebif® (interferon beta-1a, subcutaneous).

5.5.3 Secondary progressive multiple sclerosis (MS)

Patients with secondary progressive MS were examined in five studies. Three of these compared interferon beta-1a (Andersen-2004-, IMPACT-, SPECTRIMS-trial) and two interferon beta-1b (EUSPMS-, NASPMS-trial) with placebo. One of each of these studies of interferon beta-1a vs. beta-1b also compared different dosages.

Only in one of the five studies a clear effect was found with respect to progression favouring interferon beta-1a (progression reduced by about 10 % at the end of the trial).

With respect to exacerbations, only two of the three interferon beta-1a and one of the two interferon beta-1b studies found a significant effect in favour of interferon compared to placebo. There was no difference between different interferon doses.

There were no data for interferon beta-1a with respect to health-related quality of life, and one study on interferon beta-1b found no significant difference at the end of the study on the multiple sclerosis quality of life inventory scale.

5.5.4 Primary progressive multiple sclerosis (MS)

One study each assessed the effect of interferon beta-1a (Leary-2003-trial) and beta-1b (Montalban-2004-trial) compared to placebo in patients with primary progressive MS. There was no significant difference between the groups with respect to progression, disability scores and other parameters at the end of the study. Only with regard to some MRI parameters a better result was found for interferon beta-1b compared to placebo.

Adverse effects in relation to interferon therapy comprised in all studies flu-like symptoms, fever, depression, inflammation or reactions at the injection site and myalgia. Some studies also reported adverse effects like leucopenia and increased liver enzymes. The proportion of patients who developed neutralising antibodies ranged between 2 % and 50 %, and several studies found no link between the presence of neutralising antibodies and the effectiveness of the medication.

5.5.5 Natalizumab

Evidence with respect to natalizumab mainly relates to patients with relapsing remitting MS, although one study also included patients with secondary progressive MS. In the natalizumab studies (AFFIRM-, SENTINEL-, Miller-2003-trial) a significantly lower progression was observed with natalizumab (17 % to 23 %) than in the comparison groups (29 %). Exacerbation rates were also lower. There was no significant difference between different doses of natalizumab. Natalizumab also showed an advantage with respect to various MRI parameters compared to placebo or interferon treatment alone. Adverse effects of natalizumab comprised fatigue, allergic reactions, reactions to the infusion, headache, infections, anxiety and peripheral oedema. However, one study reported two cases of progressive multifocal leucoencephalopathy, one of which one was fatal and the other left the patient with severe motor and cognitive damage.

5.5.6 Economic aspects

MS poses a high economic burden on society and for individuals suffering from it as well as on their families and other helpers, who bear an important part of the costs. The cost of illness in Germany has been estimated at around 40,000 Euro/patient/year. Indirect costs represent around 40 % of the costs. With the more widespread use of the costly disease modifying therapies, the total costs of health care for MS are expected to rise further.

A total of 22 cost-effectiveness analyses of interferons have been summarised. No analyses on the cost-effectiveness of natalizumab were identified. The results for interferons were heterogenous, ranging from cost-savings under disease modifying treatment to incremental cost-effectiveness ratios over 1.5 million Euro per quality-adjusted life year. All models used clinical effectiveness data from randomized controlled trials, however the assumptions made and the structure of the models differed considerably, which limits their comparability.

5.6 Discussion

Evidence regarding interferon treatment is mixed and the data suggest that beta-interferons should mainly be used in the early stages of MS and in relapsing remitting MS. An early start of treatment is recommended by a number of authors. But interferon therapy is also linked to a considerable discontinuation rate, due to a perceived lack of effectiveness or due to adverse effects. Even though adverse effects are given as a reason for discontinuation, the literature also reports that adverse effects are generally of short duration and measures for minimising adverse effects are recommended, such as rotation of the injection site, taking non-steroidal anti-inflammatory drugs to avoid flu-like symptoms or to take the medication before going to bed. At the moment, the significance of the presence of neutralising antibodies is unclear.

There are only few studies with a real long term follow-up (i. e. more than ten years). These few studies suggest however that beta-interferons do maintain their effectiveness in the longer term and improve overall prognosis.

Despite the promising results regarding the effectiveness of natalizumab, any statements about this drug have limited validity. The duration of one of the studies was too short to allow conclusions about long term effectiveness. In addition, a follow-up assessment in this study after one year showed no remaining advantages of the natalizumab treatment. The existing longer term studies are not comparable as one study assessed natalizumab as monotherapy and the other as combination therapy with interferon beta-1a (Avonex®, intramuscular). Safety aspects also warrant caution. Apart from the two cases of progressive multifocal leucoencephalopathy that have been reported, a further case of a fatal progressive multifocal leucoencephalopathy occurred after natalizumab treatment in a patient with Crohn's disease. In some cases natalizumab may obviously impair immune function to such an extent that it increases the danger of fatal opportunistic infections. The risk during long term treatment has so far not been assessed and can therefore not be predicted.

In summary, the economic evaluations reviewed leave a great degree of uncertainty concerning the estimates for the cost-effectiveness of interferon treatment. There was no consensus concerning the inclusion of indirect costs in the analysis. However, the effect of including indirect costs in the existing models would probably be moderate. None of the estimates has been produced with German data which limits conclusions for the German health care system.

5.7 Conclusion

Current evidence suggests that treatment with either type of beta-interferon has a moderate effect on exacerbation rates. However, the benefit is so small that the individual patient cannot experience it as new exacerbations will occur despite therapy. This, in combination with frequent and unpleasant adverse effects leads to high discontinuation rates. In direct comparison trials, interferon beta-1b (Betaferon® or Betaseron®) and interferon beta-1a (Rebif®, higher dosage of 44 µg three times per week subcutaneous) proved superior to interferon beta-1a (Avonex®, 30 µg in one intramuscular injection per week) with respect to exacerbation outcomes. Because of the lack of long-term studies, the effect on disease progression is uncertain. The long-term economic benefits or costs of interferon treatment are also uncertain, in particular with regard to the German context as no economic evaluations have been carried out using German cost data.

The long-term effectiveness of natalizumab treatment has not been demonstrated and there are severe concerns about its safety due to reports of progressive multifocal leucoencephalopathy that occurred under treatment. Economic evaluations for treatment with natalizumab are not available.

6 Hauptdokument

6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) und ist die Erkrankung, die bei jungen Erwachsenen am häufigsten zu einer dauerhaften Behinderung führt. Nach Schätzungen sind in Deutschland etwa 67.000 bis 138.000 Menschen betroffen⁴⁸. In den meisten Fällen tritt eine MS im frühen Erwachsenenalter erstmalig auf (21 bis 40 Jahre)⁴⁹. Die Krankheitskosten sind erheblich. Die direkten Krankheitskosten allein werden in Deutschland auf rund 500 Mio. Euro geschätzt¹⁴³. Berücksichtigt man auch die indirekten Kosten (Produktionsverlust durch Arbeitsunfähigkeitszeiten oder vorzeitige Berentung) ergeben sich ca. 40.000 Euro pro Patient und Jahr⁸² bzw. insgesamt jährlich 4,8 Mrd. Euro.

Nach einer aktuellen Auswertung aus dem Deutschen MS-Register⁵⁰, sind Frauen 2,6-mal häufiger von MS betroffen als Männer (72 % vs. 28 %). Die Mehrheit (55 %) leidet an einem schubförmig remittierenden Verlaufstyp, 32 % an einer sekundär chronisch progredienten MS, und 9 % an einer primär chronisch progredienten MS. Im Durchschnitt dauert es 3,4 Jahre bis die Diagnose gestellt wird. Nach einer Krankheitsdauer von 13 Jahre, beziehen ca. 40 % der Betroffenen Erwerbsminderungsrente (mittleres Alter: 44 Jahre).

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung einer MS unterteilen sich in Medikation zur Beeinflussung (d. h. Verlangsamung) des Krankheitsverlaufs – so genannte verlaufsmodifizierende Behandlung – und in symptomatische Therapie. Die rekombinanten Interferone stellen eine Behandlungsoption der verlaufsmodifizierenden Medikamente dar (Interferon beta-1b – IFNB-1b (Betaferon®), Interferon beta-1a – IFNB-1a (Avonex® (intramuskulär) und Rebif® (subkutan))). Die Behandlung mit IFN ist seit Anfang der 90er Jahre zugelassen (seit 1995 in Deutschland) und wird in vielen Ländern der westlichen Welt (USA/Kanada, Australien, Europa, z. B. Großbritannien, Frankreich, Skandinavien) angewendet. Die Therapie mit IFN führt jedoch wirtschaftlich zu einer hohen Belastung für das Gesundheitswesen und es wird zum Teil in Frage gestellt, inwieweit eine noch nicht genau abschätzbare Effektivität die hohen Kosten aufwiegt². Allerdings wird diese gesundheitsökonomische Beurteilung nach wie vor kontrovers diskutiert – jedoch meist noch unter Bezugnahme von Daten mit kurzem Beobachtungshorizont. Inzwischen liegen Daten mit längeren Beobachtungsdauern vor, die weitergehende Aussagen ermöglichen.

Als weiteres immunmodulierendes Basistherapeutikum zur Therapie von MS ist Glatirameracetat verfügbar. Es stellt im Wesentlichen eine mit den IFN vergleichbare Therapiealternative dar. Neuere Untersuchungen befassen sich auch mit Natalizumab, einem monoklonalen Antikörper, der Adhäsionsmoleküle (alpha₄-Integrine) auf der Oberfläche von Immunzellen bindet¹⁴¹. Nach dem Auftreten von zwei Fällen von progredienter multifokaler Leukoenzephalopathie, einer davon tödlich, bestehen jedoch Bedenken gegenüber seiner Sicherheit, die dazu führten, dass Natalizumab trotz viel versprechender klinischer Studienergebnisse in den USA ab Februar 2005 vorübergehend vom Markt genommen wurde. Nach Veröffentlichung einer weiteren Studie¹²⁴ wurde Natalizumab allerdings im Juni 2006 in den USA und Deutschland unter Auflagen wieder zugelassen. Natalizumab gehört zu der Eskalationstherapie, die beim Versagen von Interferonen bzw. Glatirameracetat eingesetzt wird.

Das Thema „Behandlung der MS mit Interferonen bzw. Natalizumab“ fand Eingang in den Themenfindungs- und Prioritätensetzungsprozess der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA@DIMDI). Der vorliegende HTA-Bericht wurde von DAHTA@DIMDI in Auftrag gegeben. Er befasst sich mit der Bewertung von rekombinanten Interferonen und Natalizumab unter medizinischen und gesundheitsökonomischen Aspekten.

6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

6.2.1 Medizinische Aspekte der multiplen Sklerose (MS)

Die MS ist eine chronische demyelinisierende Erkrankung des ZNS bei der es an unterschiedlichen Stellen des ZNS (im Gehirn, an den Sehnerven und/oder im Rückenmark) zu Entzündungen kommt, die zur fortschreitenden Zerstörung der Nervenscheiden (Myelin) und schließlich auch zu axonalen Schäden führen. Diese MS-Herde werden auch Plaques genannt. Durch die Plaques kann die Funktion der Nerven, elektrische Impulse weiterzuleiten, unterschiedlich stark gestört werden, die in Abhängigkeit der Lokalisation der Plaques diverse neurologische Symptome und Ausfälle verursachen, wie z. B. Bewegungsstörungen durch Lähmungen und Ataxie, Sensibilitätsstörungen, Sinnesorganstörungen wie Beeinträchtigungen des Sehvermögens, Beeinträchtigung der Blasen-, Mastdarm- und Sexualfunktion, sowie Störung höherer Hirnleistungen (kognitive Störungen). Daneben geht die Erkrankung häufig mit einer extremen, abnormen Erschöpfbarkeit einher, die auch ohne erkennbare funktionelle Defizite die Partizipation am beruflichen und gesellschaftlichen Leben erheblich einschränkt.

Die genauen Ursachen für die Entstehung der Krankheit sind bislang nicht geklärt. Neben entzündlichen Infiltraten finden sich histopathologische Anzeichen einer immunvermittelten Demyelinisierung und es wird davon ausgegangen, dass bei der Entstehung der MS eine multifaktorielle genetische Disposition und exogene Triggerfaktoren (z. B. Infekte, körperlicher und seelischer Stress, hormonelle Umstellungen) eine Rolle spielen, die zu Autoimmunreaktionen gegenüber Bestandteilen des ZNS führen^{58, 65}.

Bei etwa 80 % der Patienten verläuft die Krankheit in Schüben, während derer subakut neurologische Symptome auftreten, die sich nach dem Schub teilweise, selten vollständig, zurückbilden (schubförmig remittierende MS). Bei einem großen Anteil der Patienten geht diese Phase in eine sekundär progrediente MS über (bei 12 % der Patienten innerhalb von fünf Jahren, bei 40 % innerhalb von zehn Jahren, und bei 66 % innerhalb von 25 Jahren), die durch progrediente Verschlimmerung der Behinderung mit oder ohne zusätzliche Schübe gekennzeichnet ist. Ein kleiner Anteil von Patienten (10 bis 20 %) hat einen progredient sich verschlechternden Verlauf ohne Schübe und Remissionen (primär progrediente MS). Es wird vermutet, dass Patienten mit schubförmig remittierender MS am besten auf verlaufsmodifizierende Medikation ansprechen. Die meisten Patienten mit schubförmig remittierender MS sind nach einem Median von 15 Jahren schwer behindert (können nicht mehr als 100 m laufen); bei sekundär oder primär progredienter MS tritt dieser Zustand bereits nach einem Median von fünf Jahren ein. Bei 1 % der Betroffenen beginnt die Erkrankung schon vor dem 16. Lebensjahr²³.

Es gibt vier unterschiedliche Behandlungsansätze bei der MS, die zusammen oder getrennt angewendet werden können²:

1. Verlaufsmodifizierende Behandlung mit dem Ziel, die Häufigkeit und Schwere der Schübe zu reduzieren und den Krankheitsverlauf zu verlangsamen;
2. Behandlung von akuten Schüben mit Glukokortikoiden;
3. Behandlung von Symptomen sowie Behinderung mit Sprach-, Physio- und Beschäftigungstherapie sowie pharmakologischen oder anderen therapeutischen Mitteln;
4. Behandlung der emotionalen und sozialen Konsequenzen von Schüben und Behinderung.

Um den zuvor beschriebenen Verlauf aufzuhalten, plädieren verschiedene Forscher dafür, so früh wie möglich – d. h. schon nach einem neurologischen Ereignis, das auf MS hindeutet aber noch keine klinisch gesicherte MS ist – mit verlaufsmodifizierenden Medikamenten zu behandeln^{24, 35, 46, 47}.

Die Interferone und Natalizumab zählen zu dieser Kategorie. Bei der Interferontherapie werden Betainterferone eingesetzt, genauer gesagt Interferon beta-1a (IFNB-1a) und Interferon beta-1b (IFNB-1b). Tabelle 1: Zugelassene Betainterferonpräparate zeigt die zugelassenen Präparate und Applikationsformen. Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus der Betainterferone auf einer Antagonisierung der proinflammatorischen Wirkung von Interferon-gamma beruht. Folgende Effekte könnten dabei für die Wirksamkeit bei MS bedeutsam sein^{15, 61, 98}:

1. Induktion der immunmodulatorischen Zytokine Interleukin-10 (IL-10) und TGF-beta (TGF = Tumor Growth Factor),
2. Hemmung der T-Zellproliferation,
3. Hemmung der Produktion proinflammatorischer Zytokine (z. B. TNF-alpha (TNF = Tumornekrosefaktor) und IFN-gamma),
4. Suppression der Expression von HLA-Klasse-II- (HLA = Human Leucocyte Antigen) und Adhäsionsmolekülen,
5. Steigerung der T-Suppressorzellaktivität.

Typische Nebenwirkungen der Betainterferontherapie umfassen Reaktionen an der Injektionsstelle (Entzündung, Schmerzen, Nekrose), grippeartige Symptome und Fieber. Verschiedene Strategien werden empfohlen, um einige der Nebenwirkungen zu minimieren, z. B. Rotation und Kühlung der Injektionsstelle, Erwärmung der Medikation und Erlernung einer optimalen Injektionstechnik zur Minimierung von Reaktionen an der Injektionsstelle, sowie die anfängliche graduelle Titrierung der Interferon-Dosis und die Behandlung mit Paracetamol, Ibuprofen oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAID) zur Minimierung von grippeartigen Symptomen^{57, 95}. Betainterferone können auch neutralisierende Antikörper induzieren, wobei der Interferontyp, die Applikationsart und die Dosis eine Rolle spielen (erhöhte Immunogenizität bei IFNB-1b, subkutaner Injektion und höherer Dosis)¹³⁰. Einer einjährigen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) zufolge kann die Immunogenizität von IFNB-1b durch monatliche Gabe von Methylprednison (1 g intravenös) reduziert werden¹²⁵. Verschiedene RCT haben einen Zusammenhang zwischen dem Nachweis von neutralisierenden Antikörpern und verminderter Wirksamkeit der Interferontherapie gezeigt (besonders für das Auftreten von Schüben)¹⁴⁵. Generell liegen nur sehr beschränkte Daten zur Langzeitwirksamkeit von Betainterferonen vor^{53, 77, 106}.

In Deutschland wird eine Behandlung mit Interferon bei 37,8 % der Patienten durchgeführt⁵⁰.

Tabelle 1: Zugelassene Beta-Interferonpräparate

Präparat	Avonex®-Injektionslösung	Avonex®-Pulver	Rebif 22®	Rebif 44®	Betaferon®
Hersteller	Biogen Idec	Biogen Idec	Serono	Serono	Schering
Wirkstoff	Interferon beta-1a	Interferon beta-1a	Interferon beta-1a	Interferon beta-1a	Interferon beta-1b
Darreichungsform	Fertigspritze	Pulver und Spritze mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Fertigspritze	Fertigspritze	Pulver und Spritze mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Applikationsweg	intramuskulär	intramuskulär	subkutan	subkutan	subkutan
Applikationsfrequenz	1 x wöchentlich	1 x wöchentlich	3 x wöchentlich	3 x wöchentlich	jeden 2. Tag
Einzel-dosis (µg)	30	30	22	44	250
Einzel-dosis (MIU)	6	6	6	12	8
Wochendosis (µg)	30	30	66	132	875
Wochendosis (MIU)	6	6	18	36	28
Injektionsvolumen (ml)	0,5	1,0	0,5	0,5	1,0
Zulassung CIS	ja	ja	nein	nein	ja
Zulassung RRMS	ja	ja	ja	ja	ja
Zulassung SPMS	nein	nein	ja	ja	ja
Zulassung PPMS	nein	nein	nein	nein	nein

CIS: Clinically Isolated Syndrome, µg: Microgramm, MIU: Million International Units, PPMS: Primary Progressive Multiple Sclerosis, RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, SPMS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis
Quelle: Jarius et al.⁷¹; www.roteliste.de

Natalizumab ist ein rekombinant hergestellter, monoklonaler Antikörper, der alpha₄-Integrine blockiert. Alpha₄-Integrine sind Adhäsionsmoleküle, die vorwiegend auf Lymphozyten, Monozyten, eosinophilen und basophilen Leukozyten exprimiert werden. Natalizumab behindert damit eine stabile Interaktion zwischen diesen Zellen und ihrer Umgebung und ist deshalb theoretisch von Nutzen bei der

Behandlung von Autoimmunerkrankungen¹⁴¹. Mögliche Nebenwirkungen umfassen Müdigkeit, Nasopharyngitis und Depression. Auf das Auftreten einiger Fälle einer progredienten multifokalen Leukoenzephalopathie (einer davon tödlich) wurde bereits hingewiesen. Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern ist auch bei Natalizumab beobachtet worden^{27, 72}. Natalizumab gehört zur Eskalationstherapie und wird dementsprechend beim Versagen der Behandlung mittels Interferonen bzw. Glatirameracetat eingesetzt, wobei bisher nur wenige Patienten in Deutschland (0,3 % nach dem MS-Register) damit behandelt werden⁵⁰.

Weiterhin werden in der verlaufsmodifizierenden Therapie der MS Cytostatika wie Azathioprin, Mitoxantron (beide hierzulande zugelassen) und Cladribin (noch in laufenden Studien erprobt) eingesetzt. In Einzelfällen wird eine Plasmapherese mit Gabe von Humanalbumin und Immunglobulinen eingesetzt. Neuere Therapieansätze umfassen – noch in der Erprobung befindliche – spezifische Antikörper sowie Neurotropine und Erythropoetin. Untersucht wird auch der Einsatz der cholesterinsenkenden Statine, die bei guter Verträglichkeit antientzündlichen Eigenschaften aufweisen^{129, 164}. Diese Behandlungsarten werden im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt, da diese nicht Gegenstand der vom DIMDI priorisierten Fragestellung waren.

Der vorliegende Bericht konzentriert sich auf patientenrelevante Endpunkte. Diese werden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) definiert als:

„...krankheits- und behandlungsbedingte Veränderungen bzw. die Beeinflussung insbesondere folgender Zielgrößen [...]:

1. Mortalität, 2. Morbidität (Beschwerden und Komplikationen), 3. gesundheitsbezogene Lebensqualität, 4. interventions- und erkrankungsbezogener Aufwand, 5. Patientenzufriedenheit.

Eine im Sinne der Patienten positive Veränderung dieser Aspekte wird als direkter patientenrelevanter medizinischer Nutzen definiert, eine negative Veränderung als direkter patientenrelevanter medizinischer Schaden.“⁶⁶

Die in diesem Zusammenhang wichtigsten Endpunkte für die Beurteilung des Erfolgs einer verlaufsmodifizierenden Behandlung der MS sind Endpunkte zur Progredienz, d. h. zur dauerhaften Verschlimmerung der Symptome, und zu Exazerbationen d. h. Krankheitsschüben (vorübergehende Verschlimmerung). Ein Schub wird anhand der Kriterien von McDonald et al.¹⁰¹ definiert, d. h. anhand des Auftretens einer neurologischen Störung jedweder Art im Zusammenhang mit MS aufgrund eines subjektiven Berichts oder einer objektiven Beobachtung, die mindestens 24 Stunden anhält. Pseudoschübe und einzelne paroxysmale Episoden werden ausgeschlossen. Allerdings werden Schübe (die einer Korticosteroidbehandlung bedürfen) in Studien zum Teil strenger definiert als in der medizinischen Praxis. Im Zusammenhang mit Schüben werden u. a. Parameter wie die jährliche Schubrate, Zeit zum ersten (und zweiten) Schub oder die Zeit frei von Schüben bestimmt. Weitere Parameter sind der Steroidbedarf (zur Behandlung eines Schubs) oder Krankenhausaufenthalt aufgrund von MS. Zur Beurteilung der Behinderung und Progredienz gibt es eine Reihe von Skalen, von denen die am häufigsten benutzte die Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke⁹⁴ ist (s. Tabelle 2: Expanded Disability Status Scale (EDSS)). Dabei werden neurologische Befunde mit dem Behinderungsgrad des Patienten in Verbindung gesetzt. Folgende Funktionssysteme werden hierbei unterschieden: Pyramidenbahn (Motorik – Kraft und Muskeltonus), Kleinhirn (Koordination), Hirnstamm (Hirnnervenfunktionen), Sensibilität, und Zusatzfunktionen: Blasen-/Mastdarmfunktion, Sehfunktion (Sehstärke), zerebrale Funktion (kognitive Funktionen aber auch Fatigue, jedoch nicht psychische Beeinträchtigungen wie Depressionen o. ä.). Tabelle 2: Expanded Disability Status Scale (EDSS) zeigt diese Skala. „Progredienz“ wird meist als eine Erhöhung des EDSS (um 1,0 Punkt bzw. 0,5 bei bereits bestehendem EDSS von $\geq 5,0$) definiert, die über mehrere Monate anhält (je nach Studie drei bis sechs Monate). Ein anderes Instrument, das häufig verwendet wird, ist der MS Functional Composite (MSFC)¹⁶. Die wichtigsten Bestandteile des Instruments sind: „Timed 25-Foot Walk“ (Gehfähigkeit), „9 Hole Peg Test“ (Stifte in Löcher einstecken, beidhändig, manuelle Fertigkeit), und der „Paced Auditory Serial Addition Test“ (sukzessives Addieren von gehörten Zahlen, kognitive Leistung).

Tabelle 2: Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Bewertung der Funktionssysteme (FS)	
0	kein Befund
1	abnormer Befund ohne Behinderung
2	abnormer Befund mit leichter Funktionsstörung
3	abnormer Befund mit deutlicher Funktionsstörung/leichter Behinderung
4	abnormer Befund mit erheblicher Funktionsstörung/Behinderung
5	hochgradiger Funktionsausfall, dadurch deutlich behindert
6	Komplettausfall der Funktion
EDSS	
0,0	Normalbefund (Grad 0 in allen FS)
1,0	Keine Behinderung, minimale Abnormität (Grad 1) in einem FS
1,5	Keine Behinderung, Störungen in mehr als einem System aber keins mehr als Grad 1
2,0	Minimale Behinderung (1 FS höchstens 2, alle anderen 0 oder 1)
2,5	Minimale Behinderung (2 FS höchstens Grad 2, alle anderen 0 oder 1)
3,0	Leichte Behinderung (1 FS 3, alle anderen 0 oder 1, oder 3-4 FS Grad 2, alle anderen 0 oder 1), voll gehfähig
3,5	Leichte Behinderung (1 FS 3, und 1-2 FS 2 oder 2 FS 3 oder 5 FS 2, alle anderen 0 oder 1), voll gehfähig
4,0	Deutliche Behinderung, Gehstrecke > 500 m für mindestens 12 Stunden/Tag (oder 1 FS 4, alle anderen 0 oder 1), Selbstversorgung uneingeschränkt möglich, aktiv.
4,5	Deutliche Behinderung, Gehstrecke > 300 m, aber noch ganztägig arbeitsfähig, (oder 1-2 FS 4, alle anderen 0 oder 1)
5,0	Gehstrecke ca. 200 m, nicht mehr ganztägig arbeitsfähig (oder 1 FS 5, alle anderen 0 oder 1 bzw. eine Kombination die über Stufe 4,5 hinausgeht)
5,5	Gehstrecke ca. 100 m, nicht arbeitsfähig, im täglichen Leben behindert, FS Kombination wie Grad 5,0
6,0	Gelegentlicher Rollstuhlbedarf (Gehfähigkeit unter 50 m (mit einseitigem Hilfsmittel)) FS Kombination wie bei 5,0 oder schlechter
6,5	Ständiger Rollstuhlbedarf, gehfähig bis 20 m (mit beidseitigen Hilfsmitteln), FS Kombination wie Grad 6,0
7,0	Gehstrecke < 5 m, rollstuhlpflichtig (selbst gelenkt), Transfer selbständig möglich (mehr als 2 FS >4 oder Pyramidenbahn 5)
7,5	Nur noch einzelne Schritte möglich, Rollstuhl (eventuell motorisiert), Hilfe beim Transfer erforderlich (FS wie bei Grad 7,0)
8,0	Am Bett und Rollstuhl gebunden, Pflege weitgehend selbständig (FS wie bei 7,0 oder schlechter)
8,5	Am Bett gebunden, Selbstpflege aber z.T. möglich, FS wie bei 8,0
9,0	Hilflos, am Bett gebunden, Mahlzeiten und Kommunikation aber selbständig möglich (FS: 3 oder mehr >4)
9,5	Gänzlich hilflos (unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren) (FS fast ausschließlich Grad ≥4)
10,0	Tod infolge von MS

EDSS: Expanded Disability Status Scale, FS: Funktionssysteme, m: meter, MS: Multiple Sclerose
Quelle: Kurtzke 1983⁹⁴

Zudem wird die Magnetresonanztomographie (MRI) zur Bewertung von Läsionen im Gehirn verwendet. Hierbei wird unterschieden zwischen T2-gewichteten Bildern (Protonendichte, zeigen Stellen mit hoher Aktivität im ZNS, die relativ charakteristisch für MS sind, an), T1-gewichteten Bildern (zeigen hypointense Läsionen, d. h. „Löcher“, Anzeichen für Verlust von Axonen und Matrixzerstörung), und Gadoliniumanreichernde Läsionen (zeigen Undichtigkeiten in der Bluthirnschranke, Prädiktoren von neuen T2-Läsionen). Gadoliniumanreichernde und T2-Läsionen korrelieren relativ schlecht mit dem Grad an Behinderung oder mit dem Vorliegen von neurologischen Störungen, während T1-Läsionen und auch der Nachweis einer ZNS-Atrophie den neurodegenerativen Krankheitsprozess der MS besser abbilden¹⁶⁵.

6.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte der multiplen Sklerose (MS)

Die mit einer Krankheit verbundene ökonomische Last wird traditionell in direkte Kosten (medizinische Kosten wie z. B. Arzneimittel, Krankenhausaufenthalte und nicht-medizinische Kosten wie z. B. professionelle und informelle Pflege), indirekte Kosten (Produktivitätsverluste durch Invalidität, vorzeitigen Tod etc.) und intangible Kosten (z. B. Verlust an sozialer Teilnahme) differenziert. Die Perspektive, die für die Untersuchung der ökonomischen Last einer Krankheit eingenommen wird, bestimmt welche Kostenarten berücksichtigt und wie die Kosten definiert sowie gemessen werden, z. B. können diese aus Sicht des Gesundheitswesens, der Patienten oder der Gesellschaft gemessen werden. Die Kosten können grundsätzlich durch zwei verschiedene Ansätze ermittelt werden: Top-Down- (basiert auf Routinestatistiken und aggregierten Daten) und Bottom-Up-Ansatz (basiert auf individuellen Daten die z. B. via Fragebogen oder Krankenaktenanalyse erhoben wurden).

Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) ermittelt nach einem Top-Down-Ansatz die direkten medizinischen Kosten von einer begrenzten Anzahl von Krankheiten, wobei für MS keine Angaben vorliegen. Die indirekten Kosten werden anhand der durch Tod vor dem 65. Lebensjahr verlorenen Lebensjahre und der verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre abgeschätzt. Diese sollen eine Orientierung für die durch eine Krankheit verursachten ökonomische Belastung der Gesellschaft geben. Für 2004 wurde ein durch MS bedingter Verlust von 9,5 Lebensjahren/100.000 Einwohner berechnet. Für 2005 wurde dieser auf 8,0 Lebensjahre/100.000 Einwohner beziffert (zum Vergleich für die koronare Herzkrankheit, einer der häufigsten chronische Krankheiten in Deutschland, wurden diese auf 188,0/100.000 Einwohner beziffert¹). Da MS jedoch die Lebenserwartung nur geringfügig verkürzt¹⁶⁰ ist diese Form der Abschätzung der ökonomischen Belastung durch diese Krankheit wenig aussagekräftig. Geeigneter ist die Berechnung der verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre, die jedoch beim GBE für MS nicht vorliegt. Allerdings verursacht MS eine – proportional zur Häufigkeit der Krankheit – hohe Zahl an Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit. In den Jahren 2000 bis 2005 wurden mehr als 15.000 Zugänge in der gesetzlichen Rentenversicherung aufgrund von MS verzeichnet (s. Tabelle 3: Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit. Vergleich zwischen multipler Sklerose und koronarer Herzkrankheit), wobei das durchschnittliche Eintrittsalter bei 42,7 Jahren lag¹. Nach einer Krankheitsdauer von 13 Jahren beziehen ca. 40 % der Patienten Rente wegen Erwerbsminderung und nur ca. 30 % bleiben Vollzeit berufstätig⁵⁰. Zum Vergleich wurden im gleichen Zeitraum ca. 33.000 Menschen aufgrund von koronarer Herzkrankheit wegen verminderter Erwerbsunfähigkeit berentet.

Tabelle 3: Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit. Vergleich zwischen multipler Sklerose und koronarer Herzkrankheit

Jahr	Multiple Sklerose		Koronare Herzkrankheit	
	Zugänge (Anzahl)	Zugangsalter (Jahre)	Zugänge (Anzahl)	Zugangsalter (Jahre)
2000	1869	43,12	5732	55,55
2001	2701	42,23	7042	55,04
2002	2538	42,54	6054	54,89
2003	2813	42,33	5539	54,72
2004	2871	42,64	4835	54,64
2005	2869	43,14	4250	54,57
Total	15661	42,6	33452	54,9

Quelle: Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2006¹

Kobelt und Mitarbeiter haben unlängst die Kosten von MS im Rahmen einer europäischen Vergleichsstudie, einem Bottom-Up-Ansatz folgend, ermittelt⁸². Diese Kostenerhebung wurde 2005 durchgeführt. Dabei wurden aus einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive – d. h. nicht auf die Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung begrenzt – die Kosten der medizinischen Versorgung, der ambulanten Pflege, der Hilfsmittel, der informellen Betreuung und der Produktivitätsverluste berücksichtigt (s. Tabelle 4: Durchschnittliche jährliche Kosten der MS pro Patient und Jahr in Deutschland, die auch die Ergebnisse einer früheren Untersuchung derselben Gruppe⁹¹ enthält). Bei einer geschätzten MS-Prävalenz von ca. 120.000 Menschen in Deutschland, entspricht dies einer wirtschaftlichen Belastung von ca. 4 Mrd. Euro im Jahr⁷⁹, nach der neuesten Erhebung ca. 4,8 Mrd. Euro. Mehr als die Hälfte der Gesamtkosten werden von den Betroffenen selbst und ihren Ange-

hörigen (bzw. anderen informellen Helfern) getragen, wobei die medizinische Versorgung überwiegend von der Krankenversicherung abgedeckt wird, während die informelle Pflege sowie die Produktivitätsverluste überwiegend von den Patienten getragen werden^{82, 91}. Diese Studien zeigen auch, dass die Kosten mit der Zunahme des Behinderungsgrads – gemessen mit der EDSS – steigen. Die Krankheitskosten bei einer schweren Behinderung (EDSS \geq 6,5) sind fast viermal höher als bei einer leichten Behinderung (EDSS \leq 3,0)⁹¹. Ausschlaggebend für die Unterschiede zwischen den verschiedenen EDSS-Niveaus sind die Kosten der informellen Pflege und der Produktivitätsverluste (z. B. im unteren EDSS-Bereich machen die Kosten der informellen Pflege lediglich 600 Euro/Patient/Jahr aus, während bei einer EDSS von acht bis neun diese sich auf ca. 20.000 Euro/Patient/Jahr beziffern lassen⁸²). Unterschiede in der Verteilung von Schwere- bzw. Behinderungsgraden zwischen den beiden Erhebungen erklären die Unterschiede in den durchschnittlichen Kosten von Pflege, Hilfsmitteln und Anpassungen im Wohnumfeld⁸². Im internationalen Vergleich zeigt sich zwar ein heterogenes Bild bezüglich der Höhe der Kosten pro Patient und ihre Aufteilung zwischen den Sektoren (medizinische Kosten, informelle Pflege etc.)^{38, 86} eine Zunahme der Kosten pro Patient mit dem Grad der Behinderung wird jedoch überall beobachtet^{38, 79, 86, 118, 155}. Die Differenzen in den internationalen Studien sind nicht immer durch methodische Unterschiede in den Erhebungen zu begründen, denn sie sind auch zu beobachten wenn die gleiche Methodik zur Kostenerhebung verwendet wird wie im europäischen Vergleich von Kobelt und seinen Mitarbeitern⁸⁶. Vielmehr handelt es sich um Unterschiede zwischen den Gesundheits- bzw. sozialen Sicherungssystemen. Der Anteil von Patienten, die Hilfe bzw. Hilfsmittel benötigen war im europäischen Vergleich praktisch in allen Ländern gleich, da die Behinderung durch die Krankheit bedingt wird⁸⁶. Allerdings variieren die medizinischen Kosten bzw. die Kosten der informellen Pflege sehr stark zwischen den einzelnen Ländern. In der deutschen Erhebung von 1999 z. B. machten die Kosten für Krankenhausaufenthalte ca. 10 % der Gesamtkosten aus, was auf eine – im Vergleich zu anderen Ländern – häufigere Krankenhausaufnahme und höhere durchschnittliche Krankenhausverweildauern zurückzuführen ist⁹¹. Die Verweildauer von Patienten mit MS ist jedoch in den letzten Jahren gesunken und war 2004 – nach den Diagnosedaten der Krankenhäuser – halb so hoch wie die von Kobelt et al. ermittelte¹. In der aktuellen Erhebung machen diese Kosten ca. 8 % der Gesamtkosten aus⁸⁶. Wie oben schon erwähnt sind beide Studien jedoch nicht ohne weiteres vergleichbar. Die Erhebung von 1999 schloß weniger Patienten ein (ist also anfälliger für Ausreißer^{86, 91}), die einen höheren Behinderungsgrad aufwiesen und überwiegend aus universitären Kliniken rekrutiert wurden. Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Kosten in beiden Erhebungen.

Verlaufsmodifizierende Medikamenten stellen inzwischen in Deutschland den größten Teil der medizinischen Kosten dar. 1999 wurden die Kosten der Anwendung dieser Arzneimittel unter der Annahme, dass 13 % der Patienten diese Ressource verbrauchten auf 1.465 Euro/Patient/Jahr geschätzt (ca. 4 % der Gesamtkosten)⁹¹. In der neueren Erhebung verwendeten ca. die Hälfte der Patienten verlaufsmodifizierende Therapien, dabei ergaben sich Kosten in Höhe von 9.227 Euro/Patient/Jahr (23 % der Gesamtkosten)⁸². Das Verordnungsvolumen von Interferonen ist in Deutschland seit 2000 kontinuierlich gestiegen und zeigt 2005 im Vergleich zu 2000 eine Zunahme von ca. 50 % (vgl. Arzneiverordnungsreports 2002 bis 2006¹⁴⁴). In anderen Ländern hat die generalisierte Anwendung von Interferonen eine Steigerung der Kosten der medizinischen Versorgung von MS-Patienten von bis zu 70 % bewirkt¹⁴⁰. Mit der weiteren Verbreitung der Anwendung der Interferone bzw. von Natalizumab sind für die nächsten Jahre weitere Steigerungen der Behandlungskosten der MS zu erwarten.

Tabelle 4: Durchschnittliche jährliche Kosten der MS pro Patient und Jahr in Deutschland

Kostenart	Anteil der Benutzer der Ressource (%)		Jährliche Kosten (Euro/Patient)		Anteil an Gesamtkosten (%)		Aus öffentliche Ressourcen getragen (%)	
	1999* (n=737)	2005 (n=2973)	1999* (n=737)	2005 (n=2973)	1999 (n=737)	2005 (n=2973)	1999 (n=737)	2005 (n=2973)
<i>Stationäre Versorgung</i>	58,6	24,5	3415	3203	10,2	8,0	93,4	97,8
Krankenhausaufenthalte			3135	3082				
Lang-Zeit Pflege			280	121				
<i>Ambulante Versorgung</i>	88,6	91,7	2370	3096	7,1	7,7	54,5	60,1
Tagespflege			452	903				
Hausarzt			227	112				
Neurologe			285	161				
Andere Fachärzte			101	182				
Krankengymnasten			1020	1178				
Andere			284	560				
<i>Tests, Bildgebung</i>	k. A.	58,7	k.A.	368	k. A.	0,9	k. A.	100
<i>Arzneimittel</i>	84,0	89,6	2350**	10498	7,0	26,2	90,4	91,3
Interferone / Glatiramer	13**	50,3	1465	9227				
Andere Verschreibungspflichtige Medikamente			660	980				
OTC			224	291				
<i>Pflegeleistungen</i>	25,2	25,0	4367	527	13,0	1,3	17,0	46,0
Hauspflege			2859					
Haushilfen			649					
Andere			858					
<i>Anpassungen</i>	48,2	27,4	2721	989	8,1	2,5	50,5	39,7
in der Küche			266	k. A.				
im Badezimmer			469	k. A.				
in andere Zimmer			260	k. A.				
Treppenlift			202	228				
im Auto			292	191				
Gehhilfen			74	10				
Rollstuhl			658	190				
Brillen			77	8				
Andere			422	362				
<i>Informelle Pflege</i>	59,7	47,5	4048	4407	12,1	11,0	0	0
<i>Arbeitsunfähigkeit (kurzfristig)</i>	k. A.	11,0	1261	1259	3,7	3,1	0	16,6
<i>Arbeitsunfähigkeit (langfristige)</i>	k.A.	5,6	k. A.	878	k. A.	2,2	k. A.	20,7
<i>Erwerbsminderung bzw. – unfähigkeit</i>	39,8	33,9	12968	14774	38,8	36,9	0	20,4
Gesamt Krankheitskosten			33500	39998	100	100	37,9	42,3

k. A.: keine Angaben, MS: Multiple Sklerose, n: Anzahl

*In der Original in DM (1999), angesetzt Kurs 1 DM = 0,51129 Euro. ** Unter der Annahme, dass ca. 15% der Patienten verlaufsmodifizierende Therapien erhalten. Bei der Erhebung waren es jedoch 43% und insgesamt 4907 Euro Arzneimittelkosten.

Quelle: Kobelt et al. 2001⁹¹, Kobelt et al. 2006⁸²

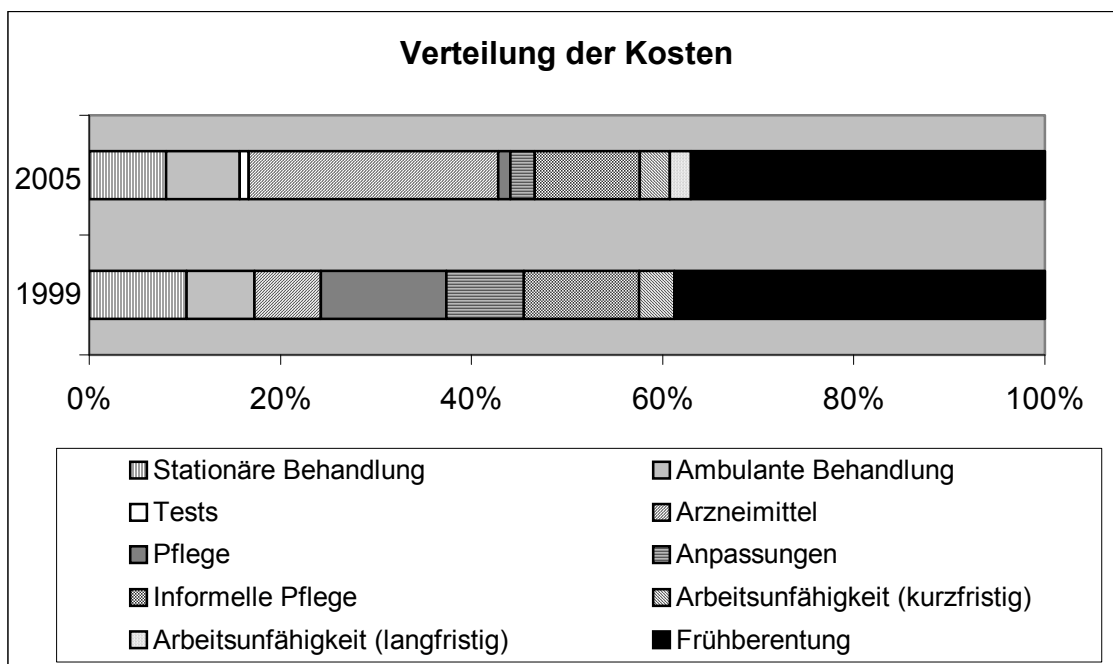


Abbildung 1: Verteilung der Kosten der Multiplen Sklerose im Vergleich von 1999 und 2005 (Quelle: Kobelt 2001⁹¹, Kobelt 2006⁸²)

Die aktuellen Kosten der in Deutschland verfügbaren Präparate sind in Tabelle 5: Jährliche Kosten der Behandlung mit Interferonen bzw. Natalizumab dargestellt. Dabei wurden die Preise der Originalpräparate nach den Angaben der Datenbank „PharmSearch“ und die Dosierungsempfehlungen der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zugrundegelegt^{8, 36}. Die Kosten der verlaufsmodifizierenden Arzneimitteltherapie mit IFNB liegen bei einem Behandlungszeitraum von einem Jahr zwischen 15.000 und 19.000 Euro pro Patient, und bei etwa 27.000 Euro pro Patient für Natalizumab. Weitere Kosten, die bei der Behandlung mit Interferonen und anderen verlaufsmodifizierenden Medikamenten entstehen können (z. B. Labortests, Arztbesuche etc.) sind hierbei nicht berücksichtigt. Die Verwendung von Reimportpräparaten kann die Kosten lediglich um 10 Euro bis 15 Euro pro Packung reduzieren. Dies entspricht einer Ersparnis von 120 bis 180 Euro im Jahr, d. h. in der Größenordnung von 1 %.

Tabelle 5: Jährliche Kosten der Behandlung mit Interferonen bzw. Natalizumab

Handelsname Hersteller	Wirkstoff	Packung	Preis (Euro)	Empfohlene Anwendung	Arzneimittel- kosten/Jahr
Avonex® Biogen Idec	Interferon-beta- 1a (6 MIU = 30 µg)	4 Fl. Trockensubstanz 4 Fertigspritzen	1.344,92	30 µg 1 x/Woche i. m.	16.139,04
Betaferon® Schering	Interferon-beta- 1b (9,6 MIU)	15 Fl. Trocken- substanz	1.364,25	8 MIU jeden 2. Tag s. c.	16.371,00
Tysabri® Biogen Idec	Natalizumab (300 mg)	1 Fl. Infusions- lösungskonzentrat	2.263,98	300 mg 1 x/Monat i. v.*	27.167,76
Rebif 22® Serono	Interferon-beta- 1a (6 MIU = 22 µg)	12 Fertigspritzen	1.287,48	22 µg 3 x/Woche s. c.	15.449,76
Rebif 44® Serono	Interferon-beta- 1a (6 MIU = 44 µg)	12 Fertigspritzen	1.585,86	44 µg 3 x/Woche s. c.	19.030,32

* Empfehlung aus der Herstellerinformation, keine Empfehlung in der Leitlinien der DGN.

DGN = Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Fl. = Flasche. i. m.: = intramuskular. i. v.: = intravenös, MIU = Millions International Units, µg = Mikrogramm, s. c.: = subkutan.

Quelle: eigene Darstellung nach Angaben aus PharmSearch 2006⁸, DGN 2004³⁶

Alle Studien zu den Kosten der MS, bei denen die indirekten Kosten (bzw. Produktivitätsverluste) berücksichtigt wurden, zeigen, dass diese eine große bzw. die Hauptrolle in der ökonomischen Belastung durch diese Krankheit darstellen. Je nach Studienansatz für die Kostenanalyse (Analyse von Primär- bzw. Sekundärdaten) bzw. Grad der Behinderung wird ihr Anteil auf ca. 40 % bis 80 % beziffert^{38, 79, 82, 91, 155}. Die indirekten Kosten sind besonders hoch bei niedrigeren EDSS-Scores¹¹⁸, da die Produktivitätsverluste sich besonders bemerkbar machen, wenn die Patienten noch im Arbeitsleben stehen. In den deutschen Erhebungen stellten die Produktivitätsverluste einen Anteil von 42 % der gesamten Krankheitslast dar, hauptsächlich durch Frühberentung aufgrund von Erwerbs- bzw. Berufsunfähigkeit^{82, 91}. Diese Belastung ist höher als die durch die medizinische Versorgung entstehenden Kosten. Durch die Frühberentung (Erwerbs- bzw. Berufsunfähigkeit) entstehen ca. 40 % der Gesamtkosten, also um die 13.000 Euro jährlich (1999)⁹¹ bzw. 15.000 (2005)⁸². Für eine Familie mit einem MS-Kranken entstehen Einkommensverluste einerseits durch die verminderte Arbeitsfähigkeit bzw. Frühberentung der betroffenen Person sowie andererseits durch den Pflegeaufwand, der zu einem großen Teil durch Angehörige übernommen wird, so dass z. B. eine Vollbeschäftigung ihrerseits eventuell auch nicht mehr nachgegangen werden kann. In einer französischen Studie von 2001 wurde ermittelt, dass bei einer Familie mit einem erwachsenen MS-Kranken Einkommensverluste zwischen 20.000 und 86.000 Euro jährlich entstehen können¹⁵⁵. Einige Studien deuten daraufhin, dass MS bis zu 40 % des Lebenseinkommens für einen Betroffenen kosten kann⁷⁶.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die wirtschaftliche Belastung durch MS hoch ist, sowohl für die Gesellschaft als auch für den einzelnen Betroffenen bzw. die Angehörigen oder Helfer, die einen großen Teil der Krankheitskosten selbst tragen müssen.

6.2.3 Soziale Aspekte der multiplen Sklerose (MS)

Die Krankheit hat Auswirkungen auf alle Bereichen des Lebens von MS-Patienten und ihren Angehörigen, einschließlich der gesellschaftlichen Teilnahme und die Lebensplanung¹⁰⁹. Zwar stehen diese Auswirkungen überwiegend in Zusammenhang mit dem Grad der Behinderung, jedoch spielen dabei auch andere Charakteristika der Krankheit – wie z. B. die Unvorhersagbarkeit des Verlaufs oder die kognitive Beeinträchtigung – eine relevante Rolle.

Die Lebensqualität von Patienten mit MS reduziert sich mit dem Behinderungsgrad, der mit dem EDSS gemessen wird^{38, 91}. Die Instrumente zur Messung der Lebensqualität *per se* erfassen sowohl die Beeinträchtigung aufgrund der Symptomatik als auch die Bereiche des sozialen Lebens³⁸. Die Lebensqualität von Patienten mit MS ist stärker beeinträchtigt als die von Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen, die ebenfalls bei jungen Erwachsenen auftreten¹³². Der Verlust an Autonomie sowie die Abhängigkeit von Dritten stehen in Zusammenhang mit der Beeinträchtigung der Lebensqualität dieser Patienten, wobei die Möglichkeit der gesellschaftlichen Teilnahme als zentraler Faktor der Lebensqualität gesehen wird¹⁵¹. Eine wichtige Form der gesellschaftlichen Teilnahme ist

das berufliche Leben. MS führt häufig zu Arbeitsverlust und Frühberentung^{49, 108}, was neben quantifizierbaren ökonomischen Folgen (s. 6.2.2 „Gesundheitsökonomische Aspekte der multiplen Sklerose (MS)“) auch Auswirkungen auf das Selbstwertgefühl und die Lebensqualität haben kann. Der Verlust der Arbeitsmöglichkeit sowie die Beeinträchtigung der Partizipation in anderen gesellschaftlichen Aktivitäten werden nicht nur durch die physische Behinderung bestimmt, sondern insbesondere auch durch die im Verlauf der Krankheit häufig auftretenden kognitiven Störungen¹²⁷.

Ein anderer wichtiger Aspekt des Lebens, der von der MS-Diagnose berührt wird, ist das Familienleben einschließlich der Familienplanung. Hier sind verschiedene Zusammenhänge in der Literatur beschrieben worden. Die Diagnose MS stellt eine Belastung nicht nur für den direkt Betroffenen dar, sondern auch für ihre/seine Angehörigen. Neben den ökonomischen Verlusten für eine Familie, die auch durch den Verdienstaustausch eines pflegenden Angehörigen hervorgerufen werden (s. 6.2.2 „Gesundheitsökonomische Aspekte der multiplen Sklerose (MS)“), stehen auch andere wichtige Belastungen, deren finanziellen Erfassung sehr schwierig wenn nicht unmöglich ist. Zum Beispiel berichtet eine spanische Studie eine hohe Quote an Trennungen bzw. Scheidungen nach der Diagnose MS¹⁰⁸. Im Spannungsfeld zwischen dem Streben nach Selbstbestimmung einerseits und der Abhängigkeit von Dritten andererseits entstehen häufig Konflikte zwischen Betroffenen und Pflegenden^{12, 108}. Diese können das Familienleben erheblich belasten, sowie die Lebensqualität der informell Pflegenden. Die Diagnose MS kann sich auch auf die Familienplanung junger Frauen erheblich auswirken. Es ist beschrieben worden, dass die Entscheidung für eine Kinderlosigkeit mit der Krankheit zusammenhängen kann, z. B. aufgrund der Angst, dass die Medikamente die Ungeborenen schaden könnten oder dass die Progression der Krankheit es erschwert bzw. unmöglich macht, sich adäquat um die Kinder zu kümmern¹²⁰. Eine Befragung unter Mitgliedern der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft zeigt jedoch, dass MS-Patientinnen mit Kindern zu einer besseren Lebensqualität tendieren¹⁵⁸.

Diese sozialen Folgen der MS auf das Leben der unmittelbar und mittelbar Betroffenen sind insgesamt kaum zu quantifizieren. Sie stellen die so genannten intangiblen Kosten der Krankheit dar und finden deshalb kaum Berücksichtigung in Krankheitskostenerhebungen bzw. gesundheitsökonomischen Evaluationen. Für Patienten mit MS, die bei der Diagnosestellung überwiegend im jungen Erwachsenenalter sind und deren Lebenserwartung nicht bedeutend reduziert ist, können diese intangiblen Kosten jedoch eine erhebliche Belastung darstellen. In der jüngsten Kostenerhebung aus Deutschland wurde versucht die intangiblen Kosten zu beziffern (durch die Monetarisierung der Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen MS-Patienten und der allgemeinen Bevölkerung¹⁵⁰), wobei diese ca. 10.000 Euro/Patient/Jahr betragen würden⁸².

6.3 Forschungsfragen

Medizinische Effektivität

- Wie ist die medizinische Effektivität von Betainterferonen (Monotherapie) in der Behandlung der MS im Vergleich zu Placebo oder anderen Formen/Dosierungen der Betainterferontherapie?
 - Wie ist die Effektivität der einzelnen Betainterferone (IFNB-1b (Betaferon®), IFNB-1a (Avonex® und Rebif®)) im Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (insbesondere Progredienz der Krankheit (z. B. Anteil der Patienten ohne Progredienz im Studienzeitraum, nachhaltige Veränderungen in Disability-Scores wie EDSS), Schübe/Exazerbationen (z. B. Häufigkeit der Exazerbationen, Anteil der Patienten ohne Exazerbationen im Studienzeitraum), gesundheitsbezogene Lebensqualität)?
 - Gibt es Unterschiede in der Effektivität der einzelnen Betainterferone?
 - Wie ist die Wirksamkeit bei den verschiedenen Formen der MS (schubförmig remittierend, sekundär progredient, primär progredient)?
 - Wie ist die Langzeitwirksamkeit?
 - Welche Informationen gibt es bezüglich unterschiedlicher Dosierungsprotokolle?
 - Wie früh im Krankheitsverlauf sollte die Behandlung begonnen werden?
 - Was sind die unerwünschten Wirkungen? (inklusive Entstehung neutralisierender Antikörper)

- Wie ist medizinische Effektivität von Natalizumab in der Behandlung der MS im Vergleich zu Placebo oder Betainterferonen?
 - Wie ist die Wirksamkeit bei den verschiedenen Formen der MS (schubförmig remittierend, sekundär progredient, primär progredient)?
 - Wie ist die Langzeitwirksamkeit?
 - Wie früh im Krankheitsverlauf sollte die Behandlung begonnen werden?
 - Was sind die unerwünschten Wirkungen? (inklusive Entstehung neutralisierender Antikörper)

Gesundheitsökonomische Aspekte

- Wie ist die Kosten-Effektivität für Interferone oder Natalizumab im Vergleich zu anderen verlaufsmodifizierenden Behandlungen bzw. zu keiner Behandlung?
- Welche sind die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse der bereits publizierten Kosten-Effektivitätsmodelle?
- Lassen sich die Ergebnisse der Kosten-Effektivitätsmodelle auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems übertragen?
- Welchen Einfluss auf die Kosten-Effektivitätsmodelle hat die Berücksichtigung der indirekten Kosten?

6.4 Methodik

6.4.1 Medizinische Effektivität

6.4.1.1 Literaturrecherche

Folgende Literaturdatenbanken wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche durchsucht: MEDLINE, MEDLINE ALERT, EMBASE, EMBASE ALERT, DAHTA, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS-EED), Cochrane Central Trials Register (CCTR), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), INAHTA, Ethmed, DIMDI-Superbase. Der Suchzeitraum war 1990 bis 11.08.2006. Suchbegriffe für „Multiple Sklerose“ wurden mit Begriffen für „Interferone“ und „Natalizumab“ sowie verschiedenen Studientypen (RCT, systematische Übersichtsarbeiten) verbunden (MeSH- und Freitextbegriffe für jeden Teil der Suche). Die detaillierte Suchstrategie findet sich im Anhang (Anhang 0 „Suchstrategie“). Zusätzliche Literaturstellen aus Referenzlisten der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten oder Primärstudien wurden auch berücksichtigt. Studien, die in englischer, deutscher, spanischer oder französischer Sprache veröffentlicht wurden, wurden berücksichtigt.

6.4.1.2 Bewertung

Erstselektion

Die Vollpublikationen der identifizierten Literaturstellen wurden bestellt, wenn die Titel und Abstracts vermuten ließen, dass es sich a) um eine systematische Übersichtsarbeit (SR), ein HTA oder ein RCT handelte, bei der die Behandlung von b) Patienten mit MS mit c) Interferonen oder Natalizumab bewertet wurde.

Zweitselektion

Die in den Vollpublikationen dargestellten Studien wurden eingeschlossen, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten:

- **Studiendesign**
 - SR oder HTA-Bericht mit folgenden Mindestqualitätsanforderungen:
 - Quellenangabe der Literatursuche und wenigstens eine rudimentäre Darstellung der Suchbegriffe
 - Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien
 - Individuelle Darstellung der eingeschlossenen Studien
 - RCT mit mindestens einem Jahr Studiendauer

- Veröffentlicht 2000 oder später (d. h. es wurde davon ausgegangen, dass früher publizierte Studien in relevanten Übersichtsarbeiten eingeschlossen sind, und dass eine zu alte Übersichtsarbeit nicht genügend der neueren Studien berücksichtigen kann)
- Vollpublikation (kein Einschluss von Studien, die nur als Abstract vorlagen)
- **Patienten**
 - Patienten mit MS (alle Formen oder Altersgruppen)
- **Interventionen**
 - Betainterferone (IFNB-1a oder IFNB-1b) oder Natalizumab als Basistherapie (d. h. nicht für akute Exazerbationen)
 - Vergleich mit Placebo, einem anderen Betainterferon oder einer anderen Betainterferondosis
- **Outcomes – mindestens ein patientenrelevanter Endpunkte bewertet, wie:**
 - Progredienz
 - Exazerbationen
 - Behinderung (z. B. EDSS-Score)
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (möglichst mit validierten Instrumenten evaluiert (allgemeine oder spezifische MS-Instrumente))
 - Bedarf an Steroiden
 - Krankenhausaufenthalte
 - MRI-Läsionen (aufgeführt aber nicht systematisch bewertet)
 - Unerwünschte Effekte (inklusive Bildung neutralisierender Antikörper)

Datenextraktion - Daten aus den eingeschlossenen Studien wurden in standardisierte Tabellen nach Form der MS und Art der Intervention (IFNB-1a, IFNB-1b, Natalizumab etc.) extrahiert.

Qualitätsbewertung der Studien - Die Qualität der eingeschlossenen SR und HTA wurde nach den folgenden Kriterien bewertet:

- Einschlusskriterien definiert
- Literaturrecherche beschrieben und systematisch (inklusive Suchzeitraum, Datenbanken, elektronische Suchstrategie)
- Studienselektion beschrieben und systematisch
- Datenextraktion beschrieben und systematisch
- Qualitätsbewertung der Studien beschrieben und systematisch
- Datensynthese beschrieben und systematisch
- Systematische Beschreibung der einzelnen Studien und Studienergebnisse

Gesamtbewertung:

A – alle Kriterien erfüllt

B – ein Kriterium oder mehr nur teilweise erfüllt

C – ein Kriterium oder mehr nicht erfüllt.

Die Qualität der eingeschlossenen RCT wurde nach den folgenden Kriterien bewertet:

- Randomisierung (beschrieben, adäquat)
- Allocation Concealment
- Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn
- Einschlusskriterien definiert

- Verblindetes Outcome Assessment
- Verblindete Verabreichung des Medikaments
- Patient verblindet
- Wert und Variabilität für den primären Outcomeparameter berichtet
- Intention-to-treat (ITT)-Analyse
- Studienabbrecher und Drop-outs beschrieben

Gesamtbewertung:

A – alle Kriterien erfüllt

B – ein Kriterium oder mehr nur teilweise erfüllt

C – ein Kriterium oder mehr nicht erfüllt.

Zusammenfassung der Daten - Die Daten wurden in Text und Tabellen zusammengefasst, unterteilt nach MS-Typ (Frühstadium (d. h. erster Schub, „first demyelinating event“)), schubförmig remittierende MS, sekundär progrediente MS, primär progrediente MS) und Intervention (IFNB-1a, IFNB-1b, IFNB-1a vs. IFNB-1b, Natalizumab). Resultate wurden zusätzlich nach Outcomeparametern gruppiert (s. oben). In den Tabellen zur Studienbeschreibung wird unter der Überschrift „Outcome“ berichtet, von welchen Outcomeparametern die Studien angaben, sie gemessen zu haben. Dies stimmt nicht immer mit den tatsächlich berichteten Resultaten überein (berichtet in den Ergebnistabellen).

6.4.2 Gesundheitsökonomische Aspekte

6.4.2.1 Literaturrecherche

Die elektronische Suche nach Literatur zu dem Teilaspekt „Ökonomische Aspekte“ erfolgte gemeinsam mit der Suche für „Medizinische Aspekte“ in einer gemeinsamen Literaturrecherche nach dem standardisierten Vorgehen der DAHTA. In der Standardprozedur für eine DAHTA-Literaturrecherche werden Suchwörter zur Technologie und Zielkondition in einen Recherchestring eingebaut, dessen Bausteine die Identifizierung von Studien in den Themenbereichen klinische Effektivität, gesellschaftliche, ökonomische und ethische Aspekte ermöglichen. Die spezifischen Schlagwörter für die gesundheitsökonomischen Aspekte waren (jeweils in Deutsch und Englisch): „Kosten“, „Nutzen“, „Nutzwert“, „Kosten-Effektivität“, „Kosten-Analyse“, „Kosten-Effizienz“ und „Pharmakoökonomische“ (s. Anhang 0 „Suchstrategie“). Diese Recherche diente zur Identifizierung von relevanter Literatur für die Bearbeitung des wissenschaftlichen Hintergrunds (s. 6.2 „Wissenschaftlicher Hintergrund“) sowie für die Beantwortung der Forschungsfragen (s. 6.3 „Forschungsfragen“).

Die Recherche wurde im August 2006 durchgeführt und deckte den Zeitraum von 1990 bis 2006 ab.

6.4.2.2 Bewertung

Für die Beantwortung der Forschungsfragen zur Kosten-Effektivität werden Studien eingeschlossen in denen Patienten mit MS (unabhängig von Alter oder Geschlecht) mit Interferon oder Natalizumab behandelt wurden. Es werden gesundheitsökonomische Evaluationen wie Kosten-Wirksamkeits-, Kosten-Nutzwert- und Kosten-Nutzenanalysen berücksichtigt. Es werden Übersichtsarbeiten (SR/HTA) eingeschlossen, wenn die folgenden Mindestanforderungen erfüllt werden:

- Quellen für Literatursuche angegeben und wenigstens rudimentäre Darstellung der Suchbegriffe
- Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien
- Individuelle Darstellung der eingeschlossenen Studien

Die Qualität von Übersichtsarbeiten zu gesundheitsökonomischen Evaluationen wird analog zur Qualität von SR und HTA zu medizinischen Aspekten bewertet (s. 0 „Bewertung“).

Die Evidenz wird narrativ zusammengefasst und, wenn angebracht, in Evidenztabellen dargestellt, die die wichtigsten Charakteristika und Ergebnisse der berücksichtigten Studien vergleichend darstellen sollen.

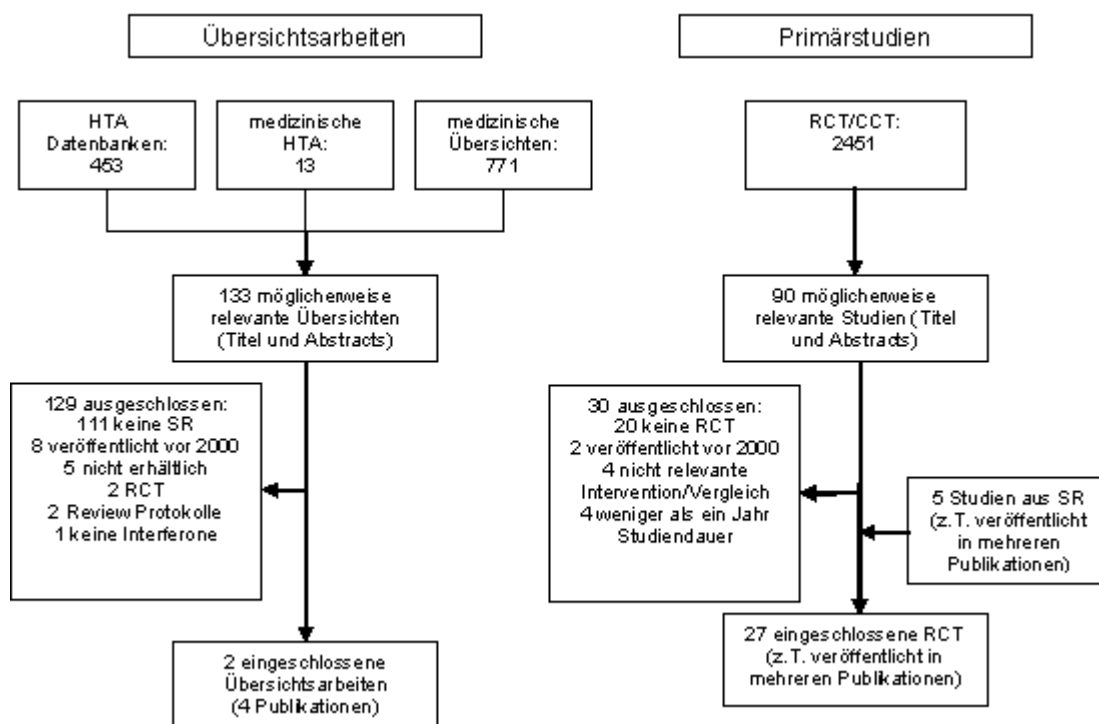
Die Literatur zu ökonomischen Aspekten wird anhand von allgemein akzeptierten Validitätskriterien bewertet, wobei insbesondere auf die Struktur der Evaluation und auf die Qualität der verwendeten Daten (Vergleich mit Alternativen, Form der Kosten- und Ergebnisparametererhebung, Plausibilität bzw. Angemessenheit der verwendeten Annahmen) geachtet wird^{37, 122}. Ein besonderes Augenmerk liegt auf dem Umgang mit indirekten Kosten bei der Diskussion der ökonomischen Modelle.

6.5 Ergebnisse

6.5.1 Ergebnisse der elektronischen Literaturrecherche

6.5.1.1 Medizinische Effektivität

Die Suchergebnisse sind in Abbildung 2 dargestellt. Die Suche nach SR und HTA in elektronischen Datenbanken ergab insgesamt 1.237 Treffer, von denen 133 nach Durchsicht der Titel und Abstracts und Abgleich mit den oben aufgeführten Kriterien als relevant erschienen (Erstselektion). Die Suche nach medizinischen Primärstudien ergab insgesamt 2.451 Treffer, von denen 90 nach Durchsicht der Titel und Abstracts und Abgleich mit den oben aufgeführten Kriterien als relevant erschienen (Erstselektion). Von den Übersichtsarbeiten erwiesen sich nur zwei (jeweils zwei Publikationen)^{31, 32, 43, 128} als den Einschlusskriterien und den Qualitätskriterien entsprechend (Zweitselektion). Diese beiden Übersichtsarbeiten bewerteten insgesamt fünf RCT. Die übrigen Übersichtsarbeiten wurden nach relevanten Hintergrundinformationen und weiteren veröffentlichten RCT durchgesehen, zusammen mit den Suchergebnissen der RCT-Literaturrecherche. Hierbei fanden sich insgesamt 27 RCT, die den Einschlusskriterien entsprachen (wobei die zeitliche Beschränkung (Studien ab 2000) nur für die elektronische Recherche galt und nicht für die endgültige Übersicht). Tabelle 6 und Tabelle 7: Tabelle der eingeschlossenen Studien (RCT) zeigen eine Kurzübersicht der eingeschlossenen Publikationen (SR/HTA und RCT). Im Anhang „Ausgeschlossene Publikationen und Ausschlussgrund“ sind die ausgeschlossenen Studien und Ausschlussgründe für SR/HTA und RCT dokumentiert.



CCT: Klinische kontrollierte Studie, HTA: Health Technology Assessment, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SR: systematische Übersichtsarbeit, z. T.: zum Teil

Abbildung 2: Study Flow für systematische Übersichtsarbeiten und Primärstudien (medizinische Effektivität)

Tabelle 6: Tabelle der eingeschlossenen Studien (Systematische Übersichten und Health Technology Assessment)

Studie	Details	Eingeschlossene Studien
Clegg et al. 2000/2001 ^{31, 32}	Fokus: Übersicht über Effektivität und Kosten von verlaufsmodifizierenden Medikamenten (Immunmodulatoren) bei Multiple Sklerose	4 ³¹ bzw. 5 ³² (für Interferone)
Rice et al. 2001 ¹²⁸ , Filippini et al. 2003 ⁴³	Fokus: Beurteilung der Effektivität von rekombinanten Interferonen bei schubförmig remittierender Multiple Sklerose	7

Tabelle 7: Tabelle der eingeschlossenen Studien (RCT)

Studie	Details	Intervention
Frühstadium		
Interferon beta-1a		
CHAMPS 2000 ^{19,55,68,146}	N: 383 FU: 3 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 30 µg Interferon beta-1a (Avonex®, i.m. einmal wöchentlich) versus • Placebo
ETOMS 2001 ³⁴	N: 309 FU: 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 22 µg Interferon beta-1a (Rebif®, s.c. einmal wöchentlich) versus • Placebo
Interferon beta-1b		
BENEFIT ^{18,61,74,75}	N: 468 FU: 3 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 250 µg Interferon beta-1b (s.c. jeden zweiten Tag) versus • Placebo
Schubförmig remittierende MS		
Interferon beta-1a		
European Dose Comparison 2002 ^{11,29,30,73}	N: 802 FU: 3 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 30 µg versus • 60 µg Interferon beta-1a (Avonex®, i.m. einmal wöchentlich)
EVIDENCE 2002 ^{113,145}	N: 677 FU: 3 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 44 µg Interferon beta-1a (Rebif®, s.c. dreimal wöchentlich) versus • 30 µg Interferon beta-1a (Avonex®, i.m. einmal wöchentlich)
MSCRG 1996 ^{69,70,133-136,147-149}	N: 301 FU: 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 30 µg Interferon beta-1a (Avonex®, i.m. einmal wöchentlich) versus • Placebo
OWIMS 1999 ^{5,52}	N: 293 FU: 1 Jahr	<ul style="list-style-type: none"> • 22 µg versus • 44 µg Interferon beta-1a versus (Rebif®, s.c. einmal wöchentlich) versus • Placebo
PRISMS 1998 ^{6,9,51,59,99,117}	N: 560 FU: 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 22 µg versus • 44 µg Interferon beta-1a versus (Rebif®, s.c. dreimal wöchentlich) versus • Placebo
Interferon beta-1b		
BEYOND (noch nicht beendet) ⁵⁹	N: ~2100 FU: 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 250 µg versus • 500 µg Interferon beta-1b (s.c. jeden zweiten Tag) versus • 20 mg Glatirameracetat (s.c. täglich)
IFNB MS 1993 ^{3,4,119}	N: 372 FU: 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 50 µg versus • 250 µg Interferon beta-1b (Betaferon®/Betaseron®, s.c. jeden zweiten Tag) versus • Placebo
Knobler et al. 1993 ⁷⁸	N: 31 FU: 3 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 25 µg versus • 125 µg versus • 250 µg versus • 500 µg Interferon beta-1b (Betaseron®/Betaferon®, s.c. dreimal pro Woche) • versus Placebo; nach 24 Wochen alle Interferon beta-1b Gruppen 250 µg

Fortsetzung Tabelle 7: Tabelle der eingeschlossenen Studien (RCT)

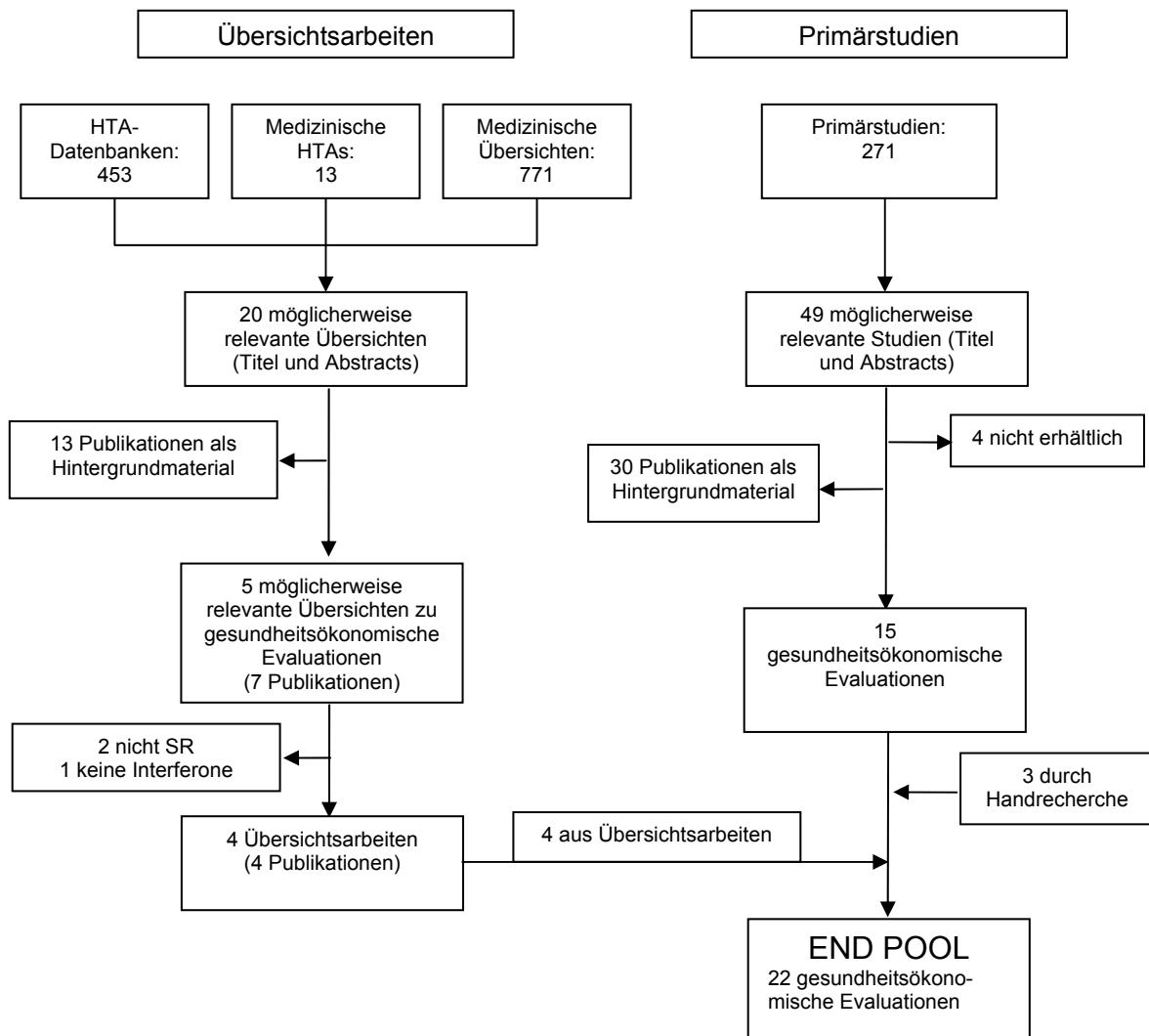
Studie	Details	Intervention
OPTIMS 2005 ^{39,40}	N: 76 FU: 1 Jahr	Run-in: 6 Monate 250 µg Interferon beta-1b (s.c. jeden zweiten Tag); dann Aufteilung in „Responders“ und „Non-Responders“: Responders Weiterführung der bisherigen Therapie; Non-Responders randomisiert in <ul style="list-style-type: none"> • 250 µg versus • 500 µg Interferon beta-1b (s.c. jeden zweiten Tag, 12 Monate)
Saida et al. 2005 ¹⁴¹	N: 205 FU: 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 50 µg versus • 250 µg Interferon beta-1b (s.c. jeden zweiten Tag)
Interferon beta-1a versus Interferon beta-1b		
Barbero et al. 2004 ¹⁷	N: 27 FU: 1 Jahr	<ul style="list-style-type: none"> • Fortführung der bestehenden Therapie, 250 µg Interferon beta-1b (s.c. jeden zweiten Tag) versus • langsame Reduktion der Interferon beta Dosis, bis 30 µg Interferon beta-1a (i.m. einmal pro Woche) (standardisierte Dosisreduktion über 7 Wochen)
Danish National Interferon-beta Project 2006 ^{92,93,153}	N: 301 FU: 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 22 µg Interferon beta-1a (Rebif®, s.c. einmal pro Woche) versus • 250 µg Interferon beta-1b (Betaferon®, s.c. jeden zweiten Tag)
Etemadifar et al. 2006 ⁴²	N: 90 FU: 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 250 µg Interferon beta-1b (Betaferon®, s.c. jeden zweiten Tag) versus • 30 µg Interferon beta-1a (Avonex®, i.m. einmal pro Woche) versus • 44 µg Interferon beta-1a (Rebif®, s.c. dreimal pro Woche)
INCOMIN 2002 ^{16,41}	N: 188 FU: 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 30 µg Interferon beta-1a (i.m. einmal pro Woche) versus • 250 µg Interferon beta-1b (s.c. jeden zweiten Tag)
Natalizumab		
AFFIRM 2006 ¹²⁴	N: 942 FU: 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg Natalizumab (i.v. alle vier Wochen) versus • Placebo
Miller et al. 2003 ¹⁰⁴	N: 213 FU: 1 Jahr	<ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg versus • 6 mg/kg Körpergewicht Natalizumab (i.v. alle vier Wochen) versus • Placebo
SENTINEL 2006 ¹³⁷	N: 1171 FU: 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg Natalizumab (i.v. alle vier Wochen) plus 30 µg Interferon beta-1a (Avonex®, i.m. einmal pro Woche) versus • Placebo plus 30 µg Interferon beta-1a (Avonex®, i.m. einmal pro Woche)
Sekundär progrediente MS		
Interferon beta-1a		
Andersen et al. 2004 ¹⁴	N: 364 FU: 3 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 22 µg Interferon beta-1a (Rebif®, s.c. einmal pro Woche) versus • Placebo
IMPACT 2002 ³³	N: 436 FU: 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 60 µg Interferon beta-1a (s.c. einmal pro Woche) versus • Placebo
SPECTRIMS 2001 ^{3,4,10,78,100,119}	N: 618 FU: 3 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 22 µg versus • 44 µg Interferon beta-1a (Rebif®, s.c. dreimal pro Woche) versus • Placebo
Interferon beta-1b		
EUSPMS 1998 ⁷	N: 718 FU: 2,5 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 250 µg Interferon beta-1b (s.c. jeden zweiten Tag) versus • Placebo
NASPMS 2004 ¹¹⁴	N: 718 FU: 2,8 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 250 µg Interferon beta-1b versus • 160 µg per m² Körperoberfläche Interferon beta-1b (s.c. jeden zweiten Tag) versus • Placebo
Primär progrediente MS		
Interferon beta-1a		
Leary et al. 2003 ^{96,105}	N: 50 FU: 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 30 µg versus • 60 µg Interferon beta-1a (Avonex®, i.m. einmal pro Woche) versus • Placebo
Interferon beta-1b		
Montalban et al. 2004 ¹⁰⁶	N: 73 FU: 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • 250 µg Interferon beta-1b (s.c. jeden zweiten Tag) versus • Placebo

FU: Follow-up, i.m.: intramuskular, i.v.: intravenös, kg: Kilogramm MIU: Millions International Units, m²: Quadratmeter, mg: Miligramm, µg: Microgramm, N: Anzahl, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, s.c.: subkutan

6.5.1.2 Gesundheitsökonomische Aspekte

Die elektronische Literaturrecherche zu ökonomischen Aspekten lieferte insgesamt 809 Treffer, die in vier Recherchemodule verteilt waren (s. Abbildung 3). Nach Durchsicht der Titel und Abstracts wurden 740 Treffer ausgeschlossen. Nach der Erstselektion erschienen insgesamt 69 Artikel potentiell relevant, entweder als Material für den wissenschaftlichen Hintergrund oder die Diskussion (n = 43). Unter Berücksichtigung der o. g. Selektionskriterien wurden aus dem Recherchemodul 15 gesundheitsökonomische Evaluationen als relevant identifiziert. In der Zweitselektion wurden vier Übersichtsarbeiten (fünf Publikationen), die insgesamt 16 Publikationen beinhalteten, berücksichtigt (s. Tabelle 8). Aus diesen wurden wiederum vier weitere gesundheitsökonomische Evaluationen identifiziert. In einer Ergänzungsrecherche wurden drei zusätzliche gesundheitsökonomische Evaluationen identifiziert, die nicht schon in einer der Übersichtsarbeiten eingeschlossen worden waren (s. Tabelle 8). Insgesamt ergibt sich also ein Pool von 22 gesundheitsökonomischen Evaluationen (19 Publikationen).

Die Ergebnissen der gesundheitsökonomischen Evaluationen werden im Kapitel 6.5.4 „Gesundheitsökonomische Aspekte“ zusammengefasst.



HTA = Health Technology Assessment. SR = Systematische Übersichts

Abbildung 3: Study Flow für systematische Übersichtsarbeiten und Primärstudien (ökonomische Aspekte)

Tabelle 8: Eingeschlossene gesundheitsökonomische Evaluationen und Berücksichtigung in Übersichtsarbeiten.

Identifizierte Studien	Intervention	Übersichtsarbeit			
		Clegg 2000 ^{31,32}	Duff 2002 ³⁸	Hoch 2004 ⁶⁴	Phillips 2004 ¹²¹
Brown 1996/2000 ^{25,26}	IFNB-1b in RRMS		ja	ja	ja
Otten 1998 ¹¹²	IFNB-1a in RRMS	ja		ja	
Parkin 1998/2000 ^{115,116}	IFNB-1b in RRMS	ja	ja	ja	
McNamee 1999 ¹⁰²	IFNB-1a in RRMS / IFNB-1b in SPMS			ja	
Nicholson 1999 ¹¹⁰	IFNB-1a in RRMS / IFNB-1b in SPMS	ja		ja	
Forbes 1999 ⁵⁴	IFNB-1b in SPMS	ja		ja	ja
Kendrick 2000 ⁷⁶	IFNB-1b in RRMS		ja	ja	ja
Kobelt 2000 ⁸⁹	IFNB-1b in SPMS		ja	ja	
Phillips 2001 ¹²³	IFNB-1b in RRMS		ja	ja	
Kobelt 2002 ⁹⁰	IFNB-1b bei SPMS		ja	ja	
Nuijten 2002 ¹¹¹	IFNB-1b bei MS		ja	ja	
Chilcott 2003 ²⁸	IFNB-1a/ -1b/ Glatiramer in RRMS und SPMS		ja*	ja	ja
Kobelt 2003 ⁸⁸	IFNB-1b bei MS			ja	
Lepen 2003 ⁹⁷	IFNB-1b bei RRMS			ja	
Rubio 2003 ¹³¹	IFNB-1b / Glatiramer in RRMS			ja	
Touchette 2003 ¹⁵⁶	IFNB-1b / Mitoxantrone bei SPMS			ja	
Prosser 2004 ¹²⁶	IFNB-1a/ -1b / Glatiramer in RRMS und IFNB 1-b in SPMS				
Iskedjian 2005 ⁶⁷	IFNB-1a bei vereinzelt Episode				
Bell 2007 ²¹	IFNB-1a/ -1b / Glatiramer in RRMS und SPMS				

*Zitiert das ursprüngliche Report als Tappenden et al. 2001¹⁵⁴.

HTA: Health Technology Assessment. IFNB-1a: Interferon Beta-1a, IFNB-1b: Interferon Beta 1-b, MS: Multiple Sklerose, RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose, SPMS: sekundär progressive Multiple Sklerose. ursprünglichen Bericht als Tappenden et al.¹⁴⁹.

HTA = Health Technology Assessment. IFNB-1a = Interferon beta-1a. IFNB-1b = Interferon beta 1-b. MS = Multiple Sklerose. RRMS = Schubförmig remittierende multiple Sklerose. SPMS = Sekundär progressive multiple Sklerose.

6.5.2 Medizinische Übersichtsarbeiten

Nur ein SR und ein HTA-Bericht erfüllten die Einschlusskriterien. Diese deckten nur einen Teil der Fragestellung dieses Berichts ab und wurden deshalb mit einer kompletten Darstellung relevanter Primärstudien ergänzt (s. nächster Abschnitt). Beschreibung, Bewertung und Ergebnisse der Studien werden detailliert in Tabelle 9: Beschreibung und Ergebnisse der SR und HTA dargestellt.

Tabelle 9: Beschreibung und Ergebnisse systematische Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments

Studie	Einschlußkriterien	Methodik und Qualität	Literaturrecherche	Eingeschlossene Studien	Ergebnis
<p>Clegg et al. (2000/2001) <small>31,32</small></p> <p>(HTA Bericht)</p>	<p>Fokus: Übersicht über Effektivität und Kosten von verlaufsmodifizierenden Medikamenten (Immunmodulatoren) bei MS</p> <p>Design: randomisierte kontrollierte Studien und systematische Übersichtsarbeiten</p> <p>Teilnehmer: Patienten mit MS Diagnose, die die Kriterien für eine verlaufsmodifizierende Therapie erfüllen</p> <p>Interventionen: Medikamente, die den Verlauf der MS modifizieren, insbesondere Interferon-beta, Glatirameracetat, Azathioprin, intravenöses Ig, Methotraxat, Clabribin, Mitoxantron, Zyklophosphamid u.a.; Vergleichsinterventionen nicht erwähnt; die gegenwärtige Zusammenfassung beschränkt sich auf Daten zu Interferonen</p> <p>Outcomes: Primär: Exazerbationen, Progredienz, unerwünschte Effekte; Sekundär: MRI etc.</p>	<p>Qualität insgesamt: A</p> <p>Einschlußkriterien definiert: ja</p> <p>Studienselektion: durch einen Author, überprüft von zweitem Author</p> <p>Qualitätsbewertung: durch einen Author, überprüft von zweitem Author</p> <p>Datenextraktion: durch einen Author, überprüft von zweitem Author</p> <p>Datensynthese: in Text und Tabellen</p> <p>Studienbeschreibung: in Text und Tabellen</p>	<p>Quellen: Cochrane Systematic Reviews Database, Cochrane Controlled Trials Register, NHS CRD (University of York) Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness und NHS Economic Evaluation Database, Medline, Pubmed, Embase, UK National Research Register, Studienbibliographien, Kontakt mit Forschern und Herstellern</p> <p>Daten: 1980-1999</p> <p>Elektronische Suchstrategie aufgeführt: ja</p> <p>Einschränkungen: nur englischsprachige Studien</p>	<p>Anzahl eingeschlossener Studien: 4³² bzw. 5³¹ (für Interferone)</p> <p>Eingeschlossene Studien: EUSPMS 1998; IFNB MS Group 1993; MSCRG 1996; OWIMS 1999; PRISMS 1998</p>	<p>Schubförmig remittierende MS</p> <ul style="list-style-type: none"> Zusammenfassung von zwei Placebo-kontrollierten randomisierten kontrollierten Studien zu Interferon beta-1a (insgesamt 861 Patienten) und eine Studie zu Interferon beta-1b Effekte von Interferon beta-1a auf verschiedene Outcomes bezüglich Exazerbationen waren statistisch signifikant, Risiko von Exazerbationen ungefähr ein Drittel verringert Begrenzte Evidenz für Interferon beta-1b wegen methodischer Mängel der Studie <p>Sekundär progrediente MS</p> <ul style="list-style-type: none"> Zusammenfassung einer Placebo-kontrollierten randomisierten kontrollierten Studien zu Interferon beta-1b (718 Patienten) Statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich Veränderung des EDSS, Zeit zum Rollstuhl und andere Outcomes bezüglich Progredienz; auch statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich Exazerbationen <p>Allgemein</p> <ul style="list-style-type: none"> Interferon beta-1a und Interferon beta-1b verursachen oft grippeartige Symptome und Reaktionen an der Injektionsstelle; andere meist vorübergehende unerwünschte Effekte treten auch auf. Interferon beta-1a und Interferon beta-1b Therapie ist mit hohen Kosten verbunden

Fortsetzung Tabelle 9: Beschreibung und Ergebnisse systematische Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments

Studie	Einschlußkriterien	Methodik und Qualität	Literaturrecherche	Eingeschlossene Studien	Ergebnis
Rice et al. (2001) ¹²⁸ / Filippini et al. (2003) ⁴³ (Cochrane Review)	Fokus: Beurteilung der Effektivität von rekombinanten Interferonen bei schubförmig remittierender MS Design: doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studien Teilnehmer: Patienten mit schubförmig remittierender MS Interventionen: alpha- oder beta-rekombinante Interferone im Vergleich zu Placebo Outcomes: primär: 1. Anzahl der Patienten mit Exazerbationen, 2. Progredienz, 3. Veränderung des disability scores (EDSS), 4. Anzahl der Patienten die bei Studienende nicht ohne Hilfe laufen konnten; sekundär: 1. Zeit zur ersten Exazerbation, 2. Zeit zur Progredienz der Behinderung, 3. Steroidbehandlung während Intervention und Follow-up, 4. Krankenhauseinweisungen, 5. Unerwünschte Effekte, 6. MRI Ergebnisse	Qualität insgesamt: A Einschlußkriterien definiert: ja Studienselektion: vier unabhängige Bewerter Qualitätsbewertung: Cochrane Kriterien; Randomisierung, Vergleichbarkeit zu Studienbeginn, Verblindung, lossen to follow-up und intention-to-treat Analyse Datenextraktion: Datenextraktionstabelle; Daten unabhängig von Autoren extrahiert Datensynthese: Meta-Analyse; Methodik beschrieben Studienbeschreibung: in Text und Tabellen	Quellen: Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials Register, Conference Proceedings, Studienbibliographien, Kontakt mit Forschern und Herstellern Daten: 1966 bis 2000; letzte Suche Jan 2006 (keine neuen Studien gefunden) Elektronische Suchstrategie aufgeführt: ja (Verweis) Einschränkungen: nein	Anzahl eingeschlossener Studien: 7 Eingeschlossene Studien: Durelli 1994 (Interferon alpha-2a); IFNB MS Group 1993; Knobler 1993; Myhr 1999 (Interferon alpha-2a); MSCRG 1996; OWIMS 1999; PRISMS 1998	Signifikante Reduktion von Exazerbationen (relatives Risiko (RR) 0,80, 95 % CI 0,73 bis 0,88, p<0,001) und der Progredienz (RR 0,69, 95 % CI 0,55 bis 0,87, p=0,002) innerhalb von zwei Jahren nach Randomisierung; moderater Effekt, nicht länger signifikant, wenn man unterstellt, daß Drop-outs alle Progredienz zeigten (worst case scenario); behandelte Patienten hatten mehr unerwünschte Wirkungen, in ca. 20 % der Patienten traten neutralisierende Antikörper auf; keine Informationen zu Lebensqualität in den Studien

EDSS: Expanded Disability Status Scale, Ig: Immunglobuline, MRI: Magnetic Resonance Imaging, MS: Multiple Sklerose, u. a.: unter anderem

6.5.2.1 Einschlusskriterien

Der HTA-Bericht von Clegg et al.^{31, 32} untersucht die Frage der Effektivität immunmodulatorischer Medikation bei MS allgemein, während sich der Cochrane Review von Rice et al.¹²⁸ und Filippini et al.⁴³ auf eine Bewertung von rekombinanten Interferonen bei schubförmig remittierender MS beschränkte. Der HTA-Bericht konzentrierte sich auf RCT und SR bei Patienten mit MS, die die Kriterien für eine verlaufsmodifizierende Therapie erfüllten. Der Cochrane Review berücksichtigte nur doppelt verblindete RCT zur Interferonbehandlung im Vergleich zu Placebo bei schubförmig remittierender MS. Im gegenwärtigen Bericht werden nur Daten zur Betainterferonbehandlung aus diesen zwei Arbeiten berücksichtigt.

6.5.2.2 Methodik und Qualität

Die Qualität beider Übersichtsarbeiten wurde als „A“ eingestuft. Sie definierten Einschlusskriterien, bei beiden wurde die Studienselektion und Datenextraktion von mindestens zwei unabhängigen Autoren durchgeführt. Beide Arbeiten führten eine systematische Bewertung der Qualität der eingeschlossenen Studien durch und machten beide detaillierte Angaben zu Charakteristika sowie Ergebnissen der Primärstudien. Beide Studien führten eine umfangreiche Literatursuche durch (s. Tabelle 9: Beschreibung und Ergebnisse der SR und HTA) und machten Angaben zur elektronischen Suchstrategie. Allerdings beschränkte sich der HTA-Bericht auf englischsprachige Studien. Die Literatursuche des HTA-Berichts enthielt nur Daten bis 1999, während ein Kontakt mit der zuständigen Cochrane Reviewgruppe ergab, dass die Suche 2006 auf den neusten Stand gebracht worden war und keine neuen einzuschliessenden Studien gefunden worden waren. Im Cochrane Review wurde eine Metaanalyse durchgeführt, während in dem HTA-Bericht die Studienergebnisse narrativ in Text und Tabellen zusammengefasst wurden.

6.5.2.3 Eingeschlossene Studien

Der HTA-Bericht schloss fünf RCT ein, davon eine Studie zur Betainterferontherapie bei sekundär progredienter MS (EUSPMS⁷) und die restlichen vier zur Interferontherapie bei schubförmig remittierender MS (IFNB MS Group^{3, 4, 119}, MSCRG^{69, 70, 133-136, 147-149}, OWIMS^{5, 52}, PRISMS^{6, 9, 51, 59, 99, 117}). Der Cochrane Review schloss sieben Studien ein, davon fünf zur Betainterferontherapie bei schubförmig remittierender MS (Knobler et al.⁷⁸ und die vier RCT, die auch der HTA-Bericht eingeschlossen hatte) sowie zwei zur Alphainterferontherapie bei schubförmig remittierender MS (hier nicht berücksichtigt). Weitere Details zu den Studien werden bei der Beschreibung der Primärstudien weiter unten genannt.

6.5.2.4 Ergebnisse

Der HTA-Bericht fasste zwei randomisierte placebokontrollierte Studien zu IFNB-1a (insgesamt 61 Patienten) und eine Studie zu IFNB-1b bei schubförmig remittierender MS zusammen. Die Effekte von IFNB-1a bezüglich Schüben waren statistisch signifikant, das Risiko von Schüben war um ungefähr ein Drittel verringert. Begrenzte Evidenz bestand für IFNB-1b wegen methodischer Mängel der Studie. Bei der sekundär progredienten MS wurde ein placebokontrolliertes RCT zu IFNB-1b (718 Patienten) zusammengefasst. Es wies statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich Veränderung des EDSS, Zeit bis zur Notwendigkeit eines Rollstuhls und andere Outcomes bezüglich Progredienz auf sowie statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich Exazerbationen. Bei beiden Formen der MS verursachten IFNB-1a und IFNB-1b häufig grippeartige Symptome und Reaktionen an der Injektionsstelle; andere meist vorübergehende unerwünschte Nebenwirkungen traten ebenfalls auf. IFNB-1a- und IFNB-1b-Therapie waren mit hohen absoluten Kosten verbunden.

Der Cochrane Review zeigte bei Betainterferontherapie eine signifikante Reduktion von Exazerbationen (relatives Risiko (RR) 0,80, 95 % CI 0,73-0,88, $p < 0,001$) und der Progredienz (RR 0,69, 95 % CI 0,55-0,87, $p = 0,002$) innerhalb von zwei Jahren nach Randomisierung. Der Effekt wurde als moderat bezeichnet und war nicht länger signifikant bei einem Worst-Case-Szenario, in dem alle Drop-outs Progredienz zeigten; behandelte Patienten hatten mehr unerwünschte Wirkungen, und bei ca. 20 % der Patienten traten neutralisierende Antikörper auf. Es lagen keine Informationen zu Lebensqualität in den Studien vor.

6.5.3 Medizinische Primärstudien

6.5.3.1 Multiple Sklerose (MS) -Frühstadium (erster Schub, Clinical Isolated Syndrome)

6.5.3.1.1 Interferon beta-1a (IFNB-1a)

Tabelle 10: Beschreibung RCT – MS-Frühstadium I (IFNB-1a) zeigt die Charakteristika der beiden Primärstudien (CHAMPS^{19, 55, 68, 146}, ETOMS³⁴), die sich mit dem Effekt von IFNB-1a im Frühstadium (erster Schub, Clinical Isolated Syndrome) einer MS befassten.

Tabelle 10: Beschreibung RCT – MS Frühstadium Interferon beta-1a

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>CHAMPS (2000); USA und Kanada^{19,55,68,146}</p> <p>Sponsoring: Biogen</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>multizentrisch; Anzahl von Zentren: 50</p> <p>Studiendauer: 3 Jahre</p> <p>Follow-up: 3 Jahre</p>	<p>Gesamtzahl: 383</p> <p>N IFNB-1a: 193</p> <p>N Placebo (P): 190</p> <p>Einschlußkriterien: 18-50 Jahre; erstes isoliertes, gut definiertes neurologisches Ereignis konsistent mit Demyelinisierung (Dauer nicht länger als 48 Stunden), Involvierung des optischen Nervs, des Rückenmarks, des Stammhirns oder des Zerebellums; zwei oder mehr MRI Läsionen charakteristisch für MS</p> <p>Ausschlußkriterien: nicht berichtet</p> <p>Alter: IFNB-1a: 33 Jahre SD 8; P: 33 Jahre SD 7</p> <p>Geschlecht: IFNB-1a: 73 % weiblich; P: 78 % weiblich</p> <p>Krankheitsdauer: -</p> <p>Behinderungsgrad: IFNB-1a: Optikus Neuritis 49 %, Myelitis 21 %, Hirnstamm oder Zerebellum 30 %; P: Optikus Neuritis 51 %, Myelitis 22 %, Hirnstamm oder Zerebellum 27 %</p>	<p>Alle Patienten erhielten 3 Tage lang 1 g intravenöses Methylprednison, dann 11 Tage 1 g per kg Körpergewicht pro Tag orales Prednison, dann 4 Tage Dosisreduktion</p> <p>Intervention 1 (IFNB-1a): 30 µg Interferon beta-1a (Avonex®)</p> <p>Placebo (P): keine Details</p> <p>Verabreichung: intramuskulär, einmal pro Woche, selbst verabreicht</p> <p>Ko-interventionen: nicht beschrieben</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> Konversion zu definitiver MS (= Auftritt eines neuen visuellen oder neurologischen Ereignisses oder progrediente neurologische Verschlechterung) <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> MRI Läsionen Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: beschrieben, adäquat</p> <p>Allocation concealment: nicht berichtet</p> <p>Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja</p> <p>Einschlußkriterien definiert: ja</p> <p>Verblindetes Outcome Assessment: ja</p> <p>Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja</p> <p>Patient verblindet: ja</p> <p>Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja</p> <p>Intention to treat Analyse: ja</p> <p>Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; Withdrawals und Drop-outs IFNB-1a 16 %, Placebo 14 %</p>

Fortsetzung Tabelle 10: Beschreibung RCT – MS Frühstadium Interferon beta-1a

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>ETOMS (2001); Europa³⁴</p> <p>Sponsoring: Serono International SA</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>multizentrisch; Anzahl von Zentren: 57 Zentren in 14 europäischen Ländern</p> <p>Studiendauer: 2 Jahre</p> <p>Follow-up: 2 Jahre</p>	<p>Gesamtzahl: 309</p> <p>N IFNB-1a: 154</p> <p>N Placebo: 155</p> <p>Einschlusskriterien: Syndrome, die auf unifokale oder multifokale Beteiligung des zentralen Nervensystems hindeuteten, 18-40 Jahre, erste neurologische Episode, die auf MS hindeutete in den vorangegangenen 3 Monaten, eine oder mehr Anormalitäten bei neurologischer Untersuchung, positiver MRI Scan (definiert)</p> <p>Ausschlusskriterien: vorangegangene Behandlung mit Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren; Teilnahme an experimenteller Behandlung in dem Jahr vor Studienbeginn; andere schwere Erkrankung oder psychiatrische Störung; Schwangerschaft; nicht gewillt, verlässliche Verhütungsmethode zu benutzen</p> <p>Alter: IFNB-1a: 28,9 Jahre SD 6,0; P: 28,0 Jahre SD 6,1</p> <p>Geschlecht: IFNB-1a: 61 % weiblich; P: 66 % weiblich</p> <p>Krankheitsdauer: -</p> <p>Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1a: 1,17 SD 1,2; P: 1,17 SD 1,2</p>	<p>Intervention 1 (IFNB-1a): 22 µg Interferon beta-1a (Rebif®)</p> <p>Placebo (P): nicht definiert</p> <p>Verabreichung: subkutane Injektion einmal wöchentlich</p> <p>Ko-interventionen: Bei moderaten oder schweren Exazerbationen: 1,0 g intravenöses Methylprednisolon an 3 aufeinanderfolgenden Tagen</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konversion zu definitiver MS (= Auftritt einer zweiten Exazerbation) <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung im EDSS und SNRS Score • Zeit zur zweiten Exazerbation • MRI Läsionen • Unerwünschte Effekte (neutralisierende Antikörper nicht berichtet) 	<p>Randomisierung: computer-generierte Randomisierungsliste, nach Zentrum stratifiziert</p> <p>Allocation concealment: unklar</p> <p>Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja</p> <p>Einschlusskriterien definiert: ja</p> <p>Verblindetes Outcome Assessment: nicht berichtet</p> <p>Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja</p> <p>Patient verblindet: ja</p> <p>Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja</p> <p>Intention to treat Analyse: unklar (Patienten eingeschlossen, die wenigstens eine Injektion bekommen hatten; Patienten die vorzeitig aufhörten, wurden als exazerbationsfrei gezählt)</p> <p>Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; 10% beendeten die Studie nicht: 13 (8%) IFNB-1a, 18 (12%) P</p>

EDSS: Expanded Disability Status Scale, IFNB-1a: Interferon Beta-1a, kg: Kilogramm, MRI: Magnetic Resonance Imaging, MS: Multiple Sklerose, µg: microgramm, N: Anzahl, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, SNRS, Scripps Neurological Rating Scale

Studiendesign

Beide Studien waren vom Hersteller gesponserte multizentrische RCT. Die CHAMPS-Studie wurde an 50 Zentren in den USA und Kanada durchgeführt. Ergebnisse wurden über die dreijährige Studiendauer berichtet. Die ETOMS-Studie wurde an 57 Zentren in 14 europäischen Ländern durchgeführt. Resultate wurden über die dreijährige Studiendauer berichtet.

Teilnehmer

Beide Studien schlossen Patienten zwischen 18 und 40 (CHAMPS) bzw. 50 (ETOMS) Jahren ein, die ein erstes isoliertes neurologisches Ereignis hatten, das auf MS hindeutete, sowie charakteristische MRI-Läsionen im ZNS aufwiesen. Die Teilnehmerzahl lag zwischen 309 und 383 Personen, mit 154 bis 193 Teilnehmenden pro Studiengruppe. Das Durchschnittsalter lag zwischen 28 und 33 Jahren. Zwischen 61 % und 78 % der Studienteilnehmer waren weiblich. In der CHAMPS-Studie hatten zwischen 49 % und 51 % der Patienten eine optische Neuritis, zwischen 21 % und 22 % eine spinale Symptomatik sowie zwischen 27 % und 30 % zeigten Hirnstamm- oder Kleinhirnbeteiligung. In der ETOMS-Studie hatten die Patienten einen durchschnittlichen EDSS-Score von 1,17.

Interventionen

Beide Studien verglichen eine Dosis IFNB-1a mit Placebo. In der CHAMPS-Studie wurden 30 µg Avonex® einmal wöchentlich intramuskulär verabreicht, in der ETOMS-Studie waren es 22 µg Rebif® einmal wöchentlich subkutan.

Outcomes

Bei beiden Studien war der primäre Outcomeparameter die Konversion zu einer definitiven MS (definiert als weiteres Auftreten neurologischer Symptome). Beide Studien berichteten auch über die Wirksamkeit auf MRI-Läsionen und unerwünschte Effekte. Die ETOMS-Studie berichtete zusätzlich über EDSS- und SNRS- („Scripps Neurological Rating Scale“) Scores sowie die Zeit bis zum zweiten Schub.

Qualität

Beide Studien waren als doppelt verblindet beschrieben und beide stellten den Randomisierungsprozess dar. Damit ist ein verblindetes Outcome Assessment und Allocation Concealment anzunehmen (auch wenn nicht explizit erwähnt). Einschlusskriterien wurden von beiden Studien berichtet, Ausschlusskriterien nur von der ETOMS-Studie. Soweit genannt, waren bei beiden Studien die Charakteristika der Teilnehmer in den verschiedenen Studiengruppen zu Studienbeginn vergleichbar. Beide Studien wurden nach einem Intention To Treat (ITT)-Verfahren ausgewertet und beschrieben Studienabbrecher und Drop-outs, wobei zwischen 8 % und 16 % der Patienten die Studien nicht beendeten (kein offensichtlicher Zusammenhang mit der Studiengruppe erkennbar).

Ergebnisse

Die Ergebnisse der beiden Studien sind in Tabelle 11: Ergebnisse RCT – MS-Frühstadium I (IFNB-1a) zusammengefasst.

Tabelle 11: Ergebnisse RCT – MS Frühstadium Interferon beta-1a

Progredienz				
Studie	Details	Studienende		
CHAMPS 2000 ^{19,55,68,146}	Wahrscheinlichkeit der Progredienz	3 Jahre IFNB-1a: 35 % P: 50 % Rate Ratio 0,56, 95 % CI 0,38 bis 0,81, p=0,002 Ähnliches Resultat für Subgruppen nach Art des ersten neurologischen Ereignisses und Anzahl von T2 Läsionen		
ETOMS 2001 ³⁴	Patienten mit Konversion zu klinisch definitiver MS (Anzahl) (Auftritt zweiter Exazerbation)	IFNB-1a: 52 (34%) P: 69 (45%) p=0,047		
	Tage bis Konversion zu klinisch definitiver MS (30. Zentil)	IFNB-1a: 569 (95 % CI, 317 bis unendlich) P: 252 (173 bis 413) p=0,034		
Exazerbationen				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
ETOMS 2001 ³⁴	Jährliche Exazerbationsrate		IFNB-1a: 0,33 P: 0,43 p=0,045	
Disability Scores u.ä.				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
ETOMS 2001 ³⁴	EDSS (Median)	IFNB-1a: 1,17 SD 1,2 P: 1,17 SD 1,2		IFNB-1a: 0 (-1 bis 0) P: 0 (-1 bis 0) p=NS
	SNRS (Median)			IFNB-1a: 0 (-1 bis 2) P: 0 (-1 bis 2) p=NS
Lebensqualität	nicht berichtet			
Bedarf an Steroiden	nicht berichtet			
Krankenhausaufenthalte u.ä.	nicht berichtet			
Magnetic Resonance Imaging				

Fortsetzung Tabelle 11: Ergebnisse RCT – MS Frühstadium Interferon beta-1a

Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
CHAMPS 2000 ^{19,55,68,146}	Anzahl T2-Läsionen	IFNB-1a: 2: 17 %, 3-4: 33 %, 5-7: 21 %, ≥8: 28 % P: 2: 17 %, 3-4: 32 %, 5-7: 21 %, ≥8: 29 %		
	Neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen		18 Monate IFNB-1a (n=132): 2,1 SD 3,2 P (n=119): 5,0 SD 7,7 p<0,001	
	Volumen T2-Läsionen (mm ³ , Median, 25. und 75. Perzentil)	IFNB-1a: 2279 (1247, 4719) P: 1850 (860, 4064)		IFNB-1a: +28 (-576, 397) P: +313 (5, 1140) p<0,001
	Anzahl Gadolinium-anreichernde T1 Läsionen	IFNB-1a: 0: 66 %, 1: 20 %, >1: 14 % P: 0: 74 %, 1: 12 %, >1: 14 %	IFNB-1a (n=134): 0,4 SD 1,5 P (n=114): 1,4 SD 3,6 p<0,001	
ETOMS 2001 ³⁴	T2-aktive Läsionen		IFNB-1a: 2,0 (0,5 bis 4,5) P: 3,0 (1,5 bis 6,25) p<0,001	
	enhancing Läsionen		IFNB-1a: 0,5 (0 bis 1) P: 0 (0 bis 1) p=NS	
	T2-Läsionen Volumen (mm ³)			IFNB-1a: -487 (-1789 bis 802) P: -299 (-932 bis 2020) p=0,002
Unerwünschte Wirkungen				
Studie	Details	Studienende		
CHAMPS 2000 ^{19,55,68,146}	grippeartige Symptome	IFNB-1a: 54 % P: 26 % p<0,001		
	Studienabbruch wegen unerwünschter Wirkungen	IFNB-1a: n=1 P: n=7		
	Depression	IFNB-1a: 20 % P: 13 % p=0,05		
ETOMS 2001 ³⁴	Entzündungen an der Injektionsstelle	IFNB-1a: 60 % P: 12 %		
	Fieber	IFNB-1a: 28 % P: 12 %		
	Myalgie	IFNB-1a: 17 % P: 9 %		
	Schüttelfrost	IFNB-1a: 11 % P: 5 %		
Neutralisierende Antikörper				
Studie	Details	Studienende		
CHAMPS 2000 ^{19,55,68,146}	positiv für neutralisierende Antikörper	30 Monate IFNB-1a: 2 %		

CI: Confidence Interval, EDSS: Expanded Disability Status Scale IFNB-1a: Interferon Beta-1a, MS: Multiple Sklerose, N: Anzahl, NS: nicht Signifikant, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, SNRS: Scripps Neurological Rating Scale, u. ä.: und ähnliches

Progredienz - Sowohl die CHAMPS- als auch die ETOMS-Studie berichteten über Progredienz zu einer definitiven MS und fanden eine signifikant verringerte Progredienz mit IFNB-1a ($p < 0,05$). Die Progredienzzraten waren in beiden Studien ähnlich. Zwischen 34 % und 35 % der Patienten entwickelten eine definitive MS in den IFNB-1a- sowie zwischen 45 % und 50 % in den Placebogruppen. In der ETOMS-Studie lag die Dauer bis zur Konversion zu einer klinisch definitiven MS bei der IFNB-1a-Gruppe bei 569 Tagen und bei der Placebogruppe bei 252 Tagen ($p < 0,05$).

Exazerbationen - Die jährliche Schubrate wurde nur in der ETOMS-Studie berichtet. Sie war mit 0,33 Schüben/Jahr in der IFNB-1a- signifikant niedriger ($p < 0,05$) als in der Placebogruppe (0,43 Schübe/Jahr).

Disability Scores u. ä. - Nur ETOMS berichtete über Veränderungen im EDSS- oder SNRS-Score. Über die Dauer der Studie wurden keine signifikanten Veränderungen in den Scores oder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet.

Lebensqualität - Keine der Studien berichtete über Lebensqualität.

Bedarf an Steroiden - Keine der Studien berichtete über Bedarf an Steroiden.

Krankenhausaufenthalte u. ä. - Keine der Studien berichtete über Krankenhausaufenthalte.

MRI - Beide Studien berichteten über MRI-Läsionen. Die CHAMPS-Studie fand signifikant bessere Ergebnisse für alle gemessenen Werte in der IFNB-1a-Gruppe (neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen, Volumenzunahme von T2-Läsionen, Anzahl von Gadoliniumanreichernden T1-Läsionen). Die ETOMS-Studie fand signifikant bessere Resultate für die Anzahl T2 aktiver Läsionen und die Volumenvergrößerung von T2-Läsionen, aber nicht für die Anzahl von Gadoliniumanreichernden Läsionen.

Unerwünschte Wirkungen - Beide Studien fanden mehr unerwünschte Effekte in der IFNB-1a-Gruppe. CHAMPS berichtete über mehr grippeartige Symptome (54 vs. 26 %) und mehr Depressionen (20 % vs. 13 %) in der IFNB-1a-Gruppe, während ETOMS über mehr Entzündungen an der Injektionsstelle (60 % vs. 12 %), Fieber (28 % vs. 12 %) und Myalgie (17 % vs. 9 %) berichtete.

Neutralisierende Antikörper - Angaben zur Anzahl der Patienten, die neutralisierende Antikörper bildeten, wurden nur von CHAMPS gemacht. Dort betrug der Anteil der Patienten 2 %.

6.5.3.1.2 Interferon beta-1b (IFNB-1b)

Nur eine Studie (BENEFIT^{18, 62, 74, 75}) befasste die sich mit dem Effekt von IFNB-1a im Frühstadium (erster Schub, Clinical Isolated Syndrome) einer MS (s. Tabelle 12: Beschreibung RCT – MS-Frühstadium (IFNB-1b)

Tabelle 12: Beschreibung RCT – MS Frühstadium Interferon beta-1b

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>BENEFIT (2006), Europa, Israel, Kanada^{18,61,74,75}</p> <p>Sponsoring: Schering AG</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>multizentrisch; Anzahl von Zentren: 98</p> <p>Studiendauer: 2 Jahre oder bis eine klinisch definitive Multiple Sklerose erreicht wurde</p> <p>Follow-up: 3 Jahre offene Verlängerung (Interferon beta-1b)</p>	<p>Gesamtzahl: 468</p> <p>N IFNB-1b: 292</p> <p>N Placebo: 176</p> <p>Einschlusskriterien: Patienten mit einem ersten neurologischen auf MS hindeutenden Ereignis, das mindestens 24 Stunden anhielt; 18-45 Jahre; mindestens zwei asymptomatische Läsionen beim T2-gewichteten MRI Scan; EDSS 0-5</p> <p>Ausschlusskriterien: andere Krankheiten, die die Symptome erklären könnten; vorangegangene Episode, die auf ein demyelinisierendes Ereignis hindeuten könnte; vollständige transverse Myelitis oder beidseitige optische Neuritis; vorangegangene Therapie mit Immunsuppressiva</p> <p>Alter: (bei erstem Ereignis)</p> <p>IFNB-1b: 30 Jahre (24-37.5);</p> <p>Placebo: 30 Jahre (25-36)</p> <p>Geschlecht: IFNB-1b: 70,9 % weiblich; Placebo: 70,5 % weiblich</p> <p>Krankheitsdauer: -</p> <p>Behinderungsgrad (EDSS):</p> <p>IFNB-1b: 1,5 (0-4,0), monofokaler Beginn 52,4 % (29,4 % optischer Nerv, 21,6 % Hirnstamm, 34,0 % spinal, 15,0 % anderes), 47,6 % multifokaler Beginn;</p> <p>Placebo: 1,5 (0-4,0), monofokaler Beginn 52,8 % (37,6 % optischer Nerv, 23,7 % Hirnstamm, 26,9 % spinal, 11,8 % anderes), 47,2 % multifokaler Beginn</p>	<p>Intervention 1 (IFNB-1b): 250 µg (8 MIU) Interferon beta-1b</p> <p>Placebo: Placebo mit identischer Erscheinung, Verpackung und Beschriftung</p> <p>Verabreichung: Interferon oder Placebo subkutan jeden zweiten Tag</p> <p>Die Studienbehandlung mußte innerhalb von 60 Tagen nach dem ersten klinischen Ereignis begonnen werden; um die Toleranz des Medikaments zu optimieren, wurde eine Dosis-Titrierung vorgenommen (vier Dosis-Schritte von je 62.5 µg bei jeder vierten Injektion)</p> <p>Ko-interventionen: Ibuprofen oder Azetaminophen während der ersten drei Monate verabreicht um grippeähnliche Symptome zu minimieren</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konversion zu definitiver MS (nach den Poser und den MacDonald Kriterien) <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRI Läsionen • EDSS • FAMS • EuroQoL-5 Dimensional Questionnaire • Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: beschrieben, adäquat</p> <p>Allocation concealment: ja</p> <p>Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja</p> <p>Einschlusskriterien definiert: ja</p> <p>Verblindetes Outcome Assessment: ja</p> <p>Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja</p> <p>Patient verblindet: ja</p> <p>Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja</p> <p>Intention to treat Analyse: ja</p> <p>Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; IFNB-1b: n=21 (7,2 %) Drop-outs (n=9 zogen die Einwilligung zurück, n=8 unerwünschte Effekte, n=4 anderes), n=44 (15,1 %) brachen die Therapie ab (n=7 zogen die Einwilligung zurück, n=2 kamen nicht wieder, n=1 anderes); Placebo: n=10 (5,7 %) Drop-outs (n=9 zogen die Einwilligung zurück, n=8 unerwünschte Effekte, n=4 anderes), n=18 (10,2 %) brachen die Therapie ab (n=6 zogen die Einwilligung zurück, n=1 unerwünschte Effekte, n=11 anderes); 95,6 % der Patienten, die die Studie wie geplant beendeten, fuhren mit der offenen Verlängerung fort (n=418)</p>

EDSS: Expanded Disability Status Scale, FAMS: Functional Assessment of Multiple Sclerosis, IFNB-1b: Interferon Beta-1b, MRI: Magnetic Resonance Imaging, MS: Multiple Sklerose, µg: microgramm, N: Anzahl, QoL: Quality of Life

Studiendesign

BENEFIT ist ein multizentrisches RCT, das in Europa, Israel und Kanada durchgeführt wurde. Die Studiendauer betrug zwei Jahre, mit einer dreijährigen offenen Verlängerung, in der alle Patienten IFNB-1b erhielten. Die Studie wurde von der Schering AG finanziert. 98 Studienzentren nahmen teil.

Teilnehmer

BENEFIT schloß 468 Patienten zwischen 18 und 45 Jahren ein, die ein erstes neurologisches Ereignis gehabt hatten, das auf MS hindeutete, sowie mindestens zwei asymptomatische T2-Läsionen bei einem MRI-Scan. In der Interferon- waren 292 Patienten und 176 Patienten in der Placebogruppe. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer beim ersten neurologischen Ereignis lag bei 30 Jahren. 71 % der Studienteilnehmer waren weiblich. Ein monofokaler Beginn lag bei 52 % bis 53 % der Patienten vor, ein multifokaler Beginn bei 47 % bis 48 %. Die Patienten hatten einen durchschnittlichen EDSS-Score von 1,5.

Interventionen

BENEFIT verglich die Gabe von 250 µg IFNB-1b (subkutan) jeden zweiten Tag mit Placebo. Ibuprofen oder Azetaminophen wurden während der ersten drei Monate verabreicht, um grippeähnliche Symptome zu minimieren.

Outcomes

Der primäre Outcomeparameter der BENEFIT-Studie war Konversion zu klinisch definitiver MS (beurteilt sowohl nach den Poser- als auch nach den McDonald-Kriterien). MRI-Läsionen, EDSS-Scores, Funktion und Lebensqualität wurden als sekundäre Outcomeparameter gemessen. Über unerwünschte Effekte und das Auftreten von neutralisierenden Antikörpern wurde berichtet.

Qualität

Die Studie war doppelt verblindet, mit einem verblindeten Outcome Assessment. Der Randomisierungsprozess war beschrieben und adäquat, mit Allocation Concealment. Ein- und Ausschlusskriterien wurden beschrieben und die Charakteristika der Teilnehmer in den Studiengruppen waren zu Studienbeginn vergleichbar. Die Studie wurde nach einem ITT-Verfahren ausgewertet und beschrieb Drop-outs und Patienten, die die Studienmedikation abbrachen. In der Interferongruppe gab es 7,2 % Drop-outs und 15,1 % der Patienten beendeten die Studienmedikation vorzeitig; in der Placebogruppe gab es 5,7 % Drop-outs und 10,2 % der Patienten beendeten die Studienmedikation vorzeitig. Von den Patienten, die die Studie wie geplant beendeten, fuhren 95,6 % mit der offenen Verlängerung fort (n = 418).

Ergebnisse

Progredienz - In der BENEFIT-Studie war die kumulative Wahrscheinlichkeit, nach zwei Jahren eine klinisch definitive MS (nach den Poserkriterien) zu haben in der IFNB-1b-Gruppe mit 28 % signifikant niedriger als in der Placebogruppe (45 %, $p < 0,0001$). Die „Number-needed-to-treat“ (NNT) um bei zweijähriger Behandlung die Progredienz eines Patienten zu verhindern lag bei 5,9. Die kumulative Wahrscheinlichkeit, nach zwei Jahren die McDonaldkriterien für MS zu erfüllen, war auch in der IFNB-1b-Gruppe mit 69 % signifikant niedriger als in der Placebogruppe (85 %, $p < 0,00001$). Hier lag die NNT bei 6,3. Eine Subgruppenanalyse nach MRI-Kriterien ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppen mit unterschiedlichen Kriterien. Der Vorteil der frühen IFNB-1b-Behandlung bestand in der offenen Verlängerung weiter. Nach der dreijährigen Follow-up-Periode lag die Progredienz zu definitiver MS bei den Patienten mit früher Behandlung bei 34 % und bei den Patienten mit später Behandlung (ehemalige Placebogruppe) bei 48 % ($p = 0,0011$). In ähnlicher Weise lag der Anteil der Patienten, die die McDonaldkriterien erfüllten bei 69 % in der Gruppe mit früher Behandlung und bei 83 % bei den Patienten mit später Behandlung (ehemalige Placebogruppe) ($p \leq 0,0001$).

Exazerbationen - BENEFIT berichtete nicht über Exazerbationen.

Disability Scores u. ä. - EDSS-Progredienz wurde in der BENEFIT-Studie nur für die offene Follow-up-Periode berichtet. Je nachdem, ob ungeplante Klinik-/Arztbesuche mitgezählt wurden, lag die EDSS-Progredienzrate in der Gruppe mit der frühen Interferonbehandlung zwischen 14 % und 15 %, und in der Gruppe mit der späten (ehemalige Placebogruppe) zwischen 23 % und 24 %, wobei die Rate in der früh behandelten Gruppe hier und bei zusätzlichen Sensitivitätsanalysen systematisch niedriger war als in der spät behandelten Gruppe ($p < 0,05$).

Lebensqualität - BENEFIT berichtete nicht detailliert über Lebensqualität. Die Studie erwähnte, dass körperliche Gesundheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität während der Studie im Wesentlichen unverändert waren und dass es keine Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen gab.

Bedarf an Steroiden - BENEFIT berichtete nicht über Bedarf an Steroiden.

Krankenhausaufenthalte u. ä. - BENEFIT berichtete nicht über Krankenhausaufenthalte.

MRI - BENEFIT fand bei allen gemessenen MRI-Parametern (kumulative Anzahl und Volumen der T2-Läsionen, kumulative Anzahl neuer aktiver Läsionen, kumulative Anzahl und Volumen der Gadolinium-anreichernden Läsionen) einen signifikanten Vorteil zugunsten der IFNB-1b-Gruppe (p zwischen $< 0,05$ und $< 0,0001$).

Unerwünschte Wirkungen - Die BENEFIT-Studie berichtete über mehr unerwünschte Effekte in der IFNB-1b-Gruppe für Reaktionen an der Injektionsstelle (48,5 % vs. 8,5 %), grippeartige Symptome (44,2 % vs. 18,2 %), Leukopenie (18,2 % vs. 5,7 %), Fieber (13 % vs. 4,5 %), Ausschlag (11 % vs. 2,8 %) und erhöhte Leberwerte (Alanin- und Aspartataminotransferase). Reaktionen an der Injektionsstelle und grippeartige Symptome waren jedoch im zweiten Behandlungsjahr geringer als im ersten.

Neutralisierende Antikörper - Bei den Studienbesuchen hatten zwischen 16,5 % und 25,2 % der Patienten positive Titer für neutralisierende Antikörper. Eine Aktivität von neutralisierenden Antikörpern wurde bei 29,9 % der IFNB-1b-Patienten mindestens einmal beobachtet; von diesen hatten jedoch 22,7 % später in der Studie wieder einen negativen Status. Die Investigatoren beobachteten keinen signifikanten Effekt des Antikörperstatus auf die Zeit zur Konversion zu klinisch definitiver MS.

Tabelle 13: Ergebnisse RCT – MS Frühstadium Interferon beta-1b

Progredienz		
Studie	Details	Studienende
BENEFIT 2006 ^{18,61,74,75}	Patienten mit Konversion zu klinisch definitiver MS (Anzahl) (Poser-Kriterien)	<p>2 Jahre IFNB-1b: 75/292; kumulative Wahrscheinlichkeit 28 % P: 77/176; kumulative Wahrscheinlichkeit 45 % Hazard Ratio 0,50 (95 % CI 0,36 bis 0,70, p<0,0001); NNT 5,9</p> <p>Follow-up (bis 1080 Tage) IFNB-1b (frühe Behandlung): 34 % P (späte Behandlung): 48 % Hazard Ratio 0,59 (95 % CI 0,44 bis 0,80, p=0,0011)</p>
	Konversion zu klinisch definitiver MS in Subgruppen	<p>2 Jahre Monofokale Manifestation: Hazard Ratio 0,45 (95 % CI 0,29 bis 0,71); kumulative Wahrscheinlichkeit IFNB-1b 24 %; P 47 %, p=0,0004 Multifokale Manifestation: Hazard Ratio 0,63 (95 % CI 0,4 bis 0,99); kumulative Wahrscheinlichkeit IFNB-1b 31 %; P 44 %, p=0,041 Patienten ohne Gd+ Läsionen: Hazard Ratio 0,43 (95 % CI 0,27 bis 0,69); kumulative Wahrscheinlichkeit IFNB-1b 20 %; P 41 %, p=0,0003 Patienten mit Gd+ Läsionen: Hazard Ratio 0,62 (95 % CI 0,40 bis 0,96); kumulative Wahrscheinlichkeit IFNB-1b 38 %; P 52 %, p=0,029 Patienten mit <9 T2 Läsionen: Hazard Ratio 0,40 (95 % CI 0,20 bis 0,79); kumulative Wahrscheinlichkeit IFNB-1b 18 %; P 39 %, p=0,006 Patienten mit ≥9 T2 Läsionen: Hazard Ratio 0,57 (95 % CI 0,40 bis 0,82); kumulative Wahrscheinlichkeit IFNB-1b 31 %; P 48 %, p=0,002 Behandlung-Subgruppen Interaktion p=NS</p>
	Patienten, die im Laufe der Studie die McDonald-Kriterien für MS erfüllten (Anzahl)	<p>2 Jahre IFNB-1b: 191/292; kumulative Wahrscheinlichkeit 69 % P: 142/176; kumulative Wahrscheinlichkeit 85 % Hazard Ratio 0,54 (95 % CI 0,43 bis 0,67, p<0,00001); NNT 6,3</p> <p>Follow-up (bis 1080 Tage) IFNB-1b (frühe Behandlung): 70 % P (späte Behandlung): 83 % Hazard Ratio 0,54 (95 % CI 0,44 bis 0,68, p≤0,0001)</p>
Exazerbationen	nicht berichtet	
Disability Scores u.ä.		

Fortsetzung Tabelle 13: Ergebnisse RCT – MS Frühstadium Interferon beta-1b

Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
BENEFIT 2006 ^{18,61,74,75}	EDSS Progredienz (ohne ungeplante Klinikbesuche)		Follow-up (bis 1080 Tage) IFNB-1b (frühe Behandlung): 14 % P (späte Behandlung): 23 % Hazard Ratio 0,60 (95 % CI 0,39 bis 0,92, p=0.022)	
	EDSS Progredienz (mit ungeplanten Klinikbesuchen)		Follow-up (bis 1080 Tage) IFNB-1b (frühe Behandlung): 15 % P (späte Behandlung): 24 % Hazard Ratio 0,61 (95 % CI 0,40 bis 0,93, p=0.024)	
Lebensqualität				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
BENEFIT 2006 ^{18,61,74,75}	körperliche Gesundheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität			im wesentlichen unverändert während der Studie; keine Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (keine Details)
Bedarf an Steroiden Krankenhausaufenthalte u.ä.	nicht berichtet nicht berichtet			
Magnetic Resonance Imaging				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
BENEFIT 2006 ^{18,61,74,75}	Anzahl T2 Läsionen (Median, 1. bis 3. Quartil)	IFNB-1b: 18,0 (7,0-38,5) P: 17,0 (7,5-36,5)	kumulative Anzahl post-Screening bis Studienende IFNB-1b: Durchschnitt 2,9 SD 4,9; Median (1., 3. Quartil) 1 (0, 4) P: Durchschnitt 4,4 SD 5,7; Median (1., 3. Quartil) 2 (1, 6) p<0,0001	
	kumulative Anzahl neuer aktiver Läsionen		2 Jahre IFNB-1b: Durchschnitt 3,7 SD 8,2; Median (1., 3. Quartil) 1,3 (0, 3,6) P: Durchschnitt 8,5 SD 13,9; Median (1., 3. Quartil) 3,2 (1,0, 10,4) p<0,0001	
	Anzahl der Patienten mit ≥9 T2 Läsionen	IFNB-1b: 207 (70,9 %) P: 123 (69,9 %)		
	Volumen T2 Läsionen (mm ³ , Median, 1. bis 3. Quartil)	IFNB-1b: 1951,5 (592, 5029) P: 1858,5 (641, 3479)		IFNB-1b: Durchschnitt -888,5 SD 3312,6; Median (1., 3. Quartil) -206,0 (-827, 95) P: Durchschnitt -431,6 SD 2226,5; Median (1., 3. Quartil) -93,0 (-624, 295) p<0,05

Fortsetzung Tabelle 13: Ergebnisse RCT – MS Frühstadium Interferon beta-1b

Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
BENEFIT 2006 ^{18,61,74,75}	Anzahl Gadolinium-anreichernde (Gd+) T1 Läsionen (Median, 1. bis 3. Quartil)	IFNB-1b: 0 (0, 1,0) P: 0 (0, 1,0)	kumulative Anzahl post-Screening bis Studienende IFNB-1b: Durchschnitt 1,9 SD 5,2; Median (1., 3. Quartil) 0 (0, 2) P: Durchschnitt 4,3 SD 7,1; Median (1., 3. Quartil) 2,0 (0, 5) p<0,0001	
	Anzahl der Patienten mit ≥1 Gadolinium-anreichernde (Gd+) T1 Läsion	IFNB-1b: 127 (43,5 %) P: 70 (39,8 %)		
	Volumen Gadolinium-anreichernde Läsionen (mm ³ , Median, 1. bis 3. Quartil)	IFNB-1b: 0 (0, 155) P: 0 (0, 140)	kumulatives Volumen bis Studienende IFNB-1b: Durchschnitt 203,5 SD 519,6; Median (1., 3. Quartil) 0 (0, 146) P: Durchschnitt 420,6 SD 680,1; Median (1., 3. Quartil) 108,5 (0, 516,5) p<0,0001	

Fortsetzung Tabelle 13: Ergebnisse RCT – MS Frühstadium Interferon beta-1b

Unerwünschte Wirkungen		
Studie	Details	Studienende
BENEFIT 2006 ^{18,61,74,75}	Studienabbruch wegen unerwünschter Wirkungen	IFNB-1b: n=32 (1,1 %) P: n=1 (0,006 %)
	Reaktionen an der Injektionsstelle	gesamte Studie IFNB-1b: 48,3 % P: 8,5 % im ersten Jahr IFNB-1b: 45,5 % P: 8,0 % im zweiten Jahr IFNB-1b: 30,0 % P: 6,5 %
	grippeartige Symptome	gesamte Studie IFNB-1b: 44,2 % P: 18,2 % im ersten Jahr IFNB-1b: 41,8 % P: 15,3 % im zweiten Jahr IFNB-1b: 12,7 % P: 10,3 %
	Kopfschmerzen	IFNB-1b: 26,7 % P: 17,0 %
	Asthenie	IFNB-1b: 21,6 % P: 17,0 %
	Leukopenie	IFNB-1b: 18,2 % P: 5,7 %
	Infektion der oberen Luftwege	IFNB-1b: 17,8 % P: 19,3 %
	Parästhesie	IFNB-1b: 16,4 % P: 17,0 %
	Fieber	IFNB-1b: 13,0 % P: 4,5 %
	Ausschlag	IFNB-1b: 11,0 % P: 2,8 %
	Depression	IFNB-1b: 10,3 % P: 11,4 %
	Alanin Aminotransferase ≥ 5 mal erhöht im Vergleich zu Baseline	IFNB-1b: 17,8 % P: 4,5 %
	Aspartat Aminotransferase ≥ 5 mal erhöht im Vergleich zu Baseline	IFNB-1b: 6,2 % P: 0,6 %
Neutralisierende Antikörper		
Studie	Details	Studienende
BENEFIT 2006 ^{18,61,74,75}	positive Titer für neutralisierende Antikörper	IFNB-1b: 16,5 bis 25,2 %; Aktivität von neutralisierenden Antikörpern mindestens einmal beobachtet bei 29,9 % der IFNB-1b Patienten (von denen 22,7 % später in der Studie wieder einen negativen Status hatten); kein signifikanter Effekt des Antikörperstatus auf Zeit zur Konversion zu klinisch definitiver MS

CI: Confidence Interval, EDSS: Expanded Disability Status Scale IFNB-1b: Interferon Beta-1b, MS: Multiple Sklerose, N: Anzahl, NNT: number needed to treat, NS: nicht signifikant, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, SNRS: Scripps Neurological Rating Scale, u. ä.: und ähnliche

6.5.3.2 Schubförmig remittierende multiple Sklerose (MS)

6.5.3.2.1 Interferon beta-1a (IFNB-1a)

Tabelle 14: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS (IFNB-1a) zeigt die Charakteristika der fünf Primärstudien (European Dose Comparison^{11, 29, 30, 73}, EVIDENCE^{113, 145}, MSCRG^{69, 70, 133-136, 147-149}, OWIMS^{5, 52}, PRISMS^{6, 9, 51, 59, 99, 117}), die sich mit dem Effekt von IFNB-1a bei schubförmig remittierender MS befassten.

Tabelle 14: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>European Dose Comparison (2002); Europa^{11,29,30,73}</p> <p>Sponsoring: Biogen</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie multizentrisch; Anzahl von Zentren: 38</p> <p>Studiendauer: 3 Jahre</p> <p>Follow-up: 3 Jahre</p>	<p>Gesamtzahl: 802</p> <p>N IFNB-1a 30: 402</p> <p>N IFNB-1a 60: 400</p> <p>Einschlusskriterien: 18-55 Jahre, schubförmig remittierende MS (Klinik/Labor) seit mindestens einem Jahr; mindestens 2 dokumentierte Exazerbationen in den vorangegangenen 3 Jahren, EDSS=2,0-5,5; adäquate Kontrazeption</p> <p>Ausschlusskriterien: progrediente MS; Exazerbation in den 2 Monaten vor Studienbeginn; Schwangerschaft oder Stillphase; unkontrollierte Anfälle, Suizidgedanken, schwere Depression; Therapie mit Interferonen, anderen experimentellen Medikationen für MS, chronische Therapie mit Immunsuppressiva, chronische Steroidtherapie</p> <p>Alter: IFNB-1a 30: 36,9 Jahre SD 7,9; IFNB-1a 60: 36,7 Jahre SD 7,9</p> <p>Geschlecht: IFNB-1a 30: 68 % weiblich; IFNB-1a 60: 68 % weiblich</p> <p>Krankheitsdauer: IFNB-1a 30: 6,6 Jahre SD 5,6; IFNB-1a 60: 6,5 Jahre SD 5,3</p> <p>Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1a 30: 3,6 SD 1,0; IFNB-1a 60: 3,6 SD 1,0</p>	<p>Intervention 1 (IFNB-1a 30): 30 µg Interferon beta-1a (Avonex®)</p> <p>Intervention 2 (IFNB-1a 60): 60 µg Interferon beta-1a (Avonex®)</p> <p>Verabreichung: intramuskulär, einmal pro Woche</p> <p>Ko-interventionen: Paracetamol bei grippeartigen Symptomen; im Falle von unerträglichen grippeartigen Symptomen konnte die IFNB-1a Dosis für bis zu 8 Wochen um 50 % reduziert werden; bei Exazerbationen (nach Bedarf): 1 g Methylprednison einmal täglich (oder 0,5 g zweimal täglich) als intravenöse Infusion über 3-4 Tage; zusätzlich nach Bedarf 2-wöchige Behandlung mit Prednison oder Prednisolon (graduelle Dosisreduktion)</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progredienz <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EDSS • Nine Hole Peg Test • Exazerbationsrate • Intravenöser Steroidgebrauch • Anteil exazerbationsfreier Patienten • MRI Läsionen (Subgruppe) • Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: beschrieben, adäquat</p> <p>Allocation concealment: ja</p> <p>Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja</p> <p>Einschlusskriterien definiert: ja</p> <p>Verblindetes Outcome Assessment: ja</p> <p>Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja</p> <p>Patient verblindet: ja</p> <p>Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja</p> <p>Intention to treat Analyse: ja</p> <p>Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; IFNB-1a 30: 32 % beendeten die Therapie vorzeitig; IFNB-1a 60: 31 % beendeten die Therapie vorzeitig; keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei Gründen für Studienabbruch</p>

Fortsetzung Tabelle 14: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>EVIDENCE (2002), international^{113,145}</p> <p>Sponsoring: Serono International SA</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>multizentrisch;</p> <p>Anzahl von Zentren: 56 Zentren (15 Europa, 5 Kanada, 36 USA)</p> <p>Studiendauer: 48 Wochen</p> <p>Follow-up: 48 Wochen</p>	<p>Gesamtzahl: 677</p> <p>N IFNB-1a R3w: 338</p> <p>N IFNB-1a A1w: 339</p> <p>Einschlusskriterien: definitive schubförmig-remittierende MS; EDSS 0-5,5; mindestens 2 Exazerbationen in den vorangegangenen 2 Jahren</p> <p>Ausschlusskriterien: vorangegangene Benutzung von Interferonen, Cladribin, Lymphbestrahlung, Benutzung von Glatirameracetat oder Zytokinen in den vorangegangenen 3 Monaten; Benutzung von intravenösem Immunglobulin in den vorangegangenen 6 Monaten, Benutzung anderer Immunmodulatoren in den vorangegangenen 12 Monaten</p> <p>Alter: IFNB-1a R3w: 38,3 Jahre (18-55); IFNB-1a A1w: 37,4 Jahre (18-55)</p> <p>Geschlecht: 75 % weiblich</p> <p>Krankheitsdauer: IFNB-1a R3w: 6,5 Jahre; IFNB-1a A1w: 6,7 Jahre</p> <p>Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1a R3w: 2,3; IFNB-1a A1w: 2,3</p>	<p>Intervention 1 (IFNB-1a R3w): 44 µg Interferon beta-1a (Rebif®)</p> <p>Intervention 2 (IFNB-1a A1w): 30 µg Interferon beta-1a (Avonex®)</p> <p>Verabreichung: Rebif® dreimal wöchentlich subkutan, Avonex® einmal wöchentlich intramuskulär</p> <p>Ko-interventionen: Azetaminophen oder NSAID als Prophylaxis oder für grippeähnliche Symptome; bei Exazerbationen: 3 Tage intravenöses Methylprednisolon, 1.0 g täglich</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der exazerbationsfreien Patienten während der ersten 24 Wochen <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exazerbationsrate • Schwere der Exazerbationen • Steroidbedarf für Exazerbationen • Zeit zur ersten Exazerbation • MRI Läsionen • Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: keine Details</p> <p>Allocation concealment: nicht berichtet</p> <p>Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja</p> <p>Einschlusskriterien definiert: ja</p> <p>Verblindetes Outcome Assessment: ja</p> <p>Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja</p> <p>Patient verblindet: ja</p> <p>Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja</p> <p>Intention to treat Analyse: ja</p> <p>Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; Withdrawals and Drop-outs: 25 IFNB-1a R3w, 21 IFNB-1a A1w</p>

Fortsetzung Tabelle 14: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>MSCRG (1996); USA^{69,70,133-136,147-149}</p> <p>eingeschlossen in Reviews: ^{31,32,43,128}</p> <p>Sponsoring: National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Biogen Inc.</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>multizentrisch; Anzahl von Zentren: 4</p> <p>Studiendauer: 104 Wochen (Studie vorzeitig abgebrochen)</p> <p>Follow-up: 2 Jahre</p>	<p>Gesamtzahl: 301</p> <p>N IFNB-1a: 158</p> <p>N Placebo: 143</p> <p>Einschlusskriterien: definitive schubförmig remittierende MS seit mindestens einem Jahr; mindestens 2 Exazerbationen in den 3 Jahren vor Studienbeginn (oder mindestens einen pro Jahr bei Dauer von weniger als 3 Jahren); keine Exazerbationen während mindestens 3 Monaten vor Studienbeginn; EDSS = 1 – 3,5</p> <p>Ausschlusskriterien: vorherige Therapie mit Immunsuppressiva oder Interferon; ACTH oder Kortikosteroide in den 2 Monaten vor Studienbeginn; gleichzeitige Infektion oder schwere Erkrankung; chronisch progrediente MS; schwanger oder in der Stillphase; nicht willig während der Studie</p> <p>Verhütungsmittel zu benutzen</p> <p>Alter: IFNB-1a: 36,7 Jahre; P: 36,9 Jahre</p> <p>Geschlecht: 73,5 % weiblich</p> <p>Krankheitsdauer: IFNB-1a: 6,6 Jahre; P: 6,4 Jahre</p> <p>Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1a: 2,4; P: 2,3</p>	<p>Intervention (IFNB-1a): 6,0 MIU Interferon beta-1a (Avonex®)</p> <p>Placebo (P): Humanalbumin</p> <p>Verabreichung: IFNB oder Placebo wöchentlich intramuskulär verabreicht über 104 Monate</p> <p>Ko-interventionen: Bei Exazerbationen: intramuskuläres ACTH oder intravenöses Methylprednison, dann progrediente geringere Dosen von oralem Prednison</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis Progredienz <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRI Läsionen: Rate der aktiven Läsionen pro Patient und Scan nach 24 Wochen (Median) • Aktive MRI Läsionen nach 48 Wochen • % Veränderung in der Gesamtfläche der Läsionen nach 48 Wochen • Exazerbationen pro Patient • Schwere der Exazerbationen (EDSS und NRS) • Zeit zur ersten Exazerbation (Median) • Anteil der exazerbationsfreien Patienten über 2 Jahre • Kortokosteroidbehandlung pro Patient • Krankenhauseinweisungen wegen MS • Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: Randomisierung am statistischen Zentrum vom Buffalo Krankenhaus, an einem der teilnehmenden Zentren (biased coin)</p> <p>Allocation concealment: ja</p> <p>Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja</p> <p>Einschlusskriterien definiert: ja</p> <p>Verblindetes Outcome Assessment: ja</p> <p>Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja</p> <p>Patient verblindet: ja; aber Zweifel über Verblindung da charakteristische unerwünschte Effekte</p> <p>Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja</p> <p>Intention to treat Analyse: ja</p> <p>Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja, teilweise; 5 Drop-outs (keine Details in der Studie berichtet); 129 Patienten erreichten nicht die 2 Jahre Follow-up, da die Studie vorzeitig abgebrochen wurde</p> <p>Jadad-Qualitätsscore: 4/5</p> <p>Kommentar: Unklar, inwieweit die Studie verallgemeinert werden kann da die Patienten sich die Injektionen nicht selber verabreichten</p>

Fortsetzung Tabelle 14: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a

Studie	Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>OWIMS (1999); international (Kanada, Niederlande, Italien, Israel, Frankreich)^{5,52}</p> <p>eingeschlossen in Reviews:^{32,43,128}</p> <p>Sponsoring: Ares-Serono International SA</p>	<p>Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta</p>	<p>Gesamtzahl: 293 N IFNB-1a 6,0: 95 N IFNB-1a 12,0: 98 N Placebo: 100 Einschlußkriterien: definitive (klinisch/Labor) schubförmig remittierende MS seit mindestens einem Jahr; mindestens eine Exazerbation in den 2 Jahren vor Studienbeginn; keine Exazerbationen während mindestens 8 Wochen vor Studienbeginn; EDSS = 0 – 5,0; mindestens 3 MRI Läsionen indikativ für MS Ausschlußkriterien: vorangegangene Behandlung mit Interferon, Zyklophosphamid, Lymphbestrahlung; Benutzung von Immunsuppressiva oder experimenteller Therapie in den 12 Monaten vor Studienbeginn; Kortikosteroide in den 8 Wochen vor Studienbeginn; Schwangerschaft oder Stillphase; andere schwere medizinische oder psychiatrische Erkrankung Alter: IFNB-1a 6,0: 35,4 Jahre; IFNB-1a 12,0: 35,5 Jahre; P: 34,9 Jahre Geschlecht: 73 % weiblich Krankheitsdauer: IFNB-1a 6,0: 6,9 Jahre; IFNB-1a 12,0: 6,7 Jahre; P: 6,3 Jahre Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1a 6,0: 2,7; IFNB-1a 12,0: 2,6; P: 2,6</p>	<p>Intervention 1 (IFNB-1a 6,0): 6,0 MIU Interferon beta-1a (Rebif®) Intervention 2 (IFNB-1a 12,0): 12,0 MIU Interferon beta-1a Placebo (P): Humanalbumin und Mannitol Verabreichung: Interferon oder Placebo wöchentlich subkutan Ko-interventionen: Bei Exazerbationen: 3 aufeinanderfolgende Tage intravenöses Methylprednison</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit zur Progredienz (anhand von EDSS Scores) <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit zur ersten Exazerbation (Median) • Anteil der exazerbationsfreien Patienten über 2 Jahre • Anzahl der Exazerbationen nach 1 und 2 Jahren • Jährliche Exazerbationsrate • EDSS • MRI Läsionen • Neuropsychologischer Status (MSCRG battery) • Emotionaler Status (definiert) • Lebensqualität (Sickness Impact Profile) • Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: computer-generierte Randomisierungsliste Allocation concealment: ja Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja Einschlußkriterien definiert: ja Verblindetes Outcome Assessment: ja Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja Patient verblindet: ja; aber Zweifel über Verblindung da charakteristische unerwünschte Effekte Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja Intention to treat Analyse: ja Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; 24 Patienten: 8 IFNB-1a 6,0, 13 IFNB-1a 12,0, 3 Placebo Jadad-Qualitätsscore: 5/5</p>

Fortsetzung Tabelle 14: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>PRISMS (1998); international (Kanada, Deutschland, Niederlande, Australien, Schweden, Finnland, Belgien, Großbritannien, Schweiz)^{6,9,51,59,99,117}</p> <p>eingeschlossen in Reviews:^{31,32,43,128}</p> <p>Sponsoring: Ares-Serono International SA</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie multizentrisch; Anzahl von Zentren: 22 Studiendauer: 2 Jahre Follow-up: bis zu 4 Jahre</p>	<p>Gesamtzahl: 560 N IFNB-1a 6,0: 189 N IFNB-1a 12,0: 184 N Placebo: 187 Einschlusskriterien: definitive (klinisch/Labor) schubförmig remittierende MS seit mindestens einem Jahr; mindestens 2 Exazerbationen in den 2 Jahren vor Studienbeginn; EDSS = 0 – 5,0 Ausschlusskriterien: vorangegangene Behandlung mit Interferon, Zyklophosphamid, Lymphbestrahlung; Benutzung von Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren in den 12 Monaten vor Studienbeginn Alter: IFNB-1a 6,0: 34,8 Jahre; IFNB-1a 12,0: 35,6 Jahre; P: 34,6 Jahre Geschlecht: 69 % weiblich Krankheitsdauer: IFNB-1a 6,0: 5,4 Jahre; IFNB-1a 12,0: 6,4 Jahre; P: 4,3 Jahre Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1a 6,0: 2,5; IFNB-1a 12,0: 2,5; P: 2,4</p>	<p>Intervention 1 (IFNB-1a 6,0): 6,0 MIU Interferon beta-1a (Rebif®) Intervention 2 (IFNB-1a 12,0): 12,0 MIU Interferon beta-1a Placebo (P): Bestandteile nicht berichtet Verabreichung: Interferon oder Placebo dreimal pro Woche subkutan verabreicht Ko-interventionen: Paracetamol für grippeartige Nebenwirkungen; bei Exazerbationen: 3 aufeinanderfolgende Tage intravenöses Methylprednison</p> <p>Nach den ersten zwei Jahren wurden die Patienten der Placebo-Gruppe in die beiden Interferon-Gruppen randomisiert (PRISMS-4): Intervention 1 (IFNB-1a 6,0): 167 Patienten führten Behandlung fort, plus 85 aus der ursprünglichen Placebo-Gruppe Intervention 2 (IFNB-1a 12,0): 167 Patienten führten Behandlung fort, plus 87 aus der ursprünglichen Placebo-Gruppe</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Exazerbationen pro Patient Schwere der Exazerbationen (NRS oder Activities of Daily Living Scale) <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patienten mit Progredienz nach 2 Jahren Zeit zur ersten und zweiten Exazerbation (Median) Anteil der exazerbationsfreien Patienten Zeit bis Progredienz (erstes Quartil) EDSS = Expanded Disability Status Scale MRI Läsionen (Gesamtfläche der Läsionen) Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: zentrale computer-generierte Liste, stratifiziert nach Zentrum Allocation concealment: ja Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: Krankheitsdauer länger bei behandelten als unbehandelten Patienten Einschlusskriterien definiert: ja Verblindetes Outcome Assessment: ja Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja Patient verblindet: ja; aber Zweifel über Verblindung da charakteristische unerwünschte Effekte Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja Intention to treat Analyse: ja Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; 58 Patienten: 22 IFNB-1a 6,0, 19 IFNB-1a 12,0, 17 Placebo Jadad-Qualitätsscore: 5/5</p>

ACTH: Kortikotrophin, EDSS: Expanded Disability Status Scale, IFNB-1a: Interferon Beta-1a, kg: Kilogramm, MIU: Million International Units, MRI: Magnetic Resonance Imaging, MS: Multiple Sklerose, µg: microgramm, N: Anzahl, NRS: Neurological Rating Scale, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, SNRS, Scripps Neurological Rating Scale, USA: Vereinigte Staaten

Studiendesign

Alle fünf Studien waren vom Hersteller gesponserte multizentrische RCT. Drei Studien wurden weltweit (EVIDENCE, OWIMS und PRISMS), die MSCRG-Studie in den USA durchgeführt und die European-Dose-Comparison-Studie in Europa. Die Anzahl der teilnehmenden Studienzentren betrug vier bis 56. Die Studiendauer lag zwischen 24 Wochen und drei Jahren. Die Beobachtungsdauer belief sich auf einen Zeitraum von 48 Wochen bis zu drei Jahren.

Teilnehmer

Die Studien schlossen Teilnehmer mit definitiver schubförmig remittierender MS (Klinik, Labor) ein, die in den vorangegangenen zwei bis drei Jahren mindestens zwei Schübe hatten. In den meisten Studien war angegeben, dass die Krankheit seit mindestens einem Jahr bestehen musste. Einschlusskriterien für EDSS-Scores lagen zwischen 0 bis 2,0 und 3,5 bis 5,5. Die Teilnehmerzahl lag zwischen 293 und 802 Personen, mit 95 bis 402 Teilnehmenden pro Studiengruppe. Das Durchschnittsalter lag zwischen 35 und 38 Jahren. Zwischen 69 % und 75 % waren weiblich. Die Krankheitsdauer der MS betrug zwischen vier und sieben Jahren. Durchschnittliche EDSS-Scores bei Studienbeginn lagen zwischen 2,3 und 3,6.

Interventionen

Dosierungen und Vergleichsinterventionen waren in allen fünf Studien unterschiedlich. Die European-Dose-Comparison-Studie verglich 30 mit 60 µg Avonex® einmal wöchentlich intramuskulär. Die EVIDENCE-Studie verglich 44 µg Rebif® dreimal wöchentlich subkutan mit 30 µg Avonex® einmal wöchentlich intramuskulär. Die MSCRG-Studie stellte 30 µg Avonex® einmal wöchentlich intramuskulär Placebo gegenüber. Die OWIMS-Studie verglich 22 µg Rebif® subkutan einmal wöchentlich mit 44 µg Rebif® subkutan einmal wöchentlich und Placebo. Die PRISMS-Studie verglich 22 µg Rebif® subkutan dreimal wöchentlich mit 44 µg Rebif® subkutan dreimal wöchentlich und Placebo. In einer zweijährigen Verlängerung der PRISMS-Studie wurden die Patienten der Placebogruppe in die 22 oder 44 µg Rebif®-Gruppen randomisiert.

Outcomes

Bei der European-Dose-Comparison- und bei der OWIMS-Studie war Progredienz der primäre Outcomeparameter. Die EVIDENCE- und die PRISMS-Studie hatten exazerbationsbezogene primäre Outcomeparameter; und bei der MSCRG-Studie war die Rate der aktiven MRI-Läsionen der primäre Outcomeparameter. Alle fünf Studien berichteten über exazerbationsbezogene Outcomeparameter, über MRI-Läsionen und über unerwünschte Effekte. Die European-Dose-Comparison-Studie, OWIMS und PRISMS berichteten EDSS-Scores; die European-Dose-Comparison-Studie, EVIDENCE und MSCRG berichteten über Steroidbedarf; die European-Dose-Comparison-Studie berichtete darüber hinaus über Ergebnisse beim Nine Hole Peg Test, MSCRG über Krankenhauseinweisungen im Zusammenhang mit MS und OWIMS über neuropsychologischen sowie emotionalen Status und Lebensqualität.

Qualität

Alle fünf Studien waren als doppelt verblindet beschrieben und alle bis auf die EVIDENCE-Studie beschrieben den Randomisierungsprozess. Das Outcome Assessment war bei allen Studien verblindet, ein Allocation Concealment ist anzunehmen (auch wenn nicht immer explizit erwähnt). Ein- und Ausschlusskriterien wurden von allen Studien berichtet. Soweit genannt, waren bei allen Studien die Charakteristika der Teilnehmer in den verschiedenen Studiengruppen zu Studienbeginn vergleichbar, nur in der PRISMS-Studie war die Krankheitsdauer in den Interferongruppen länger als in der Placebogruppe. Alle fünf Studien wurden nach einem ITT-Verfahren ausgewertet und beschrieben Studienabbrecher sowie Drop-outs (MSCRG nur teilweise). Zwischen 2 % und 10 % der Studienteilnehmer brachen die Studie ab; in der European-Dose-Comparison-Studie brachen zwischen 31 % und 32 % der Patienten, die Studie vorzeitig ab. Eindeutige Unterschiede bei den Abbruchraten bestanden nicht zwischen den Studiengruppen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studien mit IFNB-1a bei der Behandlung der schubförmig remittierende MS sind in Tabelle 15: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS (IFNB-1a) zusammengefasst.

Tabelle 15: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a

Progredienz		
Studie	Details	Studienende
European Dose Comparison 2002 ^{11,29,30,73}	Progredienz (Progredienz = EDSS Erhöhung um $\geq 1,0$, die 6 Monate anhält bei EDSS $\leq 4,5$, oder Erhöhung um $\geq 0,5$ bei EDSS $\geq 5,0$)	3 Jahre IFNB-1a 30: 37 % IFNB-1a 60: 37 % Hazard Ratio 0,96, 95 % CI 0,77 bis 1,20, p=NS (auch kein Unterschied in Subgruppen mit höheren oder niedrigeren EDSS Scores oder in anderen Subgruppenanalysen)
	Behinderungs-Progredienz (EDSS Erhöhung um $\geq 1,5$)	IFNB-1a 30: 27 % IFNB-1a 60: 27 % Hazard Ratio 0,93, 95 % CI 0,71 bis 1,21, p=NS (auch keine Unterschiede für diverse Subgruppen)
	Progredienz zu EDSS $\geq 4,0$	IFNB-1a 30: 23 % IFNB-1a 60: 24 % Hazard Ratio 1,00, 95 % CI 0,69 bis 1,45, p=NS
	Progredienz zu EDSS $\geq 6,0$	IFNB-1a 30: 18 % IFNB-1a 60: 19 % Hazard Ratio 0,93, 95 % CI 0,68 bis 1,29, p=NS
EVIDENCE 2002 ^{113,145}	Patienten mit Progredienz (Anzahl) (Progredienz = EDSS Progredienz an zwei aufeinanderfolgenden Besuchen im Abstand von 3 Monaten)	IFNB-1a R3w: 43 IFNB-1a A1w: 49 Hazard Ratio 0,87, 95 % CI 0,58 bis 1,31, p=NS
MSCRG 1996 ^{69,70,133-136,147-149}	Patienten mit Progredienz in den ersten beiden Studienjahren (Anzahl) (Progredienz = Verschlechterung ab Studienbeginn um mindestens 1,0 Punkte beim EDSS, die mindestens 6 Monate anhält)	2 Jahre IFNB-1a 6,0: n/N 18/158 P: n/N 29/143 RR 0,56, 95 % CI 0,33 bis 0,97, p<0,05
PRISMS 1998 ^{8,9,51,59,99,117}	Patienten mit Progredienz in den ersten beiden Studienjahren (Anzahl) (Progredienz = Verschlechterung ab Studienbeginn um mindestens 1,0 Punkte beim EDSS, die mindestens 3 Monate anhält; Bedarf an Steroidtherapie und Krankenhausaufenthalt)	2 Jahre IFNB-1a 6,0: n/N 64/189 (33,9 %) IFNB-1a 12,0: n/N 54/184 (29,3 %) P : n/N 77/187 (41,2 %) p<0,05 Intervention vs Placebo
	Zeit zu Progredienz	IFNB-1a 12,0: 21,3 Monate IFNB-1a 6,0: 18,5 Monate P: 11,9 Monate p<0,05 Intervention vs Placebo
	Zeit zur ersten bestätigten EDSS Progredienz (Verlängerung)	IFNB-1a 12,0: 42,1 Monate IFNB-1a 6,0: 35,9 Monate Cross-over Gruppe: 24,2 Monate IFNB-1a 12,0 vs Cross-over p=0,047, p=NS other comparisons

Fortsetzung Tabelle 15: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a

Exazerbationen				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
European Dose Comparison 2002 ^{11,29,30,73}	Jährliche Exazerbationsrate	IFNB-1a 30: 1,3 SD 0,6 IFNB-1a 60: 1,3 SD 0,6 (in den 3 Jahren vor Studienbeginn)	IFNB-1a 30: 0,77 IFNB-1a 60: 0,81 p=NS	
	Anteil exazerbationsfreier Patienten		IFNB-1a 30: 23 % IFNB-1a 60: 23 % p=NS	
	Zeit zur ersten Exazerbation (Tage)		IFNB-1a 30: 402 IFNB-1a 60: 347 p=NS	
EVIDENCE 2002 ^{113,145}	Anteil der exazerbationsfreien Patienten		48 Wochen IFNB-1a R3w: 62 % IFNB-1a A1w: 52 % OR 1,5, 95 % CI 1,1 bis 2,1, p=0,009	
	Zeit zur ersten Exazerbation		Hazard Ratio 0,70, 95 % CI 0,55 bis 0,88, p=0,003 zugunsten von IFNB-1a R3w	
	Exazerbationsrate		48 Wochen IFNB-1a R3w: 0,54 IFNB-1a A1w: 0,64 p=NS	
MSCRG 1996 ^{69,70,133-136,147-149}	Patienten mit weiterem Auftritt von Exazerbationen in den ersten beiden Studienjahren (Anzahl)		2 Jahre IFNB-1a 6,0: n/N 53/158 P: n/N 64/143 RR 0,75, 95 % CI 0,56 bis 1,00, p=NS	
	Jährliche Exazerbationsrate		IFNB-1a 6,0: 0,67 P: 0,82 p=0,04	
	Zeit zur ersten Exazerbation		IFNB-1a 6,0: 47,3 weeks P: 36,1 weeks p=NS	
OWIMS 1999 ^{5,52}	Patienten mit weiterem Auftritt von Exazerbationen im ersten Studienjahr (Anzahl)		1 Jahr IFNB-1a 12,0: n/N 57/98 P : n/N 64/100 RR 0,91, 95 % CI 0,73 bis 1,14, p=NS	
	Exazerbationsrate		IFNB-1a 6,0: 1,82 IFNB-1a 12,0: 0,87 P: 1,08 p=NS	

Fortsetzung Tabelle 15: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a

Exazerbationen				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
PRISMS 1998 ^{6,9,51,59,99,117}	Exazerbationsfreie Patienten im ersten Studienjahr (%)		1 Jahr IFNB-1a 6,0: 37 % IFNB-1a 12,0: 45 % P: 22 % beide p<0,005 versus P	
	Exazerbationsfreie Patienten in den ersten beiden Studienjahren (%)		2 Jahre IFNB-1a 6,0: 27 %, p≤0,05 versus P IFNB-1a 12,0: 32 %, p<0,005 versus P P: 16 %	
	Anzahl von Exazerbationen pro Patient		2 Jahre IFNB-1a 6,0: 1,82 (OR 2,01 (95 % CI 1,21 bis 3,35), p≤0,05 versus P) IFNB-1a 12,0: 1,73 (OR 2,57 (95 % CI 1,56 bis 4,25), p<0,005 versus P) P: 2,56	
	Anzahl von moderaten oder schweren Exazerbationen pro Patient		2 Jahre IFNB-1a 6,0: 0,71 (OR 2,13 (95 % CI 1,41 bis 3,21)) IFNB-1a 12,0: 0,62 (OR 2,32 (95 % CI 1,47 bis 3,37)) P: 0,99 beide p<0,005 versus P	
	Risk Ratio für Exazerbationen in der Studie inkl. Verlängerung		4 Jahre IFNB-1a 6,0 vs P: 0,76 (95 % CI 0,67 bis 0,86, p<0,001) IFNB-1a 12,0 vs P: 0,66 (95 % CI 0,58 bis 0,76, p<0,001) IFNB-1a 12,0 vs IFNB-1a 6,0: 0,88 (95 % CI 0,76 bis 1,01, p=0,069)	
	Exazerbationsfreie Patienten Verlängerung (%)		4 Jahre IFNB-1a 6,0: 14,4 % IFNB-1a 12,0: 19 % Cross-over Gruppe: 6,7 % p<0,05 vs Cross-over, p=NS IFNB-1a 6,0 vs 12,0	
	Zeit zur ersten Exazerbation			3 Monate später in IFNB-1a 6,0 Gruppe als Placebo (Signifikanz nicht berichtet)
	Zeit zur zweiten Exazerbation (Median)		4 Jahre IFNB-1a 6,0: 16,9 Monate länger als für Cross-over Gruppe IFNB-1a 12,0: 8,3 Monate länger als für Cross-over Gruppe p=0,046 IFNB-1a 6,0 vs 12,0	

Fortsetzung Tabelle 15: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a

Disability Scores u.ä.				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
European Dose Comparison 2002 ^{11,29,30,73}	Progredienz bei 9 Hole Peg Test (Verschlechterung um mindestens 20 % für die bessere der beiden Hände über mindestens 6 Monate)		IFNB-1a 30: 17 % IFNB-1a 60: 17 % Hazard Ratio 1,0, 95 % CI 0,71 bis 1,42, p=NS	
	EDSS	IFNB-1a 30: 3,6 SD 1,0 IFNB-1a 60: 3,6 SD 1,0		IFNB-1a 30 (n=273): +0,36 SD 0,07 IFNB-1a 60 (n=271): +0,33 SD 0,07 p=NS
PRISMS 1998 ^{6,9,51,59,99,117}	EDSS			2 Jahre IFNB-1a 12,0: +0,24 SD 1,1 IFNB-1a 6,0: +0,23 SD 1,3 P: +0,48 SD 1,30 p=0,05 Intervention vs Placebo
	Anzahl bestätigter 1-Punkt EDSS-Änderungen (Verlängerung)			4 Jahre IFNB-1a 12,0: 0,17 pro Patient/Jahr IFNB-1a 6,0: 0,22 pro Patient/Jahr Cross-over Gruppen: 0,24 pro Patient/Jahr p<0,05 IFNB-1a 12,0 vs 6,0 and vs Cross-over
Lebensqualität	nicht berichtet			
Bedarf an Steroiden				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
European Dose Comparison 2002 ^{11,29,30,73}	Jährliche Steroidbenutzung		IFNB-1a 30: 0,68 IFNB-1a 60: 0,70 p=NS	
PRISMS 1998 ^{6,9,51,59,99,117}	Patienten mit Steroidbehandlung (Anzahl)		2 Jahre IFNB-1a 12,0: n/N 72/184 P : n/N 105/187 RR 0,70, 95 % CI 0,56 bis 0,87, p<0,05	
	Häufigkeit der Steroidbehandlung (Anzahl)		IFNB-1a 6,0: 0,97 IFNB-1a 12,0: 0,75 P : 1,39 p<0,005 Intervention vs Placebo	
	Häufigkeit der Steroidbehandlung (Anzahl) (Verlängerung)		4 Jahre IFNB-1a 6,0: 0,5 SD 0,8 Behandlungen/Jahr IFNB-1a 12,0: 0,4 SD 0,9 Behandlungen/Jahr p<0,032 IFNB-1a 6,0 vs 12,0	

Fortsetzung Tabelle 15: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a

Krankenhausaufenthalte u.ä.				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
PRISMS 1998 ^{6,9,51,59,99,117}	Patienten mit Krankenhausaufenthalt (%)		2 Jahre IFNB-1a 6,0: 23 % IFNB-1a 12,0: 18 % P: 25 % p=NS	
	Anzahl der Krankenhausaufenthalte		IFNB-1a 6,0: 0,38 IFNB-1a 12,0: 0,25 P: 0,48 p<0,005 IFNB-1a 12,0 vs Placebo	
Magnetic Resonance Imaging				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
European Dose Comparison 2002 ^{11,29,30,73}	Gadolinium-anreichernde Läsionen (Anzahl)	IFNB-1a 30 (n=195): 3,0 SD 4,93 IFNB-1a 60 (n=187): 2,3 SD 3,49	keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nach 36 Monaten	
	Gadolinium-anreichernde Läsionen (Volumen, mm ² , Median)	IFNB-1a 30 (n=195): 64,6 (0-4003,7) IFNB-1a 60 (n=187): 40,4 (0-4003,7)	keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nach 36 Monaten	
	T2 Läsionen (Volumen, mm ² , Median)	IFNB-1a 30 (n=195): 15364,9 (399,6- 87418,8) IFNB-1a 60 (n=187): 12963,5 (169,5- 151061,5)	keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nach 36 Monaten	
	neue oder sich vergrößernde T2 Läsionen		keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nach 36 Monaten	
	T1 Läsionen (Volumen, mm ² , Median)	IFNB-1a 30 (n=195): 988,8 (0-14606,1) IFNB-1a 60 (n=187): 855,6 (0-19897,2)		IFNB-1a 30 (n=195): +19 % IFNB-1a 60 (n=187): +10 % p=NS

Fortsetzung Tabelle 15: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a

Magnetic Resonance Imaging				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
EVIDENCE 2002 ^{113,145}	T2 aktive Läsionen pro Patient	IFNB-1a R3w: 1,2 (Median 0) IFNB-1a A1w: 1,1(Median 0)	48 Wochen IFNB-1a R3w: 0,9 SE 0,1 (Median 0) IFNB-1a A1w: 1,4 SE 0,1 (Median 0,5) p<0,001	
	Anteil von aktiven Scans pro Patient (%)		48 Wochen IFNB-1a R3w: 27 SE 2,2 (Median 0) IFNB-1a A1w: 43 SE 2,2 (Median 50) p<0,001	
	Anteil von Patienten ohne aktive Scans (%)		48 Wochen IFNB-1a R3w: 63 IFNB-1a A1w: 45 p<0,001	
MSCRG 1995 ^{69,70,133-136,147-149}	Patienten mit aktiven Läsionen		2 Jahre IFNB-1a 6,0: 24/83 Patienten mit aktiven Scans; 0,80 SE 0,22 aktive Läsionen pro Patient; Volumen pro Patient 74,1 SE 38,3 mm ³ P: 35/82 Patienten mit aktiven Scans; 1,65 SE 0,48 aktive Läsionen pro Patient; Volumen pro Patient 122,4 SE 48,5 mm ³	2 Jahre IFNB-1a 6,0: Volumenänderung -13,2 % (Median) P: Volumenänderung -6,5 % (Median)
OWIMS 1999 ^{5,52}	Patienten mit aktiven Läsionen		24 Wochen IFNB-1a 12,0: 0,8 SD 1,1, Median 0,3, aktive Läsionen pro Patient; proton density/T2 aktive Läsionen 0,2 (Median) pro Patient; T1-Gadolinium aktive Läsionen 0,3 (Median) pro Patient P: 1,7 SD 2,7, Median 0,7, aktive Läsionen pro Patient; proton density/T2 aktive Läsionen 0,3 (Median) pro Patient; T1-Gadolinium aktive Läsionen 0,7 (Median) pro Patient	48 Wochen IFNB-1a 12,0: 0,8 %, Median -1,4 % Änderung der Gesamtfläche der Läsionen P: 15,5 %, Median 5,9 % Änderung der Gesamtfläche der Läsionen
PRISMS 1998 ^{6,9,51,59,99,117}	% Änderung der Gesamtläsionen (Fläche oder Volumen?)			2 Jahre IFNB-1a 12,0: -3,8 (Median), 184 Patienten P: 10,9 (Median), 187 Patienten -78% Interferon versus Placebo
	neue T2 Läsionen pro Patient und Scan (Median, Verlängerung)		4 Jahre IFNB-1a 6,0: 1,3, 180 Patienten IFNB-1a 12,0: 0,5, 180 Patienten Cross-over Gruppen: 2,0 bis 2,7 p<0,001 vs Cross-over und IFNB-1a 6,0 vs 12,0	

Fortsetzung Tabelle 15: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a

Unerwünschte Wirkungen		
Studie	Details	Studienende
European Dose Comparison 2002 ^{11,29,30,73}	Studienabbruch wegen unerwünschter Effekte	IFNB-1a 30: 13 % IFNB-1a 60: 4 % p=NS
	grippeartige Symptome	IFNB-1a 30: 85 % IFNB-1a 60: 92 % p=0,001
	Muskelschwäche	IFNB-1a 30: 14 % IFNB-1a 60: 20 % p=0,039
	Kopfschmerzen	IFNB-1a 30: 36 % IFNB-1a 60: 28 % p=0,015
	Depression	IFNB-1a 30: 35 % IFNB-1a 60: 31 % p=NS
EVIDENCE 2002 ^{113,145}	Reaktionen an der Injektionsstelle	IFNB-1a R3w: 83 % IFNB-1a A1w: 28 % p<0,001
	grippeartige Symptome	IFNB-1a R3w: 42 % IFNB-1a A1w: 49 % p=NS
	Depression	IFNB-1a R3w: 17 % IFNB-1a A1w: 18 % p=NS
	Anormale Leberfunktion	IFNB-1a R3w: 18 % IFNB-1a A1w: 9 % p=0,002
	Anormalität der weißen Blutkörperchen	IFNB-1a R3w: 11 % IFNB-1a A1w: 5 % p=0,003
MSCRG 1996 ^{69,70,133-136,147-149}	Lymphopenie	IFNB-1a R3w: 4 % IFNB-1a A1w: <1 % p=0,002
	grippeartige Symptome	IFNB-1a 6,0: n/N 96/158 P: n/N 57/143 RR 1,52, 95 % CI 1,20 bis 1,93, p<0,05
	Fieber	IFNB-1a 6,0: n/N 37/158 P: n/N 18/143 RR 1,86, 95 % CI 1,11 bis 3,12, p<0,05
	Myalgien/Arthralgien	IFNB-1a 6,0: n/N 53/158 P: n/N 21/143 RR 2,28, 95 % CI 1,45 bis 3,87, p<0,05
	Müdigkeit	IFNB-1a 6,0: n/N 33/158 P: n/N 18/143 RR 1,66, 95 % CI 0,98 bis 2,81, p=NS
	Übelkeit	IFNB-1a 6,0: n/N 49/158 P: n/N 32/143 RR 1,39, 95 % CI 0,94 bis 2,03, p=NS
	Kopfschmerzen	IFNB-1a 6,0: n/N 106/158 P: n/N 82/143 RR 1,17, 95 % CI 0,98 bis 1,40, p=NS
	schwere psychiatrische Störungen	IFNB-1a 6,0: n/N 20/158 P: n/N 18/143 RR 1,01, 95 % CI 0,55 bis 1,82, p=NS
	begangener oder versuchter Suizid	IFNB-1a 6,0: n/N 0/158 P: n/N 1/143 RR 0,30, 95 % CI 0,01 bis 7,35, p=NS
	verringerte Hämoglobinwerte	IFNB-1a 6,0: n/N 5/158 P: n/N 2/143 RR 2,26, 95 % CI 0,45 bis 11,48, p=NS
	Leukopenie	IFNB-1a 6,0: n/N 0/158 P: n/N 0/143
	Thrombozytopenie	IFNB-1a 6,0: n/N 0/158 P: n/N 0/143
	erhöhte Aspartat Aminotransferase	IFNB-1a 6,0: n/N 0/158 P: n/N 0/143
	erhöhte Alanin Aminotransferase	IFNB-1a 6,0: n/N 0/158 P: n/N 0/143
	OWIMS 1999 ^{5,52}	grippeartige Symptome
Fieber		IFNB-1a 12,0: n/N 24/98 P: n/N 7/100 RR 3,50, 95 % CI 1,58 bis 7,74, p<0,05
Myalgien/Arthralgien		IFNB-1a 12,0: n/N 20/98 P: n/N 11/100 RR 1,86, 95 % CI 0,94 bis 3,67, p=NS
Müdigkeit		IFNB-1a 12,0: n/N 5/98 P: n/N 5/100 RR 1,02, 95 % CI 0,30 bis 3,41, p=NS
Kopfschmerzen		IFNB-1a 12,0: n/N 48/98 P: n/N 34/100 RR 1,44, 95 % CI 1,03 bis 2,02, p<0,05
Reaktion an der Injektionsstelle		IFNB-1a 12,0: n/N 68/98 P: n/N 12/100 RR 5,78, 95 % CI 3,35 bis 9,99, p<0,05
	schwere psychiatrische Störungen	IFNB-1a 12,0: n/N 8/98 P: n/N 8/100 RR 1,02, 95 % CI 0,40 bis 2,61, p=NS

Fortsetzung Tabelle 15: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a

Unerwünschte Wirkungen		
Studie	Details	Studienende
PRISMS 1998 ^{6,9,49,57,94,112}	grippeartige Symptome	IFNB-1a 12,0: n/N 50/184 P: n/N 45/187 RR 1,13, 95 % CI 0,80 bis 1,60, p=NS
	Fieber	IFNB-1a 12,0: n/N 22/184 P: n/N 12/187 RR 1,86, 95 % CI 0,95 bis 3,65, p=NS
	Myalgien/Arthralgien	IFNB-1a 12,0: n/N 25/184 P: n/N 15/187 RR 1,90, 95 % CI 0,92 bis 3,11, p=NS
	Müdigkeit	IFNB-1a 12,0: n/N 34/184 P: n/N 29/187 RR 1,19, 95 % CI 0,76 bis 1,87, p=NS
	Kopfschmerzen	IFNB-1a 12,0: n/N 83/184 P: n/N 78/187 RR 1,08, 95 % CI 0,86 bis 1,36, p=NS
	Reaktion an der Injektionsstelle	IFNB-1a 12,0: n/N 114/184 P: n/N 41/187 RR 2,83, 95 % CI 2,11 bis 3,79, p<0,05
	schwere psychiatrische Störungen	IFNB-1a 12,0: n/N 44/184 P: n/N 52/187 RR 0,86, 95 % CI 0,61 bis 1,22, p=NS
	begangener oder versuchter Suizid	IFNB-1a 12,0: n/N 3/184 P: n/N 1/187 RR 3,05, 95 % CI 0,32 bis 29,04, p=NS
	Leukopenie	IFNB-1a 12,0: n/N 15/184 P: n/N 3/187 RR 5,08, 95 % CI 1,50 bis 17,20, p=NS
	Lymphopenie	IFNB-1a 12,0: n/N 24/184 P: n/N 7/187 RR 3,48, 95 % CI 1,54 bis 7,89, p<0,05
	erhöhte Aspartat Aminotransferase	IFNB-1a 12,0: n/N 6/184 P: n/N 2/187 RR 3,05, 95 % CI 0,62 bis 14,91, p=NS
	erhöhte Alanin Aminotransferase	IFNB-1a 12,0: n/N 12/184 P: n/N 2/187 RR 6,10, 95 % CI 1,38 bis 26,87, p<0,05
Neutralisierende Antikörper		
Studie	Details	Studienende
European Dose Comparison 2002 ^{11,29,30,73}	Neutralisierende Antikörper (positiv = ≥20 neutralisierenden Einheiten)	IFNB-1a 30: 2,3 % positiv IFNB-1a 60: 5,8 % positiv (Behandlung weniger effektiv in Patienten positiv für neutralisierende Antikörper)
EVIDENCE 2002 ^{113,145}	Neutralisierende Antikörper (positiv = ≥20 neutralisierenden Einheiten)	48 Wochen IFNB-1a R3w: 25 % positiv IFNB-1a A1w: 2 % positiv p<0,001 (aber kein Effekt auf Effektivität gesehen)
PRISMS 1998 ^{6,9,51,59,99,117}	Neutralisierende Antikörper (positiv = ≥20 neutralisierenden Einheiten) (Verlängerung)	4 Jahre IFNB-1a 6,0: 23,7 % IFNB-1a 12,0: 14,3 % p=0,02

CI: Confidence Interval, EDSS: Expanded Disability Status Scale IFNB-1a: Interferon Beta-1a, MS: Multiple Sklerose, N: Anzahl, NS: nicht Signifikant, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RR: Relatives Risiko, SD: Standardabweichung, u. ä.: und ähnliches

Progredienz - Keine der Studien fand einen konsistenten Unterschied bei der Progredienz für unterschiedliche Dosierungen von IFNB-1a. Die MSCRG- und die PRISMS-Studie wiesen einen signifikanten Unterschied zugunsten von IFNB-1a im Vergleich zu Placebo nach. In diesen Studien lag in den Interferongruppen zu Studienende eine Progredienz bei 11 % (MSCRG) bis 27 % (PRISMS) der Patienten vor, in den Placebogruppen bei 20 % (MSCRG) bis 36 % (PRISMS). Die PRISMS-Studie berichtete auch über einen signifikanten Unterschied in der Zeit zur Progredienz zwischen den mit Interferon und Placebo behandelten Patienten. In den Interferongruppen lag die Zeit zur Progredienz bei 18,5 bis 21 Monaten, in der Placebogruppe bei 11,9 Monaten. In der Verlängerung der PRISMS-Studie wurde ein signifikanter Unterschied bei der Zeit zur ersten bestätigten EDSS-Progredienz zugunsten der höheren Interferondosierung gefunden (42,1 Monate mit der höheren, 35,9 Monate mit der niedrigeren Dosierung und 24,2 Monate in den Gruppen, die vor der Verlängerung Placebo erhalten hatten).

Exazerbationen - Die Datenlage bezüglich Schübe ist nicht eindeutig. Im Vergleich von verschiedenen Dosen von IFNB-1a, fanden die European-Dose-Comparison-, die OWIMS- und die PRISMS-Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei Studienende für die jährliche Exazerbationsrate (0,62 bis 1,82), den Anteil der exazerbationsfreien Patienten (14,4 % bis 42 %) oder die Zeit zur ersten Exazerbation nach Studieneinschluss (347 bis 402 Tage (European Dose Comparison). Die EVIDENCE-Studie hingegen sah einen signifikanten Vorteil bei der Rebif®-Gruppe für den Anteil der exazerbationsfreien Patienten nach 48 Wochen (62 % Rebif®, 52 % Avonex®), der Zeit zur ersten Exazerbation (Hazard Ratio: 0,70); es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied bei der jährlichen Exazerbationsrate (0,54 bis 0,64). In der Verlängerung der PRISMS-Studie war die Zeit zur zweiten Exazerbation in der höher dosierten signifikant länger als in der niedriger dosierten Gruppe (16,9 vs. 8,3 Monate länger als in den Cross-over-Gruppen, $p < 0,05$). Auch im Vergleich zu Placebo ist die Datenlage nicht eindeutig. Die MSCRG-Studie belegte einen signifikanten Unterschied zwischen Interferon und Placebo für die jährliche Exazerbationsrate (0,67 mit Interferon, 0,82 mit Placebo), aber nicht für die Anzahl der Patienten mit einem neuen Auftritt von Exazerbationen in den ersten beiden Studienjahren oder für die Zeit zur ersten Exazerbation nach Studienbeginn. Die OWIMS-Studie fand keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen für die Anzahl der Patienten mit einem neuen Auftritt von Exazerbationen im ersten Studienjahr oder für die Exazerbationsrate. Die PRISMS-Studie hingegen sah signifikante Unterschiede zugunsten von Interferon für die Anzahl der Patienten mit einem neuen Auftritt von Schüben im ersten Studienjahr, die Anzahl der Patienten mit einem neuen Auftritt von Exazerbationen in den ersten beiden Studienjahren, die Anzahl der Exazerbationen pro Patient, die Anzahl der moderaten und schweren Exazerbationen pro Patient, und den Anteil exazerbationsfreier Patienten.

Disability Scores u. ä. - Die European-Dose-Comparison-Studie fand keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Dosierungen hinsichtlich Progredienz beim Nine Hole Peg Test (Verschlechterung um mindestens 20 % für die bessere der beiden Hände über mindestens sechs Monate) oder beim EDSS. Die PRISMS-Studie fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Interferondosierungen für EDSS-Score Veränderungen, während sich der EDSS-Score in der Placebogruppe im Vergleich zu den Interferongruppen signifikant mehr verschlechterte (+0,48 Placebo vs. +0,23 und +0,24 für die Interferongruppen). In der Verlängerung der PRISMS-Studie hingegen gab es in der höher dosierten Interferongruppe signifikant weniger bestätigte Ein-Punkt-EDSS-Änderungen pro Patient und Jahr als in der niedriger dosierten Gruppe und in den Cross-over-Gruppen (0,17 vs. 0,22 und 0,24, $p < 0,05$).

Lebensqualität- Keine der Studien berichtete über Lebensqualität.

Bedarf an Steroiden - Die European-Dose-Comparison-Studie fand keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Dosierungen bei jährlicher Steroidbenutzung. Die PRISMS-Studie entdeckte keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Interferondosierungen für die Anzahl der Patienten mit Steroidbehandlung oder die Häufigkeit der Steroidbehandlung, während bei beiden Parametern die Interferongruppen signifikant besser abschnitten als die Placebogruppe. In der Verlängerung der PRISMS-Studie hingegen hatte die höher dosierte Interferongruppe signifikant weniger Steroidbehandlungen pro Jahr als die niedriger dosierte (0,4 vs. 0,5, $p < 0,032$).

Krankenhausaufenthalte u. ä. - Die PRISMS-Studie fand keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit Krankenhausaufenthalten während der Studiendauer zwischen Interferon und Placebo; allerdings verzeichnete die höher dosierte Interferongruppe signifikant weniger Krankenhausaufenthalte als die Placebogruppe (0,25 vs. 0,48 Placebo).

MRI - Die European-Dose-Comparison-Studie berichtete über keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interferondosierungen für die Anzahl und das Volumen der Gadoliniumanreichernden Läsionen, für das Volumen von T1- oder T2-Läsionen, oder für neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen. Die EVIDENCE-Studie hingegen entdeckte einen signifikanten Unterschied zugunsten der Rebif®-Gruppe bei der Anzahl der aktiven T2-Läsionen pro Patient, beim Anteil der aktiven Scans pro Patient und beim Anteil von Patienten ohne aktive Scans. Die Studien MSCRG, OWIMS und PRISMS fanden MRI-Ergebnisse zugunsten von Interferon im Vergleich zu Placebo für Anzahl der Patienten mit aktiven Läsionen und Fläche der Läsionen. Die Verlängerung der PRISMS-Studie fand auch signifikant weniger neue T2-Läsionen pro Patient und Scan in der höher dosierten als in der niedriger dosierten Gruppe.

Unerwünschte Wirkungen - Die European-Dose-Comparison-Studie berichtete über signifikant mehr grippeartige Symptome, Muskelschwäche und Kopfschmerzen mit der höheren Dosis Avonex® als mit der niedrigeren. Die EVIDENCE-Studie berichtete über signifikant mehr Reaktionen an der Injektionsstelle, gestörte Leberfunktion, Anomalien der weißen Blutkörperchen und Lymphopenie in der Rebif®- als in der Avonex®-Gruppe. Die MSCRG-Studie referierte über signifikant mehr grippeartige Symptome, Fieber, und Myalgien und Arthralgien bei Interferontherapie im Vergleich zu Placebo. Die OWIMS-Studie berichtete über signifikant mehr grippeartige Symptome, Fieber, Kopfschmerzen, und Reaktionen an der Injektionsstelle mit Interferon im Vergleich zu Placebo. Die PRISMS-Studie informierte über signifikant mehr Reaktionen an der Injektionsstelle, Lymphopenie und erhöhte Alaninaminotransferase Serumkonzentrationen unter Interferonbehandlung als in der Placebogruppe.

Neutralisierende Antikörper - Bei der European-Dose-Comparison-Studie hatten 2,3 % der Patienten in der niedrig dosierten und 5,8 % der Patienten in der höher dosierten Interferongruppe einen positiven Titer für neutralisierende Antikörper. Die Autoren berichten, dass die Behandlung bei Patienten mit einem positiven Antikörpertiter weniger effektiv war. In der EVIDENCE-Studie hatten 25 % der Patienten in der Rebif®- und 2 % der Patienten in der Avonex®-Gruppe einen positiven Titer für neutralisierende Antikörper (signifikant mehr in der Rebif®-Gruppe). Sie berichten weiterhin, dass sie jedoch keinen Einfluss des Antikörperstatus auf die Effektivität beobachten konnten. In der Verlängerung der PRISMS-Studie gab es in der höher dosierten Gruppe weniger Bildung von neutralisierenden Antikörpern als in der niedriger dosierten Gruppe (14,3 % vs. 23,7 %, $p = 0,02$). Die Studie fand auch Evidenz für die Beeinträchtigung der Wirkung (Exazerbationen und MRI-Parameter) bei Patienten, die positiv für neutralisierende Antikörper waren.

6.5.3.2.2 Interferon beta-1b (IFNB-1b)

Tabelle 16: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS (IFNB-1b) zeigt die Charakteristika der fünf Primärstudien (BEYOND⁶², IFNB MS^{3, 4, 119}, Knobler et al.⁷⁸, OPTIMS^{39, 40}, Saida et al.¹⁴¹), die sich mit dem Effekt von IFNB-1b bei schubförmig remittierender MS befassten.

Tabelle 16: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1b

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>BEYOND⁶², weltweit</p> <p>laufende Studie, noch nicht abgeschlossen</p> <p>Sponsoring: nicht berichtet</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie multizentrisch; Anzahl von Zentren: 150-200 Zentren weltweit</p> <p>Studiendauer: 2 Jahre</p> <p>Follow-up: 2 Jahre</p>	<p>Gesamtzahl: ~2100</p> <p>N IFNB-1b 500: nicht berichtet</p> <p>N IFNB-1b 250: nicht berichtet</p> <p>N Glatirameracetat: nicht berichtet</p> <p>Einschlusskriterien: 15-55 Jahre; keine vorangegangene Behandlung mit Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren; schubförmig-remittierende MS; EDSS = 0-5,5</p> <p>Ausschlusskriterien: nicht berichtet</p> <p>Alter: nicht berichtet</p> <p>Geschlecht: nicht berichtet</p> <p>Krankheitsdauer: nicht berichtet</p> <p>Behinderungsgrad: nicht berichtet</p>	<p>Intervention 1 (IFNB-1b 500): 500 µg Interferon beta-1b, jeden zweiten Tag; Autoinjektor</p> <p>Intervention 2 (IFNB-1b 250): 250 µg Interferon beta-1b, jeden zweiten Tag; Autoinjektor</p> <p>Intervention 3 (Glatirameracetat): 20 mg Glatirameracetat, subkutan, täglich</p> <p>Ko-interventionen: NSAID oder Paracetamol/ Azetaminophen</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hazard Ratio für Exazerbationen <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • verschiedene Werte in bezug auf Exazerbationen • Progredienz (EDSS) • MRI Läsionen • Lebensqualität • Unerwünschte Effekte 	<p>Randomisierung: keine Details</p> <p>Allocation concealment: nicht berichtet</p> <p>Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: nicht berichtet</p> <p>Einschlusskriterien definiert: ja</p> <p>Verblindetes Outcome Assessment: nicht berichtet</p> <p>Verblindete Verabreichung des Medikaments: nicht berichtet</p> <p>Patient verblindet: nicht berichtet</p> <p>Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: laufende Studie</p> <p>Intention to treat Analyse: laufende Studie</p> <p>Withdrawals und Drop-outs beschrieben: laufende Studie</p>

Fortsetzung Tabelle 16: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1b

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>IFNB MS (1993); Kanada/USA^{3,4,119}</p> <p>eingeschlossen in Reviews:^{31,32,43,128}</p> <p>Sponsoring: Triton Biosciences Inc., Berlex Laboratories Inc.</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>multizentrisch;</p> <p>Anzahl von Zentren: 11</p> <p>Studiendauer: 2 Jahre</p> <p>Follow-up: 2 Jahre</p>	<p>Gesamtzahl: 372</p> <p>N IFNB 1,6: 125</p> <p>N IFNB 8,0: 124</p> <p>N Placebo: 123</p> <p>Einschlusskriterien: definitive (klinisch/Labor) schubförmig remittierende MS seit mehr als einem Jahr; mindestens 2 Exazerbationen in den 2 Jahren vor Studienbeginn; keine Exazerbation mindestens 1 Monat vor Studienbeginn; EDSS = 5,5 oder weniger</p> <p>Ausschlusskriterien: Benutzung von ACTH oder Prednison im Monat vor Studienbeginn; vorangegangene Behandlung mit Azathioprin oder Zyklophosphamid</p> <p>Alter: IFNB 1,6: 35,3 Jahre; IFNB 8,0: 35,2 Jahre; P: 36,0 Jahre</p> <p>Geschlecht: 70 % weiblich</p> <p>Krankheitsdauer: IFNB 1,6: 4,7 Jahre; IFNB 8,0: 4,7 Jahre; P: 3,9 Jahre</p> <p>Behinderungsgrad (EDSS): IFNB 1,6: 2,9; IFNB 8,0: 3,0; P: 2,8</p>	<p>Intervention 1 (IFNB 1,6): 1,6 MIU Interferon beta-1b (Betaseron® oder Betaferon®)</p> <p>Intervention 2 (IFNB 8,0): 8,0 MIU Interferon beta-1b</p> <p>Placebo (P): Humanalbumin und Dextrose</p> <p>Verabreichung: IFNB oder Placebo selbst verabreicht jeden zweiten Tag über 2 Jahre</p> <p>Ko-interventionen: Bei Exazerbationen: ACTH oder Prednison</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jährliche Exazerbationsrate über 2 Jahre Anteil der exazerbationsfreien Patienten über 2 Jahre <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patienten mit Progredienz nach 2 Jahren Zeit zur ersten Exazerbation (Median) Dauer und Schweregrad der Exazerbationen Zeit bis Progredienz (Median) EDSS = Expanded Disability Status Scale MRI Läsionen Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: zentral</p> <p>Allocation concealment: unklar</p> <p>Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: Krankheitsdauer länger bei behandelten als unbehandelten Patienten</p> <p>Einschlusskriterien definiert: ja</p> <p>Verblindetes Outcome</p> <p>Assessment: unklar</p> <p>Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja</p> <p>Patient verblindet: ja; aber Zweifel über Verblindung da charakteristische unerwünschte Effekte</p> <p>Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet:</p> <p>Intention to treat Analyse: ja</p> <p>Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; nach 2 Jahren 68 Patienten Withdrawals/Drop-outs (20 in Intervention 1, 25 in Intervention 2, 23 Placebo)</p> <p>Jadad-Qualitätsscore: 4/5</p>

Fortsetzung Tabelle 16: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1b

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>Knobler et al. (1993); USA⁷⁸</p> <p>eingeschlossen in Reviews: ^{43,128}</p> <p>Sponsoring: Triton Biosciences Inc., Berlex Laboratories Inc.</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>multizentrisch;</p> <p>Anzahl von Zentren: 3</p> <p>Studiendauer: 3 Jahre</p> <p>Follow-up: 3 Jahre</p>	<p>Gesamtzahl: 31</p> <p>N IFNB-1b 0,8: 6</p> <p>N IFNB-1b 4,0: 6</p> <p>N IFNB-1b 8,0: 6</p> <p>N IFNB-1b 16,0: 6</p> <p>N Placebo: 7</p> <p>Einschlusskriterien: klinisch definitive schubförmig remittierende MS seit mindestens einem Jahr und weniger als 15 Jahren; mindestens 2 Exazerbationen in den 2 Jahren vor Studienbeginn; in Remissionsphase bei Studienbeitritt</p> <p>Ausschlusskriterien: nicht berichtet</p> <p>Alter: IFNB-1b 0,8: 34,3 Jahre; IFNB-1b 4,0: 38,4 Jahre; IFNB-1b 8,0: 35,4 Jahre; IFNB-1b 16,0: 35,7 Jahre; Placebo: 34,5 Jahre</p> <p>Geschlecht: 48,7 % weiblich</p> <p>Krankheitsdauer: IFNB-1b 0,8: 6,2 Jahre; IFNB-1b 4,0: 8,2 Jahre; IFNB-1b 8,0: 4,2 Jahre; IFNB-1b 16,0: 7,3 Jahre; Placebo: 7,0 Jahre</p> <p>Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1b 0,8: 2,8; IFNB-1b 4,0: 4,0; IFNB-1b 8,0: 2,7; IFNB-1b 16,0: 2,9; Placebo: 3,1</p>	<p>Intervention 1 (IFNB-1b 0,8): 0,8 MIU Interferon beta-1b (Betaseron® oder Betaferon®)</p> <p>Intervention 2 (IFNB-1b 4,0): 4,0 MIU Interferon beta-1b</p> <p>Intervention 3 (IFNB-1b 8,0): 8,0 MIU Interferon beta-1b</p> <p>Intervention 4 (IFNB-1b 16,0): 16,0 MIU Interferon beta-1b (Betaseron® oder Betaferon®)</p> <p>Nach 24 Wochen bekamen alle Patienten der IFNB-1b Gruppen 8,0 MIU</p> <p>Placebo: Humanalbumin</p> <p>Verabreichung: IFNB oder Placebo selbst verabreicht (subkutan) dreimal in der Woche über 3 Jahre</p> <p>Ko-interventionen: Bei Exazerbationen: intravenöses ACTH oder Methylprednison, oder orales Prednison</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patienten, die in den ersten 24 Wochen weiterhin Exazerbationen hatten Jährliche Exazerbationsrate Zeit zur ersten Exazerbation (Median) Anteil der exazerbations-freien Patienten über 3 Jahre <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: keine Angaben</p> <p>Allocation concealment: nicht berichtet</p> <p>Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja</p> <p>Einschlusskriterien definiert: ja</p> <p>Verblindetes Outcome Assessment: nicht berichtet</p> <p>Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja</p> <p>Patient verblindet: ja; aber Zweifel über Verblindung da charakteristische unerwünschte Effekte</p> <p>Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja</p> <p>Intention to treat Analyse: nicht berichtet</p> <p>Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; 13 Withdrawals und Drop-outs (2 IFNB-1b 0,8, 3 IFNB-1b 4,0, 2 IFNB-1b 8,0, 3 IFNB-1b 16,0, 3 Placebo)</p>

Fortsetzung Tabelle 16: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1b

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>OPTIMS (2005)^{39,40} Italy Sponsoring: nicht berichtet Anmerkung: kein vollständiger Bericht</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie multizentrisch; Anzahl von Zentren: 23 Studiendauer: 6 Monate Run-in; 12 Monate randomisierte Phase Follow-up: 12 Monate</p>	<p>Gesamtzahl: 76 N IFNB-1b 8,0: 40 N IFNB-1b 12,0: 36 Einschlußkriterien: schubförmig remittierende MS; Non-Responders (siehe unter Interventionen) Ausschlußkriterien: nicht berichtet Alter: nicht berichtet Geschlecht: nicht berichtet Krankheitsdauer: nicht berichtet Behinderungsgrad: nicht berichtet</p>	<p>Run-in: 6 Monate 8 MIU Interferon beta-1b subkutan alle zwei Tage; dann Aufteilung in „Responders“ und „Non-Responders“ (=andauernde MRI-Aktivität (Gadolinium-positive T1-Läsionen oder neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen) bei monatlichen Untersuchungen). Responder werden weiterhin mit 8 MIU Interferon beta-1b alle zwei Tage behandelt, Non-Responders werden randomisiert in: Intervention 1 (IFNB-1b 8,0): Weiter 8 MIU Interferon beta-1b subkutan alle zwei Tage Intervention 2 (IFNB-1b 12,0): 12 MIU Interferon beta-1b subkutan alle zwei Tage Verabreichung: siehe oben Ko-interventionen: nicht berichtet</p>	<p>Primär: • Neue MRI Läsionen Sekundär: • Verschiedene andere MRI Parameter • Klinische Effekte • Immunologische Effekte • Unerwünschte Wirkungen</p>	<p>Randomisierung: keine Details Allocation concealment: nicht berichtet Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: nicht berichtet Einschlußkriterien definiert: keine Verblindetes Outcome Assessment: ja Verblindete Verabreichung des Medikaments: nicht berichtet Patient verblindet: nicht berichtet Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: nein Intention to treat Analyse: ja Withdrawals und Drop-outs beschrieben: nein</p>

Fortsetzung Tabelle 16: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1b

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
Saida et al. (2005) ¹⁴¹ Japan Sponsoring: Nihon Schering K.K.	Randomisierte kontrollierte Studie multizentrisch; Anzahl von Zentren: nicht berichtet Studiendauer: 2 Jahre Follow-up: 2 Jahre	Gesamtzahl: 205 randomisiert, 188 in ITT Analyse für Effektivität N IFNB-1b 50: 93 N IFNB-1b 250: 95 Einschlusskriterien: Japanische Patienten mit klinisch definitiver schubförmig-remittierender MS, 16-59 Jahre, EDSS ≤7,0, mindestens eine Exazerbation im vorangegangenen Jahr oder mindestens zwei Exazerbationen in den beiden vorangegangenen Jahren; stabiler neurologischer Status mindestens einen Monat vor Studienbeginn Ausschlusskriterien: Schwangerschaft, vorangegangene Behandlung mit Interferon, Radiotherapie, Immunsuppressiva oder Plasmaphorese 1 bis 3 Monate vor Studienbeginn, anderen schweren Komplikationen, psychiatrische Erkrankung, Allergie gegen Studienmedikation, Benutzung experimenteller Therapie 30 Tage vor Studienbeginn. Alter: IFNB-1b 50: 36,3 Jahre SD 11,4; IFNB-1b 250: 35,5 Jahre SD 10,9 Geschlecht: IFNB-1b 50: 68,8 % weiblich; IFNB-1b 250: 72,6 % weiblich Krankheitsdauer: IFNB-1b 50: 8,0 Jahre SD 6,6; IFNB-1b 250: 6,3 Jahre SD 5,3 Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1b 50: 0-3,5: 74,2 %, 4,0-5,5: 8,6 %, 6,0-7,0: 17,2 %; IFNB-1b 250: 0-3,5: 75,8 %, 4,0-5,5: 9,5 %, 6,0-7,0: 14,7 % Subgruppen: optisch-spinale (19,4-23,2 %) versus klassische MS (80,6-76,8 %)	Alle Gruppen: Anfängliche Dosis-Titrationsphase, in der Patienten die Hälfte ihrer zugewiesenen Dosis erhielten; stationärer Krankenhausaufenthalt in den ersten beiden Studienwochen Intervention 1 (IFNB-1b 50): 50 µg Interferon beta-1b Intervention 2 (IFNB-1b 250): 250 µg Interferon beta-1b Verabreichung: subkutan, jeden zweiten Tag; selbst verabreicht (wenn möglich) nach angemessener Trainingsphase Ko-interventionen: Bei Exazerbationen: intravenöses Methylprednison 0,5 g über 3-5 Tage, oder 1,0 g über 3 Tage bei Bedarf	Primär: <ul style="list-style-type: none"> Jährliche Exazerbationsrate Sekundär: <ul style="list-style-type: none"> MRI Läsionen EDSS und NRS Zeit zur ersten und zweiten Exazerbation Anteil von exazerbationsfreien Patienten Unerwünschte Wirkungen (inkl. neutralisierende Antikörper) 	Randomisierung: keine Details Allocation concealment: nicht berichtet Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja Einschlusskriterien definiert: ja Verblindetes Outcome Assessment: ja Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja Patient verblindet: ja Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja Intention to treat Analyse: ja Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; 25 Patienten in jeder Gruppe brachen die Studie vorzeitig ab

ACTH: Kortikotrophin, EDSS: Expanded Disability Status Scale, IFNB-1b: Interferon Beta-1b, g: Gramm, kg: Kilogramm, mg: milligramm, MIU: Million International Units, MRI: Magnetic Resonance Imaging, MS: Multiple Sklerose, µg: microgramm, N: Anzahl, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung

Studiendesign

Die BEYOND-Studie ist noch nicht abgeschlossen. Es liegen noch keine Ergebnisse vor und nur sehr unvollständige Informationen über die Studiencharakteristika. Die Studie ist multizentrisch mit 150 bis 200 teilnehmenden Zentren weltweit angelegt, die Studiendauer beträgt zwei Jahre. Die IFNB-MS-Studie, die Studie von Knobler et al. und die Studie von Saida et al. waren vom Hersteller gesponserte, multizentrische RCT; für die OPTIMS-Studie lagen keine Informationen zu Sponsorenschaft und Verblindung vor, die Studie war multizentrisch. Die IFNB-MS-Studie wurde in Kanada und den USA durchgeführt, die Studie von Knobler et al. in den USA, die OPTIMS-Studie in Italien und die Studie von Saida et al. in Japan. Die Anzahl der teilnehmenden Zentren betrug zwischen drei und 23 (nicht berichtet für Saida et al.); die Studiendauer lag zwischen einem und drei Jahren^{3, 4, 73, 114, 136}.

Teilnehmer

Die Studien schlossen Teilnehmer mit definitiver schubförmig remittierender MS (Klinik, Labor) ein. Bei der IFNB-MS-Studie, der Studie von Knobler et al. und der Studie von Saida et al. war angegeben, dass die Patienten mindestens zwei Exazerbationen in den vorangegangenen zwei Jahren gehabt haben mussten, und in einem bestimmten Zeitraum vor Studienbeginn exazerbationsfrei gewesen sein mussten. Bei der BEYOND- und der IFNB-MS-Studie lag der erforderliche EDSS-Score zwischen 0 und 5,5, bei der Studie von Saida et al. musste er 7,0 oder weniger betragen; die anderen Studien gaben keine erforderlichen EDSS-Scores an. Die Teilnehmerzahl lag zwischen 31 und 372 (über 2.000 geplant für BEYOND), mit sechs bis 125 Personen pro Studiengruppe. Das Durchschnittsalter lag zwischen 34 und 38 Jahren (soweit berichtet). Zwischen 49 % und 73 % waren weiblich (soweit berichtet). Die Krankheitsdauer der MS betrug zwischen vier und acht Jahren. Durchschnittliche EDSS-Scores bei Studienbeginn lagen zwischen 2,7 und 4,0 (bzw. über 75 % zwischen 0 und 3,5 in der Studie von Saida et al.).

Interventionen

Nur zwei der Studien hatten eine Placebogruppe (IFNB-MS-Studie und Knobler et al.). Alle Studien verglichen unterschiedliche Dosierungen von IFNB-1b und nur zwei Studien stellten jeweils die gleiche Dosis gegenüber. Die BEYOND-Studie vergleicht 250 µg mit 500 µg IFNB-1b subkutan jeden zweiten Tag und mit 20 mg Glatirameracetat täglich subkutan als dritte Studiengruppe. Die IFNB-MS-Studie sowie die Studie von Saida et al. verglichen 50 µg und 250 µg IFNB-1b subkutan jeden zweiten Tag, wobei die IFNB-MS-Studie noch eine Placebogruppe als dritte Studiengruppe hatte. Knobler et al. stellten vier verschiedene Dosierungen (mit weniger als zehn Patienten pro Studiengruppe) gegenüber: 25 µg, 125 µg, 250 µg und 500 µg IFNB-1b subkutan dreimal pro Woche; die Studie hatte auch eine Placebogruppe. Nach 24 Wochen bekamen alle Patienten in den Interferongruppen die 250 µg Dosis. Die OPTIMS-Studie war ein Sonderfall. Hier lag das Augenmerk auf Patienten, die nach einer sechsmonatigen Run-in Phase mit 250 µg IFNB-1b subkutan jeden zweiten Tag in Responder oder Non-Responder (anhand von MRI-Aktivität) eingeteilt wurden. Die randomisierte Studie bezog sich nur auf die Non-Responder, die entweder weiterhin 250 µg IFNB-1b subkutan alle zwei Tage erhielten oder die doppelte Dosis (500 µg).

Outcomes

Die primären Outcomeparameter aller Studien bezogen sich auf Exazerbationen, nur die OPTIMS-Studie hatte neue MRI-Läsionen als primären Outcomeparameter. Die BEYOND- und die IFNB-MS-Studie liefern Daten in Bezug auf die Progredienz, die BEYOND-Studie misst zudem die Lebensqualität. Die BEYOND-, die OPTIMS-, Saida et al. und die IFNB-MS-Studie berichten über MRI-Läsionen; Saida et al. und die IFNB-MS-Studie informierten darüber hinaus über EDSS-Werte. Alle Studien teilten unerwünschte Nebenwirkungen mit.

Qualität

Die IFNB-MS-Studie sowie die Studien von Knobler et al. und von Saida et al. waren als doppelt verblindet beschrieben; weder die BEYOND- noch die OPTIMS-Studie berichteten über Verblindung. Keine der Studien, außer der IFNB-MS-Studie, beschrieb den Randomisierungsprozess. Bei den doppelt verblindeten Studien sind ein verblindetes Outcome Assessment und Allocation Concealment anzunehmen, für die anderen Studien lagen die diesbezüglichen Informationen nicht vor. Bei der BEYOND- und der OPTIMS-Studie fanden sich keine Daten zur Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn. Bei den Studien von Knobler et al. und Saida et al. waren die Gruppen, soweit

berichtet, vergleichbar; und bei der IFNB-MS-Studie war die Krankheitsdauer zu Studienbeginn signifikant länger bei den behandelten als bei den unbehandelten Patienten. Die meisten Studien, für die Ergebnisse vorliegen, werteten Daten nach dem ITT-Verfahren aus, nur in der Studie von Knobler et al. wurde hierzu nichts angegeben. Die OPTIMS-Studie berichtete nicht über Studienabbrecher und Drop-outs, bei den anderen Studien beendeten zwischen 18 % und 42 % die Studie nicht. Eindeutige Unterschiede bei den Abbruchraten bestanden nicht zwischen den Studiengruppen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der o. g. Studien sind in Tabelle 17: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS (IFNB-1b) zusammengefasst.

Tabelle 17: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1b

Progredienz				
Studie	Details	Studienende		
IFNB MS 1993 ^{3,4,119}	Patienten mit Progredienz in den ersten beiden Studienjahren (Anzahl) (Progredienz = Verschlechterung ab Studienbeginn um mindestens 1,0 Punkte beim EDSS, die mindestens 3 Monate anhält)	2 Jahre IFNB-1b 8,0: n/N 26/124 P: n/N 34/123 RR 0,73, 95 % CI 0,46 bis 1,15, p=NS		
	Zeit zur Verschlechterung der Behinderung (Jahre)	IFNB-1b 1,6: 3,46 IFNB-1b 8,0: 4,79 P: 4,18 p=NS		
Exazerbationen				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
IFNB MS 1993 ^{3,4,119}	Patienten mit weiterem Auftritt von Exazerbationen in den ersten beiden Studienjahren (Anzahl)		2 Jahre IFNB-1b 1,6: n/N 88/125 IFNB-1b 8,0: n/N 79/124 P: n/N 94/123 IFNB 8,0 versus P, RR 0,83, 95 % CI 0,71 bis 0,98, p<0,05	
	Jährliche Exazerbationsrate		IFNB-1b 1,6: 0,96 IFNB-1b 8,0: 0,78 P: 1,12 p<0,006 Intervention vs Placebo	
	Zeit zur ersten Exazerbation (Median, Tage)		IFNB-1b 1,6: 180 IFNB-1b 8,0: 295, p=0,015 vs Placebo P: 153	
Knobler 1993 ⁷⁸	Patienten mit weiterem Auftritt von Exazerbationen im ersten Studienjahr (Anzahl)		24 Wochen IFNB-1b 0,8: n/N 2/6 (33 %) IFNB-1b 4,0: n/N 4/6 (67 %) IFNB-1b 8,0: n/N 2/6 (33 %) IFNB-1b 16,0: n/N 0/6 P: n/N 4/7 (57 %) RR 0,13, 95 % CI 0,01 bis 1,07, p=NS	
	Jährliche Exazerbationsrate		24 Wochen IFNB-1b 0,8: 0,8, 95 % CI 0,1 bis 2,5 IFNB-1b 4,0: 2,2, 95 % CI 0,9 bis 4,3 IFNB-1b 8,0: 0,9, 95 % CI 0,2 bis 2,7 IFNB-1b 16,0: 0, 95 % CI 0,0 bis 1,2 P: 1,8, 95 % CI 0,7 bis 3,7 p=NS	

Fortsetzung Tabelle 17: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1b

Exazerbationen				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
Saida 2005 ¹⁴¹	Jährliche Exazerbationsrate		IFNB-1b 50: 1,069, 95 % CI 0,909 bis 1,248 IFNB-1b 250: 0,763, 95 % CI 0,628 bis 0,919 p=0,047	
	Zeit zur ersten Exazerbation (Median)		IFNB-1b 50: 360 Tage IFNB-1b 250: 426 Tage p=NS	
	Zeit zur zweiten Exazerbation (25. Perzentil) (Median)		IFNB-1b 50: 382 Tage IFNB-1b 250: 541 Tage p=0,009	
	Exazerbationsdauer		IFNB-1b 50: 16,43 Tage IFNB-1b 250: 7,11 Tage p=0,030	
	Anteil exazerbationsfreier Patienten		IFNB-1b 50: 34,4 % IFNB-1b 250: 44,2 % p=NS	
Disability Scores u.ä.				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
IFNB MS 1993 ^{3,4,119}	EDSS			2 Jahre IFNB-1b 8,0: -0,07 SD 1,40 P: 0,21 SD 1,52 WMD -0,28, 95 % CI -0,64 bis 0,08, p=NS
Lebensqualität	nicht berichtet			
Bedarf an Steroiden	nicht berichtet			
Krankenhausaufenthalte u.ä.				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
IFNB MS 1993 ^{3,4,119}	Krankenhauseinweisungen (Anzahl)		IFNB-1b 1,6: 53 IFNB-1b 8,0: 37 P: 65 IFNB-1b 8,0 versus P, p=0,046	
	Patienten mit Bedarf an Krankenhausaufenthalten (Anzahl)		IFNB-1b 1,6: 25 IFNB-1b 8,0: 21 P: 33 IFNB-1b 8,0 versus P,p=0,05	

Fortsetzung Tabelle 17: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1b

Magnetic Resonance Imaging		Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
Studie	Details			
IFNB MS 1993 ^{3,4,119}	Jährliche Änderung (%) in der Gesamtfläche der Läsionen			2 Jahre IFNB-1b 8,0: 9,4%, Median -5,6% SE 8,5; 73 Patienten P: 43,8%, Median 11,9% SE 14,0; 72 Patienten p<0,001
OPTIMS 2005 ^{39,40}	Anzahl von Patienten ohne MRI Aktivität		signifikant mehr in der IFNB-1b 12,0 Gruppe (p=0,00011)	
Saida 2005 ¹⁴¹	Änderung in der Fläche der MRI Läsionen			IFNB-1b 50: +53,9 mm ² IFNB-1b 250: -338,6 mm ² p=0,035
Unerwünschte Wirkungen		Baseline	Studienende	
Studie	Details			
IFNB MS 1993 ^{3,4,119}	grippeähnliche Symptome		IFNB-1b 8,0: n/N 64/124 P: n/N 22/123 RR 2,89, 95 % CI 1,91 bis 4,37, p<0,05	
	Fieber		IFNB-1b 8,0: n/N 72/124 P: n/N 42/123 RR 1,70, 95 % CI 1,28 bis 2,27, p<0,05	
	Myalgien/Arthralgien		IFNB-1b 8,0: n/N 51/124 P: n/N 30/123 RR 1,69, 95 % CI 1,16 bis 2,46, p<0,05	
	Reaktionen an der Injektionsstelle		IFNB-1b 8,0: n/N 86/124 P: n/N 7/123 RR 12,19, 95 % CI 5,88 bis 25,26, p<0,05	
	schwere psychiatrische Störungen		IFNB-1b 8,0: n/N 21/124 P: n/N 18/123 RR 1,16, 95 % CI 0,65 bis 2,06, p=NS	
	begangener oder versuchter Suizid		IFNB-1b 8,0: n/N 2/124 P: n/N 0/123 RR 4,96, 95 % CI 0,24 bis 102,27, p=NS	
	Leukopenie		IFNB-1b 8,0: n/N 4/124 P: n/N 0/123 RR 8,93, 95 % CI 0,49 bis 164,08, p=NS	
	Lymphopenie		IFNB-1b 8,0: n/N 58/124 P: n/N 36/123 RR 1,60, 95 % CI 1,15 bis 2,23, p<0,05	
	erhöhte Aspartat Aminotransferase		IFNB-1b 8,0: n/N 11/124 P: n/N 4/123 RR 2,73, 95 % CI 0,89 bis 8,33, p=NS	
	erhöhte Alanin Aminotransferase		IFNB-1b 8,0: n/N 25/124 P: n/N 9/123 RR 2,76, 95 % CI 1,34 bis 5,66, p<0,05	
Knobler 1993 ⁷⁸	Schwäche		Betaseron@: 96 % Placebo: 71 %	
	Entzündung an der Injektionsstelle		Betaseron@: 96 % Placebo: 29 %	
	Schmerzen an der Injektionsstelle		Betaseron@: 83 % Placebo: 43 %	
	Paresthesie		Betaseron@: 83 % Placebo: 57 %	
	Fieber		Betaseron@: 54 % Placebo: 43 %	
	Depression		Betaseron@: 50 % Placebo: 29 %	
	verschiedene andere unerwünschte Effekte aufgeführt,		keine offensichtlichen Unterschiede zwischen den Gruppen	
OPTIMS 2005 ^{39,40}			höhere Dosis nicht mit mehr unerwünschten Wirkungen verbunden	
Saida 2005 ¹⁴¹	Vorzeitige Beendigung der Studie wegen unerwünschter Wirkungen		IFNB-1b 50: 5 IFNB-1b 250: 15 p<0,05	
	Fieber		IFNB-1b 50: 58,3 % IFNB-1b 250: 78,1 %	
	Erythema		IFNB-1b 50: 43,8 % IFNB-1b 250: 44,8 %	
	Kopfschmerzen		IFNB-1b 50: 35,4 % IFNB-1b 250: 39,6 %	
	grippeartige Symptome		IFNB-1b 50: 36,5 % IFNB-1b 250: 39,6 %	
	Unwohlsein		IFNB-1b 50: 13,5 % IFNB-1b 250: 29,2 %	
	Übelkeit		IFNB-1b 50: 21,9 % IFNB-1b 250: 13,5 %	
	Schwere Reaktionen an der Injektionsstelle (Nekrose oder Ulzeration)		IFNB-1b 50: 6,3 % IFNB-1b 250: 13,5 %	
	Arthralgie		IFNB-1b 50: 8,3 % IFNB-1b 250: 16,7 %	

Fortsetzung Tabelle 17: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1b

Neutralisierende Antikörper		
Studie	Details	Studienende
IFNB MS 1993 ^{3,4,119}	positiv für neutralisierende Antikörper	IFNB-1b 1,6: 47 % IFNB-1b 8,0: 45 % P: 11 % kein Einfluss auf Schwere der Exazerbationen oder Zeit zwischen Exazerbationen
Knobler 1993 ⁷⁸	positiv für neutralisierende Antikörper	Betaseron®: 58 %; kein Zusammenhang mit Exazerbationsraten oder unerwünschten Effekten zu beobachten
Saida 2005 ¹⁴¹	positiv für neutralisierende Antikörper	IFNB-1b 50 (n=45): 29 % IFNB-1b 250 (n=44): 15 % p<0,05 (?)

CI: Confidence Interval, EDSS: Expanded Disability Status Scale, IFNB-1b: Interferon Beta-1b, MS: Multiple Sklerose, N: Anzahl, NS: nicht Signifikant, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RR: Relatives Risiko, SD: Standardabweichung, u. ä.: und ähnliche

Progredienz - Nur die IFNB-MS-Studie berichtete über Progredienz (definiert als Verschlechterung ab Studienbeginn um mindestens 1,0 Punkte beim EDSS, die mindestens drei Monate anhält). Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Progredienz oder der Zeit zur Verschlechterung der Behinderung beobachtet. Zwischen 21 % und 28 % der Patienten wiesen eine Progredienz auf. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Behinderung betrug zwischen 3,5 und 4,8 Jahren.

Exazerbationen - Im Hinblick auf Exazerbationen kamen die Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die IFNB-MS-Studie fand nach den zwei Studienjahren einen signifikanten Unterschied zugunsten der höheren (aber nicht der niedrigeren) Dosis von IFNB-1b bei der Anzahl der Patienten mit einem weiteren Auftreten von Schüben in den ersten beiden Studienjahren (64 % in der höher dosierten vs. 70 % in der niedriger dosierten Gruppe und 76 % in der Placebogruppe) und für die Zeit bis zur ersten Exazerbation nach Studieneinschluss (295 Tage für die höhere vs. 180 für die niedrigere Dosis und 153 Tage für die Placebogruppe). Die jährliche Schubrate war niedriger in den Interventionsgruppen als in der Placebogruppe (0,78 in der 250 µg-Gruppe, 0,96 in der 50 µg-Gruppe und 1,12 in der Placebogruppe). Knobler et al. hingegen fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen bezüglich der Anzahl der Patienten mit einem weiteren Auftreten von Exazerbationen in den ersten 24 Studienwochen und bezüglich der jährlichen Exazerbationsraten (nicht berichtet für die gesamte Studiendauer). Saida et al. stellten einen signifikanten Unterschied fest zwischen den Studiengruppen zugunsten der höheren Interferondosis bezüglich der jährlichen Exazerbationsrate (0,76 höhere Dosis vs. 1,07), der Zeit zur zweiten Exazerbation (541 vs. 382 Tage) und der Exazerbationsdauer (sieben vs. 16 Tage), aber nicht für die Zeit zur ersten Exazerbation (zwischen 360 und 426 Tagen) und den Anteil schubfreier Patienten (34 % bis 44 %).

Disability Scores u. ä. - Nach zwei Jahren Studiendauer fand die IFNB-MS-Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen Interferon und Placebo in Bezug auf den EDSS-Score.

Lebensqualität - Keine der Studien berichtete über Lebensqualität.

Bedarf an Steroiden - Keine der Studien berichtete über Steroidbedarf.

Krankenhausaufenthalte u. ä. - Bei der IFNB-MS-Studie wurden in der höher dosierten (aber nicht in der niedriger dosierten) Gruppe signifikante Unterschiede zugunsten von Interferon bei der Anzahl der Krankenseinweisungen (37 für die höhere Dosis vs. 53 für die niedrigere Dosis und 65 unter Placebo) und der Anzahl der Patienten mit Bedarf an Krankenhausaufenthalten (21 für die höhere vs. 25 für die niedrigere Dosis und 33 in der Placebogruppe) beobachtet.

MRI - Sowohl die IFNB-MS- als auch die OPTIMS-Studie fanden signifikante Unterschiede zugunsten von IFNB-1b bei den MRI-Ergebnissen. Bei der IFNB-MS-Studie ergab sich eine signifikant geringere Vergrößerung der Gesamtfläche der Läsionen unter Interferonbehandlung. Die OPTIMS-Studie fand signifikant mehr Patienten ohne MRI-Aktivität in der höher dosierten Gruppe und die Studie von Saida et al. fand eine Veränderung der Gesamtfläche der Läsionen zugunsten der höheren Interferondosis.

Unerwünschte Wirkungen - Die IFNB-MS-Studie fand signifikant mehr unerwünschte Effekte in den Interferongruppen in Bezug auf grippeartige Symptome, Fieber, Myalgien und Arthralgien, Reaktionen an der Injektionsstelle, Lymphopenie und erhöhte Werte der Alaninaminotransferase. In der Studie von Knobler et al. traten in den Interferongruppen deutlich mehr Schwäche, Entzündungen und Schmerzen an der Injektionsstelle, Paraesthesien, Fieber und Depressionen auf. In der OPTIMS-Studie wurde nur berichtet, dass die höhere Dosis nicht mit mehr unerwünschten Wirkungen verbunden war als die niedrigere. Bei der Studie von Saida et al. brachen signifikant mehr Patienten in der höher dosierten Gruppe die Studie wegen unerwünschten Wirkungen ab (15 vs. fünf). Deutlich mehr Patienten in der höher dosierten Gruppe hatten Fieber, Unwohlsein, schwere Reaktionen an der Injektionsstelle und Arthralgien (p-Werte nicht berichtet).

Neutralisierende Antikörper - Die IFNB-MS-Studie berichtete, dass zwischen 45 % bis 47 % der Patienten in den Interferongruppen während des Studienverlaufs einen positiven Titer für neutralisierende Antikörper hatte, aber auch 11 % in der Placebogruppe. Die Autoren beobachteten keinen Einfluss des Antikörperstatus auf die Schwere der Exazerbationen oder die Zeit zwischen den Exazerbationen. Knobler et al. beobachteten bei 58 % der Patienten in den Interferongruppen Antikörper gegen IFNB-1b. Sie fanden jedoch keinen Zusammenhang mit den Exazerbationsraten oder unerwünschten Effekten. Saida et al. berichteten über mehr Patienten in der niedriger dosierten Gruppe mit einem positiven Titer für neutralisierende Antikörper als in der höher dosierten (29 % vs. 15 %, unklar ob statistisch signifikant).

6.5.3.2.3 Interferon beta-1a (IFNB-1a) vs. Interferon beta-1b (IFNB-1b)

Tabelle 18: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS (IFNB-1a vs. IFNB-1b) zeigt die Charakteristika der fünf Primärstudien (Barbero et al.¹⁷, Danish National Interferon-beta Project^{92, 93, 153}, Etemadifar et al.⁴², INCOMIN^{16, 41}), die IFNB-1a mit IFNB-1b bei schubförmig remittierender MS verglichen.

Tabelle 18: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a versus Interferon beta-1b

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>Barbero et al. (2004)¹⁷; Italien</p> <p>Sponsoring: nicht berichtet</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>monozentrisch;</p> <p>Studiendauer: 1 Jahr</p> <p>Follow-up: 1 Jahr</p>	<p>Gesamtzahl: 27</p> <p>N IFNB-1b 8,0: 14</p> <p>N Dosisreduktion: 13</p> <p>Einschlusskriterien: definitive schubförmig-remittierende MS; EDSS=1,0-4,0; Behandlung mit Interferon beta-1b (8 MIU jeden zweiten Tag) seit mindestens 36 Monaten; keine Exazerbationen oder Progredienz in den vorangegangenen 24 Monaten; keine MRI Anzeichen von Krankheitsaktivität im vorangegangenen Jahr</p> <p>Ausschlusskriterien: nicht berichtet</p> <p>Alter: IFNB-1b 8,0: 32,9 Jahre SD 6,9;</p> <p>Dosisreduktion: 34,1 Jahre SD 6,8</p> <p>Geschlecht: 77-78 % weiblich</p> <p>Krankheitsdauer: IFNB-1b 8,0: 10,1 Jahre SD 3,3; Dosisreduktion: 10,5 Jahre SD 3,4</p> <p>Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1b 8,0: 2,5 SD 0,95; Dosisreduktion: 2,4 SD 0,95</p>	<p>Intervention 1 (IFNB-1b 8,0): Fortführung der bestehenden Therapie, 250 µg (8,0 MIU) Interferon beta-1b, subkutane Injektion, jeden zweiten Tag</p> <p>Intervention 2 (Dosisreduktion): Langsame Reduktion der Interferon beta Dosis, bis 30 µg (6,0 MIU) Interferon beta-1a, intramuskulär einmal pro Woche (standardisierte Dosisreduktion über 7 Wochen)</p> <p>Verabreichung: siehe oben</p> <p>Ko-interventionen: nicht berichtet</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der exazerbationsfreien Patienten <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progredienz • Exazerbationsrate • Krankenhausaufenthalte • Bedarf an Steroidbehandlungen • MRI Läsionen • Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: keine Details</p> <p>Allocation concealment: nicht berichtet</p> <p>Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja</p> <p>Einschlusskriterien definiert: ja</p> <p>Verblindetes Outcome Assessment: nicht berichtet (ja für MRI Bewertungen)</p> <p>Verblindete Verabreichung des Medikaments: nein (schwierig wegen Injektionsfrequenz etc.)</p> <p>Patient verblindet: nein</p> <p>Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja</p> <p>Intention to treat Analyse: keine Drop-outs</p> <p>Withdrawals und Drop-outs beschrieben: keine Drop-outs oder Withdrawals</p>

Fortsetzung Tabelle 18: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a versus Interferon beta-1b

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>Danish National Interferon-beta Project (2006); Dänemark 92,93,153</p> <p>Sponsoring: nicht berichtet</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie multizentrisch; Anzahl von Zentren: 15 Studiendauer: 2 Jahre Follow-up: 2 Jahre</p>	<p>Gesamtzahl: 301 N IFNB-1a: 143 N IFNB-1b: 158 Einschlußkriterien: definitive schubförmig-remittierende MS (Klinik/Labor); mindestens 2 Exazerbationen in den 2 Jahren vor Studienbeginn; stabile Symptome innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn; 18-55 Jahre; EDSS = 0-5,5 Ausschlußkriterien: Schwangerschaft oder Risiko einer Schwangerschaft; Stillphase; schwere Epilepsie; Lebererkrankung; vorangegangene Behandlung mit Interferon oder Allergie gegen Interferon, Gentamycin oder Paracetamol Alter: IFNB-1a: 37 Jahre (18-55); IFNB-1b: 38 Jahre (19-55) Geschlecht: IFNB-1a: 66 % weiblich; IFNB-1b: 63 % weiblich Krankheitsdauer: IFNB-1a: 6 Jahre (0-35); IFNB-1b: 6 Jahre (0-31) Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1a: 2,98 (0-5,5); IFNB-1b: 2,82 (0-5,5)</p>	<p>Intervention 1 (IFNB-1a): 22 µg Interferon beta-1a (Rebif®), subkutan, einmal pro Woche (Anmerkung: niedriger dosiert als empfohlen) Intervention 2 (IFNB-1b): 250 µg Interferon beta-1b (Betaferon®), subkutan, jeden zweiten Tag Verabreichung: siehe oben, keine weiteren Angaben Ko-interventionen: keine Angaben</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jährliche Exazerbationsrate Zeit zur ersten Exazerbation Bildung von neutralisierenden Antikörpern <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis anhaltende Progredienz Krankenhausaufenthalte Bedarf an Steroidbehandlungen MRI Läsionen Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: ja, adäquat Allocation concealment: unklar Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja Einschlußkriterien definiert: ja Verblindetes Outcome Assessment: ja (für MRI und neutralisierende Antikörper) Verblindete Verabreichung des Medikaments: nein Patient verblindet: nein (schwierig wegen Injektionsfrequenz etc.) Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja Intention to treat Analyse: nein Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; IFNB-1a: 76,9 % waren nach 2 Jahren noch in der Studie (häufigster Grund für Abbruch war Therapieversagen); IFNB-1b: 72,2 % waren nach 2 Jahren noch in der Studie (häufigster Grund für Abbruch waren Nebenwirkungen)</p>

Fortsetzung Tabelle 18: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a versus Interferon beta-1b

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>Etemadifar et al. (2006); Iran⁴²</p> <p>Sponsoring: nicht berichtet</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie monozentrisch</p> <p>Studiendauer: 2 Jahre</p> <p>Follow-up: 2 Jahre</p>	<p>Gesamtzahl: 90</p> <p>N Betaferon®: 30</p> <p>N Avonex®: 30</p> <p>N Rebif®: 30</p> <p>Einschlußkriterien: 15-50 Jahre; schubförmig remittierende MS (Klinik/Labor); ≥2 Exazerbationen in den 2 Jahren vor Studienbeginn; EDSS ≤5,0</p> <p>Ausschlußkriterien: Allergie gegen Interferone; andere chronische Krankheiten; Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, schwerer Depression, Suizidgedanken in den 3 Monaten vor Studienbeginn; Schwangerschaft oder Stillphase</p> <p>Alter: Betaferon®: 29,9 Jahre SD 1,4; Avonex®: 28,1 Jahre SD 1,2; Rebif®: 27,4 Jahre SD 1,2</p> <p>Geschlecht: Betaferon®: 70 % weiblich; Avonex®: 80 % weiblich; Rebif®: 77 % weiblich</p> <p>Krankheitsdauer: Betaferon®: 3,7 Jahre SD 2,3; Avonex®: 2,9 Jahre SD 2,3; Rebif®: 3,2 Jahre SD 2,2</p> <p>Behinderungsgrad (EDSS): Betaferon®: 1,9 SD 0,7; Avonex®: 1,9 SD 1,1; Rebif®: 2,1 SD 1,0</p>	<p>Intervention 1 (Betaferon®): 250 µg (8 MIU) Interferon beta-1b (Betaferon®), subkutane Injektion jeden zweiten Tag</p> <p>Intervention 2 (Avonex®): 30 µg Interferon beta-1a (Avonex®), intramuskuläre Injektion einmal pro Woche</p> <p>Intervention 3 (Rebif®): 44 µg Interferon beta-1a (Rebif®), subkutane Injektion dreimal pro Woche</p> <p>Verabreichung: siehe oben, selbst verabreicht</p> <p>Ko-interventionen: nicht beschrieben</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unklar <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exazerbationen • Anteil von exazerbationsfreien Patienten • EDSS • Unerwünschte Effekte (neutralisierende Antikörper nicht berichtet) 	<p>Randomisierung: keine Details</p> <p>Allocation concealment: nicht berichtet</p> <p>Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja</p> <p>Einschlußkriterien definiert: ja</p> <p>Verblindetes Outcome Assessment: ja</p> <p>Verblindete Verabreichung des Medikaments: unklar</p> <p>Patient verblindet: nein (schwierig wegen Injektionsfrequenz etc.)</p> <p>Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja</p> <p>Intention to treat Analyse: ja</p> <p>Withdrawals und Drop-outs beschrieben: keine Withdrawals oder Drop-outs</p>

Fortsetzung Tabelle 18: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a versus Interferon beta-1b

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>INCOMIN (2002); Italien^{16,41}</p> <p>Sponsoring: Istituto Superiore di Sanita (Italienisches Gesundheitsministerium) und italienische MS Gesellschaft</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie multizentrisch; Anzahl von Zentren: 15 Studiendauer: 2 Jahre Follow-up: 2 Jahre</p>	<p>Gesamtzahl: 188 N IFNB-1a: 92 N IFNB-1b: 96 Einschlusskriterien: 18-50 Jahre; klinisch definitive schubförmig remittierende MS; EDSS = 1,0-3,5; 2 klinisch dokumentierte Exazerbationen in den vorangegangenen 2 Jahren; keine Exazerbation (und Kortikosteroidbehandlung) in mindestens 30 Tagen vor Studienbeginn Ausschlusskriterien: vorangegangene systemische Behandlung mit beta-Interferon oder anderen Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren (außer Kortikosteroiden); Schwangerschaft, Stillphase oder nicht gewillt, adäquate Verhütungsmethoden anzuwenden; schwere Depression oder Suizidversuch in Vorgeschichte; klinisch signifikante Herz-, Leber-, Nieren-, oder Knochenmarkserkrankung Alter: IFNB-1a: 34,9 Jahre SD 7,9; IFNB-1b: 38,8 Jahre SD 7,1 Geschlecht: IFNB-1a: 62 % weiblich; IFNB-1b: 69 % weiblich Krankheitsdauer: IFNB-1a: 6,7 Jahre SD 5,4; IFNB-1b: 5,9 Jahre SD 4,2 Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1a: 1,96 SD 0,7; IFNB-1b: 1,97 SD 0,7</p>	<p>Intervention 1 (IFNB-1a): 30 µg (6 MIU) Interferon beta-1a, intramuskulär, einmal pro Woche Intervention 2 (IFNB-1b): 250 µg (8 MIU) Interferon beta-1b, subkutan, jeden zweiten Tag Verabreichung: selbst verabreicht Ko-interventionen: Paracetamol (4 x 500 mg/Tag) als Prophylaxe für Fieber oder grippeartige Symptome; bei Exazerbationen: intravenöses Methylprednison (1 g/Tag) über 5-10 Tage)</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der exazerbationsfreien Patienten während 24 Monate der Studie <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Exazerbationsrate • Anteil der Patienten ohne Progression • EDSS • Zeit bis bestätigte und anhaltende Progredienz • MRI Läsionen • Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: beschrieben, adäquat Allocation concealment: ja Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja Einschlusskriterien definiert: ja Verblindetes Outcome Assessment: nein (klinische Outcomes); ja (MRI Outcomes) Verblindete Verabreichung des Medikaments: unklar Patient verblindet: unklar Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja Intention to treat Analyse: ja Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; IFNB-1a: 19 Drop-outs und Withdrawals; IFNB-1b: 11 Drop-outs und Withdrawals</p>

EDSS: Expanded Disability Status Scale, g: Gramm, IFNB-1a: Interferon Beta-1a, IFNB-1b: Interferon Beta-1b, mg: Milligramm, MIU: Million International Units, MRI: Magnetic Resonance Imaging, MS: Multiple Sklerose, µg: microgramm, N: Anzahl, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung

Studiendesign

Alle vier Studien waren RCT, die Studien von Barbero et al. und Etemadifar et al. waren monozentrisch, die dänische und die INCOMIN-Studie waren multizentrisch. Bei fast allen Studien war die Sponsorenschaft nicht erwähnt, INCOMIN war vom italienischen Gesundheitsministerium und der italienischen MS-Gesellschaft gesponsert. Zwei Studien kamen aus Italien (Barbero et al. und INCOMIN), eine aus Dänemark (Danish National Interferon beta-Project) und eine aus dem Iran (Etemadifar et al.). Bei den beiden multizentrischen Studien nahmen je 15 Zentren teil. Die Studiendauer lag zwischen einem und zwei Jahren.

Teilnehmer

Die Studien schlossen Teilnehmer mit definitiver schubförmig remittierender MS (Klinik, Labor) ein, die (in der Regel) während eines angegebenen Zeitraums vor Studienbeginn mindestens zwei Exazerbationen hatten, aber kurz vor Studienbeginn exazerbationsfrei waren. Einschlusskriterien für EDSS-Scores lagen zwischen 0 bis 1,0 und 3,5 bis 5,5. Die Teilnehmerzahl lag zwischen 27 und 301 Personen, mit 13 bis 158 Teilnehmenden pro Studiengruppe. Das Durchschnittsalter betrug zwischen 28 und 39 Jahren. Zwischen 62 % und 80 % waren weiblich. Die Krankheitsdauer der MS betrug zwischen zwei und zehn Jahren. Die durchschnittlichen EDSS-Scores bei Studienbeginn lagen zwischen 1,9 und 3,0.

Interventionen

Die dänische Studie verglich 22 µg IFNB-1a (Rebif®) subkutan einmal pro Woche (niedriger dosiert als die empfohlene zugelassene Therapie) mit 250 µg IFNB-1b (Betaferon®) subkutan jeden zweiten Tag. Die INCOMIN-Studie und die Studie von Etemadifar et al. verglichen 30 µg IFNB-1a (Avonex®) intramuskulär einmal pro Woche mit 250 µg IFNB-1b subkutan jeden zweiten Tag. Etemadifar et al. hatte eine dritte Vergleichsgruppe, die mit 44 µg IFNB-1a (Rebif®) subkutan dreimal pro Woche behandelt wurde. Die Studie von Barbero et al. beschäftigte sich mit Dosisreduktion. Einschlusskriterium war eine Behandlung mit 250 µg IFNB-1b subkutan jeden zweiten Tag. Diese Therapie wurde dann entweder fortgeführt, oder reduziert. Die standardisierte Dosisreduktion erfolgte über sieben Wochen und endete mit 30 µg IFNB-1a intramuskulär einmal pro Woche.

Outcomes

Soweit berichtet, bezogen sich die primären Outcomeparameter bei allen Studien auf Exazerbationen. Barbero et al., die dänische und die INCOMIN-Studie berichteten auch Daten in Bezug auf Progredienz. Barbero et al. und die dänische Studie informierten darüber hinaus über Krankenhausaufenthalte, Steroidbedarf und MRI-Läsionen. Auch die INCOMIN-Studie nannte MRI-Läsionen. EDSS-Scores wurden von der Studie von Etemadifar et al. und von der INCOMIN-Studie berichtet. Alle Studien führten unerwünschte Effekte an.

Qualität

Die Studien von Barbero et al. und Etemadifar et al. sowie die dänische Studie waren nicht verblindet, wobei eine Verblindung der Patienten wegen der unterschiedlichen Injektionsfrequenz und Verabreichungsform (subkutan vs. intramuskulär) schwierig wäre; die INCOMIN-Studie berichtete nicht über Verblindung. Nur die dänische und die INCOMIN-Studie beschrieben den Randomisierungsprozess. Alle Studien nannten Ein- und Ausschlusskriterien. Soweit berichtet, waren bei allen Studien die Charakteristika der Teilnehmer in den verschiedenen Studiengruppen zu Studienbeginn vergleichbar. Nur die Studien von Etemadifar et al. und die INCOMIN-Studie erwähnten eine Auswertung nach dem ITT-Verfahren. Bei den Studien von Barbero et al. und Etemadifar et al. gab es keine Studienabbrecher und Drop-outs. In den anderen beiden Studien brachen zwischen 11 % und 28 % der Patienten die Studie vorzeitig ab. Signifikante Unterschiede bei den Abbruchraten bestanden nicht zwischen den Studiengruppen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Vergleiche zwischen IFNB-1a und IFNB-1b sind in Tabelle 19: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS (IFNB-1a vs. IFNB-1b) zusammengefasst.

Tabelle 19: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a versus Interferon beta-1b

Progredienz				
Studie	Details	Studienende		
Barbero 2004 ¹⁷	Patienten mit Progredienz (Anzahl) (Progredienz = Verschlechterung ab Studienbeginn um mindestens 1,0 Punkte beim EDSS über 3 Monate)	1 Jahr IFNB-1b 8,0: 0 Dosisreduktion: 3		
Danish National Interferon-beta Project 2006 ^{92,93,153}	Patienten mit Progredienz (Anzahl) (Progredienz = Verschlechterung ab Studienbeginn um mindestens 1,0 Punkte beim EDSS, bei zwei aufeinanderfolgenden Besuchen)	2 Jahre IFNB-1a: 25,1 % IFNB-1b: 20,9 % p=NS		
	Zeit bis Progredienz	IFNB-1a: 651 Tage IFNB-1b: 645,6 Tage p=NS		
INCOMIN 2002 ^{16,41}	Patienten mit Progredienz (Anzahl) (Progredienz = Verschlechterung ab Studienbeginn um mindestens 1,0 Punkte beim EDSS, die mindestens 6 Monate anhält)	2 Jahre IFNB-1a: 28 (30 %) IFNB-1b: 13 (13 %) RR 0,44, 95 % CI 0,25 bis 0,80; absolute Risikoreduktion 16,9 %, 95 % CI 5,3 bis 28,5; NNT 6, 95 % CI 4 bis 19; p=0,005		
Exazerbationen				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
Barbero 2004 ¹⁷	Exazerbationsfreie Patienten		1 Jahr IFNB-1b 8,0: 11 Dosisreduktion: 3 p=0,006	
	Jährliche Exazerbationsrate		IFNB-1b 8,0: 0,2 SD 0,4 Dosisreduktion: 0,9 SD 0,6 p=0,03	
	Anzahl der Exazerbationen		IFNB-1b 8,0: 3 Dosisreduktion: 12 p=?	

Fortsetzung Tabelle 19: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a versus Interferon beta-1b

Exazerbationen				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
Danish National Interferon-beta Project 2006 ^{92,93,153}	Jährliche Exazerbationsrate		2 Jahre IFNB-1a : 0,70, 95 % CI 0,60 bis 0,81 IFNB-1b : 0,71, 95 % CI 0,61 bis 0,82 p=NS	
	Jährliche Exazerbationsrate (Exazerbationen mit Steroidbehandlung)		2 Jahre IFNB-1a : 0,21, 95 % CI 0,16 bis 0,28 IFNB-1b : 0,20, 95 % CI 0,15 bis 0,27 p=NS	
	Jährliche Exazerbationsrate (Exazerbationen mit Krankenhauseinweisung)		2 Jahre IFNB-1a : 0,17, 95 % CI 0,12 bis 0,23 IFNB-1b : 0,19, 95 % CI 0,14 bis 0,25 p=NS	
	Jährliche Exazerbationsrate		positiv für neutralisierende Antikörper: IFNB-1a : 0,66, 95 % CI 0,40 bis 1,04 IFNB-1b : 0,89, 95 % CI 0,70 bis 1,11 p=NS negativ für neutralisierende Antikörper: IFNB-1a : 0,58, 95 % CI 0,48 bis 0,70 IFNB-1b : 0,53, 95 % CI 0,42 bis 0,66 p=NS	
	Zeit zur ersten Exazerbation		Hazard Ratio IFNB-1a versus IFNB-1b 0,98, 95 % CI 0,72 bis 1,32, p=NS	
Etamadifar 2006 ⁴²	Exazerbationen	Betaferon® : 2,2 SD 0,7 Avonex® : 2,0 SD 0,6 Rebif® : 2,4 SD 1,0	Betaferon® : 0,7 SD 0,7 Avonex® : 1,2 SD 0,9 Rebif® : 0,6 SD 0,9	Betaferon® : -1,5, 95 % CI -1,2 bis -1,8, p<0,001 versus Studienbeginn Avonex® : -0,8, 95 % CI -0,5 bis -1,2, p<0,001 versus Studienbeginn Rebif® : -1,8, 95 % CI -1,3 bis -2,2, p<0,001 versus Studienbeginn p<0,05 Betaferon® und Rebif® versus Avonex®
	Anteil exazerbationsfreier Patienten		Betaferon® : 43,3 % Avonex® : 20,0 % Rebif® : 56,7 % p<0,05 Betaferon®/Rebif® versus Avonex®	

Fortsetzung Tabelle 19: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a versus Interferon beta-1b

Exazerbationen				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
INCOMIN 2002 ^{16,41}	Anteil der exazerbationsfreien Patienten		2 Jahre IFNB-1a: 36 % IFNB-1b: 51% RR 0,76, 95 % CI 0,59 bis 0,99; absolute Risikoreduktion 15 %, 95 % CI 1,2 bis 29,2; NNT 7, 95 % CI 3 bis 85; p=0,03	
	Jährliche Exazerbationsrate pro Patient	IFNB-1a: 1,38 SD 0,52 IFNB-1b: 1,52 SD 0,67	IFNB-1a: 0,7 SD 0,9 IFNB-1b: 0,5 SD 0,7 standardised mean difference -0,31, 95 % CI -0,60 bis -0,02; p=0,03	
	Behandelte Exazerbationen		IFNB-1a: 0,5 SD 0,8 IFNB-1b: 0,38 SD 0,62 standardised mean difference -0,24, 95 % CI -0,53 bis 0,04; p=NS	
Disability Scores u.ä.				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
Barbero 2004 ¹⁷	EDSS	IFNB-1b 8,0: 2,5 SD 0,95 Dosisreduktion: 2,4 SD 0,95	1 Jahr IFNB-1b 8,0: 2,5 SD 0,91 Dosisreduktion: 2,6 SD 1,74 p=NS	
Etemadifar 2006 ⁴²	EDSS	Betaferon®: 1,9 SD 0,7 Avonex®: 1,9 SD 1,1 Rebif®: 2,1 SD 1,0	Betaferon®: 1,2 SD 0,8, p<0,001 versus Studienbeginn Avonex®: 1,8 SD 1,4 Rebif®: 1,8 SD 1,2, p<0,05 versus Studienbeginn	Betaferon®: -0,7, 95 % CI -0,5 bis -0,9, p<0,001 versus Studienbeginn Avonex®: -0,1, 95 % CI 0,2 bis -0,5 Rebif®: -0,3, 95 % CI -0,03 bis -0,5, p<0,05 versus Studienbeginn
INCOMIN 2002 ^{16,41}	EDSS	IFNB-1a: 1,96 SD 0,7 IFNB-1b: 1,97 SD 0,7	2 Jahre IFNB-1a: 2,5 SD 1,1 IFNB-1b: 2,1 SD 1,0 standardised mean difference -0,42, 95 % CI -0,71 bis -0,13; p=004	

Fortsetzung Tabelle 19: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a versus Interferon beta-1b

Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
Lebensqualität				
nicht berichtet				
Bedarf an Steroiden				
nicht berichtet				
Magnetic Resonance Imaging				
Lebensqualität				
nicht berichtet				
Bedarf an Steroiden				
nicht berichtet				
Magnetic Resonance Imaging				
Studie				
Details				
Baseline				
Studienende				
Änderung während der Studie				
Barbero 2004 ¹⁷	Patienten behandelt mit Steroidtherapie (Anzahl)		1 Jahr IFNB-1b 8,0: 3 Dosisreduktion: 8 p=0,006	
Krankenhausaufenthalte u.ä.				
nicht berichtet				
Magnetic Resonance Imaging				
Studie				
Details				
Baseline				
Studienende				
Änderung während der Studie				
Barbero 2004 ¹⁷	Patienten ohne neue T2 Läsionen (Anzahl)		1 Jahr IFNB-1b 8,0: 9 Dosisreduktion: 3 p=0,006	
	Neue T2 Läsionen (Anzahl)		IFNB-1b 8,0: 0,57 SD 0,94 Dosisreduktion: 1,92 SD 1,32 p=0,006	
	Patienten ohne sich vergrößernde T2 Läsionen		IFNB-1b 8,0: 13 Dosisreduktion: 9 p=NS	
	Sich vergrößernde T2 Läsionen (Anzahl)		IFNB-1b 8,0: 0,21 SD 0,8 Dosisreduktion: 0,69 SD 0,95 p=NS	
	Patienten ohne Gadolinium anreichernde Läsionen		IFNB-1b 8,0: 11 Dosisreduktion: 5 p=0,006	
INCOMIN 2002 ^{16,41}	Patienten ohne neue T2 Läsionen (Anzahl)		2 Jahre IFNB-1a (n=73): 19 (26 %) IFNB-1b (n=76): 42 (55 %) RR 0,6, 95 % CI 0,45 bis 0,8; absolute Risikoreduktion 29,2 %, 95 % CI 14,2 bis 44,3; NNT 3, 95 % CI 2 bis 7; p<0,001	
	Patienten ohne Gadolinium anreichernde Läsionen		IFNB-1a (n=73): 36 (49 %) IFNB-1b (n=76): 58 (76 %) RR 0,47, 95 % CI 0,29 bis 0,74; absolute Risikoreduktion 27 %, 95 % CI 12 bis 42; NNT 4, 95 % CI 2 bis 8; p=0,001	
	Patienten ohne MRI Aktivität		IFNB-1a (n=73): 18 (25 %) IFNB-1b (n=76): 39 (51 %) RR 0,65, 95 % CI 0,50 bis 0,84; absolute Risikoreduktion 26,7 %, 95 % CI 11,7 bis 41,6; NNT 4, 95 % CI 3 bis 9; p=0,001	

Fortsetzung Tabelle 19: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Interferon beta-1a versus Interferon beta-1b

Unerwünschte Wirkungen		
Studie	Details	Studienende
Barbero 2004 ¹⁷	unerwünschte Effekte nicht berichtet	
Danish National Interferon-beta Project 2006 ^{92,93,153}	Unerwünschte Effekte für all Gruppen; keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen	grippeartige Symptome bei 9,5 %, Fieber bei 4,8 %, Hautreaktionen bei 5,1 %, Depression bei 4,0 %
INCOMIN 2002 ^{16,41}	Abbruch der Behandlung wegen unerwünschten Wirkungen	IFNB-1a: 1 IFNB-1b: 5
	grippeartige Symptome	IFNB-1a: 76 % IFNB-1b: 77 % p=NS
	Fieber	IFNB-1a: 72 % IFNB-1b: 73 % p=NS
	Kopfschmerzen	IFNB-1a: 7 % IFNB-1b: 16 % p=0,05
	Reaktionen an der Injektionsstelle	IFNB-1a: 8 % IFNB-1b: 37 % p<0,0001
	Müdigkeit	IFNB-1a: 59 % IFNB-1b: 48 % p=NS
	Myalgie	IFNB-1a: 20 % IFNB-1b: 13 % p=NS
	Spastizität	IFNB-1a: 7 % IFNB-1b: 10 % p=NS
	Depression	IFNB-1a: 22 % IFNB-1b: 19 % p=NS
	Leukopenie	IFNB-1a: 11 % IFNB-1b: 14 % p=NS
	Erhöhte Leberenzyme	IFNB-1a: 26 % IFNB-1b: 23 % p=NS
	Veränderte Schilddrüsenfunktion	IFNB-1a: 2 % IFNB-1b: 5 % p=NS
Neutralisierende Antikörper		
Studie	Details	Studienende
Barbero 2004 ¹⁷	positiv für neutralisierende Antikörper (≥20 neutralisierende Einheiten pro ml)	1 Jahr IFNB-1b 8,0: 4 (3 schon positiv bei Studienbeginn) Dosisreduktion: 2 (beide schon positiv bei Studienbeginn) p=NS
INCOMIN 2002 ^{16,41}	neutralisierende Antikörper (positiv = Titer ≥1:20)	0-12 Monate IFNB-1a: 7 % positiv IFNB-1b: 30 % positiv p=0,0004; kein Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Exazerbationen 13-24 Monate IFNB-1a: 6 % positiv IFNB-1b: 22 % positiv p=0,01; kein Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Exazerbationen

CI: Confidence Interval, EDSS: Expanded Disability Status Scale, IFNB-1a: Interferon Beta-1a, IFNB-1b: Interferon Beta-1b, ml: Milliliter, MS: Multiple Sklerose, N: Anzahl, NS: nicht Signifikant, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, SNRS: Scripps Neurological Rating Scale, u. ä.: und ähnliches

Progredienz - In der Studie von Barbero et al. wurden in der Dosisreduktionsgruppe drei Patienten mit Progredienz (Verschlechterung ab Studienbeginn um mindestens 1,0 Punkte beim EDSS über drei Monate) beobachtet, in der Vergleichsgruppe keine. Es ist nicht angegeben, ob der Unterschied signifikant war. Die dänische Studie fand keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen für Progredienz (Verschlechterung ab Studienbeginn um mindestens 1,0 Punkte beim EDSS, bei zwei aufeinander folgenden Besuchen) über zwei Jahre. Bei der INCOMIN-Studie wurde nach zwei Jahren signifikant weniger Progredienz bei den Patienten in der IFNB-1b-Gruppe beobachtet (13 %) als in der IFNB-1a-Gruppe (30 %).

Exazerbationen - In der Studie von Barbero et al. wurden in der Dosisreduktionsgruppe signifikant weniger exazerbationsfreie Patienten beobachtet (drei vs. elf) und die Exazerbationsrate war signifikant höher (0,9 vs. 0,2). Die dänische Studie fand keinen signifikanten Unterschied zwischen IFNB-1a und IFNB-1b bei der jährlichen Exazerbationsrate (0,70 bis 0,71), bei der Exazerbationsrate mit Steroidbehandlung (0,20 bis 0,21), bei der Exazerbationsrate mit Krankenhauseinweisung (0,17 bis 0,19) oder hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Exazerbation nach Studienbeginn. In der Studie von Etemadifar et al. war die Anzahl der Exazerbationen in den Betaferon®- (IFNB-1b) und Rebif®- (IFNB-1a) Gruppen signifikant geringer als in der Avonex®-Gruppe (IFNB-1a) (0,7 Betaferon®, 0,6 Rebif®, 1,2 Avonex®). Auch der Anteil schubfreier Patienten war signifikant geringer in den Betaferon®- und Rebif®-Gruppen als in der Avonex®-Gruppe (43,3 % Betaferon®, 56,7 % Rebif®, 20 % Avonex®). Auch in der INCOMIN-Studie schnitt IFNB-1b signifikant besser ab bezüglich der Exazerbationen als Avonex®. Der Anteil exazerbationsfreier Patienten in der IFNB-1b-Gruppe betrug bei Studienende 51 % gegenüber 36 % in der IFNB-1a-Gruppe und die jährliche Exazerbationsrate 0,5 gegenüber 0,7. Bei der Anzahl der behandelten Exazerbationen bestand kein signifikanter Unterschied (0,4 vs. 0,5).

Disability Scores u. ä. - Die Studien von Barbero et al. und von Etemadifar et al. fanden keinen signifikanten Unterschied bei den EDSS-Scores zwischen den Gruppen bei Studienende. Nur die Betaferon®- und Rebif®-Gruppen wiesen eine signifikante Verbesserung im Vergleich zum Studienbeginn auf. In der INCOMIN-Studie hatte die IFNB-1b-Gruppe bei Studienende einen signifikant niedrigeren EDSS-Score als die Avonex®-Gruppe (2,1 vs. 2,5).

Lebensqualität - Keine der Studien berichtete über Lebensqualität.

Bedarf an Steroiden - In der Studie von Barbero et al. benötigten signifikant mehr Patienten in der Dosisreduktionsgruppe eine Steroidtherapie als in der Vergleichsgruppe (acht vs. drei).

Krankenhausaufenthalte u. ä. - Keine der Studien berichtete über Krankenhausaufenthalte.

MRI - In der Studie von Barbero et al. war in der Dosisreduktionsgruppe die Anzahl der Patienten ohne neue T2-Läsionen und ohne Gadoliniumanreichernde Läsionen signifikant niedriger und die Anzahl der neuen T2-Läsionen signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Es bestand kein Unterschied bei der Anzahl der Patienten ohne sich vergrößernde T2-Läsionen und bei der Anzahl sich vergrößernder T2-Läsionen. Bei der INCOMIN-Studie schnitt IFNB-1b signifikant besser ab als IFNB-1a bezüglich der Anzahl der Patienten ohne neue T2-Läsionen, der Anzahl der Patienten ohne Gadoliniumanreichernde Läsionen und dem Anteil der Patienten ohne MRI-Aktivität.

Unerwünschte Wirkungen - Barbero et al. und Etemadifar et al. berichteten nicht über unerwünschte Wirkungen. Die dänische Studie teilte grippeartige Symptome, Fieber, Hautreaktionen und Depression in beiden Gruppen mit, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu beobachten. Bei der INCOMIN-Studie traten bei über 70 % der Patienten grippeartige Symptome und Fieber auf sowie Müdigkeit bei 48 % bis 59 %, Myalgien bei 13 % bis 20 %, Spastizität bei 7 % bis 10 %, Depression bei 19 % bis 22 %, Leukopenie bei 11 % bis 14 %, und erhöhte Leberenzymwerte bei 23 % bis 26 %. In der IFNB-1b-Gruppe traten signifikant mehr Reaktionen an der Injektionsstelle auf (37 % vs. 8 % für Avonex®) sowie Kopfschmerzen (16 % vs. 7 % für Avonex®).

Neutralisierende Antikörper - In der Studie von Barbero et al. bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Bildung von neutralisierenden Antikörpern. Fünf der sechs Patienten mit positiven Titern für neutralisierende Antikörper hatten bereits zu Studienbeginn positive Werte. Bei der INCOMIN-Studie hatten signifikant mehr Patienten in der IFNB-1b-Gruppe positive Titer für neutralisierende Antikörper als in der Avonex®-Gruppe (22 % vs. 6 % bei Studienende). Ein Unterschied bezüglich positiver Antikörperwerte zwischen Patienten mit oder ohne Exazerbationen wurde jedoch nicht festgestellt.

6.5.3.2.4 Natalizumab

Tabelle 20: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS (Natalizumab) zeigt die Charakteristika der drei Primärstudien (AFFIRM¹²⁴, Miller et al.¹⁰⁴, SENTINEL¹³⁷), die sich mit dem Effekt von Natalizumab bei schubförmig remittierender MS befassten.

Tabelle 20: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Natalizumab

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>AFFIRM (2006)¹²⁴; weltweit</p> <p>Sponsoring: Biogen Idec, Elan Pharmaceuticals</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>multizentrisch; Anzahl von Zentren: 99 Zentren in Europa, Nordamerika, Australien, Neuseeland</p> <p>Studiendauer: bis zu 116 Wochen</p> <p>Follow-up: 2 Jahre</p>	<p>Gesamtzahl: 942</p> <p>N Natalizumab (N): 627</p> <p>N Placebo (P): 315</p> <p>Einschlusskriterien: 18-50 Jahre; schubförmig remittierende MS, EDSS=0-5,0; MRI Läsionen konsistent mit MS; mindestens eine dokumentierte Exazerbation in den vorangegangenen 12 Monaten</p> <p>Ausschlusskriterien: progrediente MS; Exazerbation in den 50 Tagen vor Studienbeginn, Behandlung mit Zyklophosphamid oder Mitoxantron im vorangegangenen Jahr oder Interferon-beta</p> <p>Glatirameracetat, Zyklosporin, Azathioprin, Methotrexat oder intravenöses Immunglobulin in den vorangegangenen 6 Monaten</p> <p>Alter: N: 35,6 Jahre SD 8,5; P: 36,7 Jahre SD 7,8</p> <p>Geschlecht: N: 72 % weiblich; P: 67 % weiblich</p> <p>Krankheitsdauer: N: 5,0 Jahre (0-34); P: 6,0 Jahre (0-33)</p> <p>Behinderungsgrad (EDSS): N: 2,3 SD 1,2; P: 2,3 SD 1,2</p>	<p>Natalizumab (N): 300 mg Natalizumab</p> <p>Placebo (P): keine Details</p> <p>Verabreichung: intravenöse Infusion alle 4 Wochen</p> <p>Ko-interventionen: nicht berichtet</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progredienz <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Exazerbationsrate • Multiple Sclerosis Functional Composite • MRI Läsionen • Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: beschrieben, adäquat</p> <p>Allocation concealment: ja</p> <p>Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja</p> <p>Einschlusskriterien definiert: ja</p> <p>Verblindetes Outcome Assessment: ja</p> <p>Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja</p> <p>Patient verblindet: ja</p> <p>Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja</p> <p>Intention to treat Analyse: ja</p> <p>Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; N: 52 Studienabbruch, 24 beendeten Studienmedikation vorzeitig aber blieben in der Studie; P: 31 Studienabbruch, 15 beendeten Studienmedikation vorzeitig aber blieben in der Studie</p>

Fortsetzung Tabelle 20: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Natalizumab

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>Miller et al. (2003); USA, Kanada, UK¹⁰⁴</p> <p>Sponsoring: Biogen, Elan Pharmaceuticals</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie multizentrisch; Anzahl von Zentren: 36 Studiendauer: 6 Monate Follow-up: 1 Jahr</p>	<p>Gesamtzahl: 213 N Intervention 1 (N3): 68 N Intervention 2 (N6): 74 N Placebo (P): 71 Einschlusskriterien: 18-65 Jahre; definitive schubförmig remittierende oder sekundär progrediente MS (Klinik/Labor); EDSS=2,0-6,5; ≥3 T2 MRI Läsionen Ausschlusskriterien: Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren in den vorangegangenen 3 Monaten; Exazerbation oder systemische Kortikosteroide in den vorangegangenen 30 Tagen. Alter: N3: 42,8 Jahre (22-65); N6: 44,9 Jahre (30-63); P: 42,9 Jahre (22-66) Geschlecht: N3: 69 % weiblich; N6: 80 % weiblich; P: 65 % weiblich Krankheitsdauer: N3: 11,6 Jahre (0-40); N6: 13,1 Jahre (2-39); P: 10,2 Jahre (1-32) Behinderungsgrad (EDSS): N3: 4,2 (1,0-6,5); N6: 4,3 (0,0-6,5); P: 4,4 (2,0-6,5) MS Typ: N3: 69 % schubförmig remittierend, 31 % sekundär progredient; N6: 70 % schubförmig remittierend, 30 % sekundär progredient; P: 63 % schubförmig remittierend, 37 % sekundär progredient</p>	<p>Intervention 1 (N3): 3 mg/kg Körpergewicht Natalizumab Intervention 2 (N6): 6 mg/kg Körpergewicht Natalizumab Placebo (P): keine Details Verabreichung: intravenöse Infusion einmal in 28 Tagen Ko-interventionen: nicht berichtet</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl neuer Gadolinium-anreichernder Läsionen <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> andere MRI Parameter Exazerbationsrate EDSS Zeit bis bestätigte und anhaltende Progredienz MRI Läsionen Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: beschrieben, adäquat Allocation concealment: ja Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja Einschlusskriterien definiert: ja Verblindetes Outcome Assessment: ja Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja Patient verblindet: ja Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja Intention to treat Analyse: ja Withdrawals und Drop-outs beschrieben: zum Teil; N3: 5 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab (4 davon blieben in der Studie); N6: 8 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab (1 davon blieb in der Studie); P: 5 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab (3 davon blieben in der Studie)</p>

Fortsetzung Tabelle 20: Beschreibung RCT – Schubförmig remittierende MS Natalizumab

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
SENTINEL (2006); Europa, USA ¹³⁷ Sponsoring: Biogen Idec, Elan Pharmaceuticals	Randomisierte kontrollierte Studie multizentrisch; Anzahl von Zentren: 124 Studiendauer: 2 Jahre Follow-up: 2 Jahre Anmerkung: die Studie wurde ca. 1 Monat vorzeitig beendet wegen zweier Berichte von progredienter multifokaler Leukoenzephalopathie	Gesamtzahl: 1171 N Intervention 1 (NI): 589 N Intervention 2 (I): 582 Einschlußkriterien: 18-55 Jahre; schubförmig remittierende MS; EDSS=0-5,5; MRI Läsionen konsistent mit MS; Behandlung mit Interferon beta-1a seit mindestens einem Jahr vor Studienbeginn Ausschlußkriterien: progrediente MS; Exazerbation innerhalb von 50 Tagen vor Studienbeginn; Behandlung mit verlaufsmodifizierender Therapie (außer s.o.) innerhalb der 12 Monate vor Studienbeginn Alter: NI: 38,8 Jahre SD 7,7; I: 39,1 Jahre SD 7,6 Geschlecht: NI: 75 % weiblich; I: 72 % weiblich Krankheitsdauer: NI: 7,0 Jahre (1-34); I: 8,0 Jahre (1-34) Behinderungsgrad (EDSS): NI: 2,4 SD 1,1; I: 2,5 SD 1,1 Dauer IFNB-1a: NI: 33,6 Monate SE 0,7; I: 35,4 Monate SE 0,7	Intervention 1 (NI): 300 mg Natalizumab plus 30 µg Interferon beta-1a (Avonex®) Intervention 2 (I): Placebo plus 30 µg Interferon beta-1a (Avonex®) Verabreichung: Natalizumab intravenös einmal alle vier Wochen; Interferon intramuskulär einmal pro Woche Ko-interventionen: nicht berichtet	Primär: • Progredienz Sekundär: • Jährliche Exazerbationsrate • Multiple Sclerosis Functional Composite • MRI Läsionen • Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper)	Randomisierung: beschrieben, adäquat Allocation concealment: ja Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja Einschlußkriterien definiert: ja Verblindetes Outcome Assessment: ja Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja Patient verblindet: ja Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja Intention to treat Analyse: ja Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; NI: 73 Studienabbruch, 24 beendeten Studienmedikation vorzeitig aber blieben in der Studie; I: 95 Studienabbruch, 35 beendeten Studienmedikation vorzeitig aber blieben in der Studie

ACTH: Kortikotrophin, EDSS: Expanded Disability Status Scale, IFNB-1a: Interferon Beta-1a, I: Placebo plus 30 µg Interferon beta-1a, kg: Kilogramm, MIU: Million International Units, MRI: Magnetic Resonance Imaging, MS: Multiple Sklerose, µg: microgramm, N: Anzahl, N1: 300 mg Natalizumab plus 30 µg Interferon beta-1a, N3: 3 mg/kg Körpergewicht Natalizumab, N6: 6 mg/kg Körpergewicht Natalizumab, NRS: Neurological Rating Scale, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, SE: Standard Error, SNRS, Scripps Neurological Rating Scale, USA: Vereinigte Staaten

Studiendesign

Alle drei Studien waren vom Hersteller gesponserte multizentrische RCT. AFFIRM war eine weltweite Studie, die Studie von Miller et al. wurde in Nordamerika und Großbritannien durchgeführt sowie die SENTINEL-Studie in Europa und den USA. Die Anzahl der teilnehmenden Zentren betrug von 36 bis 124. Die Studiendauer lag zwischen sechs Monaten und zwei Jahren, die Beobachtungsdauer zwischen einem und zwei Jahren. Die SENTINEL-Studie wurde wegen zweier Fälle von progredienter multifokaler Leukoenzephalopathie ca. einen Monat vorzeitig abgebrochen.

Teilnehmer

Alle Studien schlossen Teilnehmer mit definitiver schubförmig remittierender MS im Alter von 18 bis zwischen 50 und 65 Jahren ein. Die Studie von Miller et al. schloss auch Patienten mit sekundär progredienter MS ein. Die Einschlusskriterien für EDSS-Scores lagen zwischen 0 bis 2,0 und 5,0 bis 6,5. Die Teilnehmer der SENTINEL-Studie mussten seit mindestens einem Jahr vor Studienbeginn mit IFNB-1a behandelt worden sein. Die Teilnehmerzahl lag zwischen 213 und 1.171, mit 68 bis 589 Personen pro Studiengruppe. Das Durchschnittsalter lag zwischen 36 und 45 Jahren. Die Krankheitsdauer der MS betrug zwischen fünf und 13 Jahren. Die durchschnittlichen EDSS-Scores bei Studienbeginn lagen zwischen 2,3 und 4,4. In der Studie von Miller et al. hatten 63 % bis 70 % der Patienten eine schubförmig remittierende MS und 30 % bis 37 % eine sekundär progrediente MS.

Interventionen

Alle drei Studien stellten unterschiedliche Interventionen gegenüber. Die AFFIRM-Studie verglich 300 mg Natalizumab intravenös alle vier Wochen mit Placebo, die Studie von Miller et al. 3 mg Natalizumab pro kg Körpergewicht mit 6 mg Natalizumab pro kg Körpergewicht intravenös alle vier Wochen und Placebo. Die SENTINEL-Studie verglich 300 mg Natalizumab intravenös alle vier Wochen plus 30 µg IFNB-1a (Avonex®) intramuskulär einmal pro Woche mit Avonex®-Monotherapie.

Outcomes

Bei der AFFIRM- und bei der SENTINEL-Studie war Progredienz der primäre Outcomeparameter. Bei der Studie von Miller et al. war die Anzahl neuer Gadoliniumanreichernder Läsionen der primäre Outcomeparameter. Alle Studien berichteten darüber hinaus über MRI-Parameter, Outcomes in Bezug auf Exazerbationen, und unerwünschte Effekte. AFFIRM und SENTINEL benutzen auch den MSFC. Miller et al. berichteten auch über Progredienz und EDSS-Scores.

Qualität

Alle drei Studien waren doppelt verblindet und beschrieben den Randomisierungsprozess. Bei allen war ein verblindetes Outcome Assessment und Allocation Concealment gewährleistet. Sie beschrieben Ein- und Ausschlusskriterien. Soweit genannt, waren bei allen Studien die Charakteristika der Teilnehmer in den verschiedenen Studiengruppen zu Studienbeginn vergleichbar. Alle Studien wurden nach dem ITT-Verfahren ausgewertet und berichteten über Studienabbrecher und Drop-outs. Zwischen 8 % und 16 % der Patienten beendeten die Studie vorzeitig. Zwischen 1 % und 6 % brachen die Studienmedikation ab, blieben aber bis Studienende unter Beobachtung. Ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen Studienabbruch und Studiengruppe war nicht erkennbar.

Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser drei RCT sind in Tabelle 21: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS (Natalizumab) dokumentiert.

Tabelle 21: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Natalizumab

Progredienz				
Studie	Details	Studienende		
AFFIRM 2006 ¹²⁴	Progredienz (EDSS Erhöhung um 1,0 oder mehr von Baseline Score von 1,0 oder höher, oder um 1,5 oder mehr von Baseline Score von 0; mindestens 12 Wochen anhaltend)	2 Jahre N: 17 % P: 29 % p<0,001		
SENTINEL 2006 ¹³⁷	Progredienz (EDSS Erhöhung um 1,0 oder mehr von Baseline Score von 1,0 oder höher, oder um 1,5 oder mehr von Baseline Score von 0; mindestens 12 Wochen anhaltend)	NI: 23 % I: 29 % p=0,02		
Exazerbationen				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
AFFIRM 2006 ¹²⁴	Jährliche Exazerbationsrate	N: 1,53 SD 0,91 P: 1,50 SD 0,77	2 Jahre N: 0,24 P: 0,75 p<0,001	
Miller 2003 ¹⁰⁴	Anzahl Patienten mit Exazerbation		6 Monate N3: 13 N6: 14 P: 27 Natalizumab vs Placebo p=0,02 kein Unterschied bei 1 Jahr Follow-Up	
SENTINEL 2006 ¹³⁷	Jährliche Exazerbationsrate	NI: 1,44 SD 0,75 I: 1,49 SD 0,72	2 Jahre NI: 0,34, 95 % CI 0,29 bis 0,39 I: 0,75, 95 % CI 0,67 bis 0,84 p<0,001	
Disability Scores u.ä.	nicht berichtet			
Lebensqualität	nicht berichtet			
Bedarf an Steroiden	nicht berichtet			
Krankenhausaufenthalte u.ä.	nicht berichtet			

Fortsetzung Tabelle 21: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Natalizumab

Magnetic Resonance Imaging				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
AFFIRM 2006 ¹²⁴	Gadolinium-anreichernde Läsionen (Anzahl)	N: 2,2 SD 4,7 (0-36) P: 2,0 SD 4,8 (0-39)	2 Jahre N: 0,1 SD 1,4 P: 1,2 SD 3,9 p<0,001	
	T2 Läsionen (Anzahl)	N: <9: 5 % ; ≥9: 95 % P: <9: 5 % ; ≥9: 95 %	neue Läsionen: N: 1,9 SD 9,2 (0-196) P: 11,0 SD 15,7 (0-91) p<0,001	
Miller 2003 ¹⁰⁴	Neue Gadolinium-anreichernde Läsionen (Anzahl)	Monat -1 bis Baseline N3: 1,3 (0-32) N6: 1,4 (0-12) P: 1,3 (0-28)	Monat 0 bis 6 N3: 0,7 N6: 1,1 P: 9,6 Natalizumab vs Placebo p<0,001 bei 1 Jahr Follow-Up keine Unterschiede mehr	
	Scans mit Aktivität		Monat 0 bis 6 N3: 9 % N6: 11 % P: 39 % Natalizumab vs Placebo p<0,001 bei 1 Jahr Follow-Up keine Unterschiede mehr	
SENTINEL 2006 ¹³⁷	Gadolinium-anreichernde Läsionen (Anzahl)	NI: 0,9 SD 2,5 (0-24) I: 0,9 SD 1,9 (0-16)	2 Jahre NI: 0,1 SD 0,6 I: 0,9 SD 3,2 p<0,001	
	T2 Läsionen (Anzahl)	NI: <9: 11 % ; ≥9: 88 % I: <9: 9 % ; ≥9: 91 %	neue Läsionen: NI: 0,9 SD 2,1 (0-27) I: 5,4 SD 8,7 (0-64) p<0,001	

Fortsetzung Tabelle 21: Ergebnisse RCT – Schubförmig remittierende MS Natalizumab

Unerwünschte Wirkungen			
Studie	Details	Studienende	
AFFIRM 2006 ¹²⁴	Studienabbruch wegen unerwünschter Effekte	N: 15 P: 6	
	Kopfschmerzen	N: 38 % P: 33 % p=NS	
	Müdigkeit	N: 27 % P: 21 % p<0,05	
	Allergische Reaktion	N: 9 % P: 4 % p<0,05	
	Reaktionen auf Infusion	N: 24 % P: 18 % p<0,05	
Miller 2003 ¹⁰⁴	viele andere unerwünschte Effekte aufgelistet	kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen	
	Kopfschmerzen	N3: 40 % N6: 27 % P: 38 %	
	Infektion	N3: 22 % N6: 19 % P: 15 %	
SENTINEL 2006 ¹³⁷	viele andere unerwünschte Effekte aufgelistet	kein Unterschied in Vergleich zu Placebo	
	Studienabbruch wegen unerwünschter Effekte	NI: 17 I: 14	
	Kopfschmerzen	NI: 46 % I: 44 % p=NS	
	Angstgefühle	NI: 12 % I: 8 % p<0,05	
	Peripheres Ödem	NI: 5 % I: 1 % p<0,05	
	Reaktionen auf Infusion	NI: 24 % I: 20 % p=NS	
	progrediente multifokale Leukoenzephalopathie	NI: n=1, plus 1 nach Studienende, 1 davon tödlich I: 0	
viele andere unerwünschte Effekte aufgelistet,	kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen		
Neutralisierende Antikörper			
Studie	Details	Studienende	
AFFIRM 2006 ¹²⁴	neutralisierende Antikörper	N: 9 % Antikörper gegen Natalizumab; 6 % mit andauernder Antikörperbildung (mindestes zu zwei Zeitpunkten mit mindestens 42 Tagen Zwischenzeit gemessen), die zu einem Verlust der Effektivität und zu unerwünschten Effekten im Zusammenhang mit der Infusion führte	
Miller 2003 ¹⁰⁴	neutralisierende Antikörper	bei 11 % der Patienten in den Natalizumabgruppen	
SENTINEL 2006 ¹³⁷	neutralisierende Antikörper	NI: 12 % Antikörper gegen Natalizumab; 6 % mit andauernder Antikörperbildung (mindestes zu zwei Zeitpunkten mit mindestens 42 Tagen Zwischenzeit gemessen), die zu einem Verlust der Effektivität und zu unerwünschten Effekten im Zusammenhang mit der Infusion führte; 1 % hatten Antikörper gegen Interferon beta-1a I: weniger als 1 % hatten Antikörper gegen Interferon beta-1a	

CI: Confidence Interval, EDSS: Expanded Disability Status Scale, I: Placebo plus 30 µg Interferon beta-1a, IFNB-1a: Interferon Beta-1a, MS: Multiple Sklerose, N: Anzahl, NI: 300 mg Natalizumab plus 30 µg Interferon beta-1a, N3: 3 mg/kg Körpergewicht Natalizumab, N6: 6 mg/kg Körpergewicht Natalizumab NS: nicht Signifikant, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, SNRS: Scripps Neurological Rating Scale, u. ä.: und ähnliches

Progredienz - Sowohl die AFFIRM- als auch die SENTINEL-Studie fanden in den Natalizumabgruppen eine signifikant niedrigere Progredienz (definiert als EDSS-Erhöhung um 1,0 oder mehr von Baselinescore von 1,0 oder höher oder um 1,5 oder mehr von Baselinescore von 0, mindestens zwölf Wochen anhaltend) als in den Vergleichsgruppen. In den Natalizumabgruppen wiesen zwischen 17 % und 23 % der Patienten eine Progredienz auf, in den Vergleichsgruppen 29 %.

Exazerbationen - Sowohl in der AFFIRM- als auch in der SENTINEL-Studie waren nach zwei Jahren Studiendauer die jährlichen Exazerbationsraten in den Gruppen mit Natalizumab signifikant niedriger (0,24 bis 0,34) als in den Vergleichsgruppen (0,75). In der Studie von Miller et al. hatten nach der sechsmonatigen Behandlungsdauer signifikant weniger Patienten in der Gruppe mit Natalizumab Exazerbationen als in der Placebogruppe. Ein Unterschied zwischen den Dosierungen bestand nicht und auch der signifikante Unterschied zwischen Natalizumab sowie den Vergleichsgruppen war am Ende der einjährigen Beobachtungsdauer verschwunden.

Disability Scores u. ä. - Keine der Studien berichtete über Disability Scores.

Lebensqualität - Keine der Studien berichtete über Lebensqualität.

Bedarf an Steroiden - Keine der Studien berichtete über Steroidbedarf.

Krankenhausaufenthalte u. ä. - Keine der Studien berichtete über Krankenhausaufenthalte.

MRI - Sowohl bei der AFFIRM- als auch bei der SENTINEL-Studie hatten die Patienten in den Gruppen mit Natalizumab nach zwei Jahren signifikant weniger Gadoliniumanreichernde oder neue T2-Läsionen als in den Vergleichsgruppen. In der Studie von Miller et al. hatten die Gruppen mit Natalizumab bei Behandlungsende signifikant weniger neue Gadoliniumanreichernde Läsionen oder Scans mit Aktivität als die Placebogruppe (kein Unterschied zwischen den Gruppen mit Natalizumab), dieser Unterschied war jedoch nach der einjährigen Beobachtungszeit nicht mehr signifikant.

Unerwünschte Wirkungen - In der AFFIRM-Studie hatten signifikant mehr Patienten mit Natalizumab Müdigkeitserscheinungen (27 % vs. 21 % in der Placebogruppe), allergische Reaktionen (9 % vs. 4 %) und Reaktionen auf die Infusion (24 % vs. 18 %). In der Studie von Miller et al. traten bei 27 % bis 40 % der mit Natalizumab behandelten Patienten Kopfschmerzen auf (38 % in der Placebogruppe). Infektionen traten bei 19 % bis 22 % der Patienten auf (15 % in der Placebogruppe). In der SENTINEL-Studie hatten signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit Natalizumab als in der Vergleichsgruppe Angstgefühle (12 % vs. 8 % Interferon allein) und periphere Ödeme (5 % vs. 1 %). In der Gruppe mit Natalizumab traten zwei Fälle von progredienter multifokaler Leukoenzephalopathie auf (einer davon nach Studienende), von denen einer tödlich verlief und der andere schwere bleibende Behinderungen verursachte. Diese Fälle führten zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie. In allen Studien wurde eine Reihe weiterer seltenerer unerwünschter Effekte aufgeführt, jedoch bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Neutralisierende Antikörper- Neutralisierende Antikörper gegen Natalizumab wurden bei 9 % bis 12 % der mit Natalizumab behandelten Patienten beobachtet. In der AFFIRM- und in der SENTINEL-Studie hatten 6 % der Patienten dauerhaft Antikörper gegen Natalizumab (mindestens bei zwei Messungen mit einem Abstand von mindestens 42 Tagen zwischen den Messungen), was zu einem Verlust der Effektivität und zu unerwünschten Effekten im Zusammenhang mit der Infusion führte.

6.5.3.3 Sekundär progrediente multiple Sklerose (MS)

6.5.3.3.1 Interferon beta-1a (IFNB-1a)

Tabelle 22 zeigt die Charakteristika der drei Primärstudien (Andersen et al.¹⁴, IMPACT³³, SPECTRIMS^{3, 4, 10, 78, 100, 119}), die sich mit dem Effekt von IFNB-1a bei sekundär progredienter MS befassten.

Tabelle 22: Beschreibung RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1a

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
Andersen et al. (2004) ¹⁴ ; Dänemark, Finnland, Norwegen, Schweden Sponsoring: unklar	Randomisierte kontrollierte Studie multizentrisch; Anzahl von Zentren: 32 Studiendauer: 3 Jahre Follow-up: (knapp) 3 Jahre	Gesamtzahl: 364 N IFNB-1a: 186 N Placebo: 178 Einschlußkriterien: 18-65 Jahre; klinisch definitive MS seit mindestens einem Jahr klassifiziert als sekundär progrediente MS mit EDSS Score unter 7,0; progrediente Verschlechterung der Behinderung seit mindestens 6 Monaten, mit Erhöhung des EDSS Scores um mindestens 1,0 in den vorangegangenen 4 Jahren (0,5 wenn der Eingangsscore 6,0 oder 6,5 war) mit oder ohne Exazerbationen; stabile neurologische Bedingungen in den 4 Wochen vor Studienbeginn Ausschlußkriterien: ähnlich wie für andere IFNB Studien, keine weiteren Angaben Alter: IFNB-1a: 45,1 Jahre; Placebo: 46,4 Jahre Geschlecht: 60 % weiblich Krankheitsdauer: IFNB-1a: MS: 14,2 Jahre, SPMS: 4,8 Jahre; Placebo: MS: 14,4 Jahre, SPMS: 6,1 Jahre Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1a: 4,7; Placebo: 5,0	Intervention 1 (IFNB-1a): 22 µg Interferon beta-1a (Rebif®) Placebo (P): keine weiteren Angaben Verabreichung: subkutane Injektion, einmal wöchentlich Ko-interventionen: Steroide bei schweren Exazerbationen	Primär: • Zeit bis Progredienz (EDSS) Sekundär: • Zeit bis Progredienz (Regional Functional System Score) • Jährliche Exazerbationsrate • Anteil der exazerbationsfreien Patienten • Unerwünschte Effekte (neutralisierende Antikörper nicht erwähnt)	Randomisierung: keine weiteren Angaben Allocation concealment: nicht berichtet Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: Placebo längere Dauer SPMS und höherer EDSS (p<0,05) Einschlußkriterien definiert: ja Verblindetes Outcome Assessment: ja Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja Patient verblindet: ja Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja Intention to treat Analyse: ja Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; 38 (20%) IFNB-1b, 25 (14%) Placebo

Fortsetzung Tabelle 22: Beschreibung RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1a

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
IMPACT (2002), USA, Kanada, Europa ³³ Sponsoring: Biogen Inc.	Randomisierte kontrollierte Studie multizentrisch; Anzahl von Zentren: 42 Zentren (31 USA, 4 Kanada, 7 Europa) Studiendauer: 24 Monate Follow-up: 24 Monate	Gesamtzahl: 436 N IFNB-1a: 217 N Placebo (P): 219 Einschlußkriterien: 18-60 Jahre; klinisch definitive sekundär progrediente MS mit oder ohne kürzliche Exazerbationen; Progredienz über das vorangegangene Jahr; kraniales MRI mit Läsionen typisch für MS; EDSS = 3,5-6,5 Ausschlußkriterien: primär progrediente MS; unfähig zu Studienbeginn die Tests des MS Functional Composite (MSFC) auszuführen Alter: IFNB-1a: 47,2 Jahre SD 8,2; P: 47,9 Jahre SD 7,7 Geschlecht: 64% weiblich Krankheitsdauer: IFNB-1a: 16,2 Jahre SD 9,0; P: 16,7 Jahre SD 9,0 Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1a: 5,2 SD 1,1; P: 5,2 SD 1,1	Intervention 1 (IFNB-1a): 60 µg Interferon beta-1a Placebo (P): keine weiteren Angaben Verabreichung: intramuskuläre Injektion einmal wöchentlich; halbe Dosis für die ersten 4 Dosen; temporäre Dosisreduktion möglich bei unerträglichen Nebenwirkungen Ko-interventionen: Azetaminophen, Ibuprofen oder Naproxen vor und über 24 Stunden nach Injektion während der ersten 26 Wochen; bei Exazerbationen: intravenöses Methylprednison	Primär: <ul style="list-style-type: none"> Veränderung im MS Functional Composite Sekundär: <ul style="list-style-type: none"> EDSS Jährliche Exazerbationsrate Anteil der exazerbationsfreien Patienten Bedarf an Steroidbehandlung MRI Läsionen Unerwünschte Effekte (neutralisierende Antikörper nicht erwähnt) 	Randomisierung: keine Details Allocation concealment: nicht berichtet Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: Einschlußkriterien definiert: ja Verblindetes Outcome Assessment: ja Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja Patient verblindet: ja Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja Intention to treat Analyse: ja Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; IFNB-1a: 29 Withdrawals (13 %); 32 (15 %) beendeten vorzeitig die Studienmedikation; P: 23 (11 %) Withdrawals; 31 (14 %) beendeten vorzeitig die Studienmedikation

Fortsetzung Tabelle 22: Beschreibung RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1a

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>SPECTRIMS (2001); Europa, Kanada, Australien^{3,4,10,78,100,119}</p> <p>Sponsoring: Serono International SA</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>multizentrisch; Anzahl von Zentren: 22</p> <p>Studiendauer: 3 Jahre</p> <p>Follow-up: 3 Jahre</p>	<p>Gesamtzahl: 618</p> <p>N IFNB-1a 22: 209</p> <p>N IFNB-1a 44: 204</p> <p>N Placebo (P): 205</p> <p>Einschlußkriterien: klinisch definitive sekundär progrediente MS; 18-55 Jahre; EDSS=3,0-6,5</p> <p>Ausschlußkriterien: Therapie mit Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren in den vorangegangenen 3-12 Monaten, vorangegangene Interferontherapie oder totale Lymphbestrahlung; Kortikosteroidbenutzung oder Exazerbationen in den vorangegangenen 8 Wochen, schwere andere Erkrankung; Schwangerschaft oder Stillphase</p> <p>Alter: IFNB-1a 22: 43,1 Jahre SD 7,2; IFNB-1a 44: 42,6 Jahre SD 7,3; P: 42,7 Jahre SD 6,8</p> <p>Geschlecht: IFNB-1a 22: 62 % weiblich; IFNB-1a 44: 67 % weiblich; P: 60 % weiblich</p> <p>Krankheitsdauer: IFNB-1a 22: MS 13,3 Jahre SD 7,4, SPMS 4,2 Jahre SD 3,1; IFNB-1a 44: MS 12,9 Jahre SD 6,9, SPMS 3,7 Jahre SD 2,7; P: MS 13,7 Jahre SD 7,2, SPMS 4,1 Jahre SD 3,2</p> <p>Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1a 22: 5,5 SD 1,1; IFNB-1a 44: 5,3 SD 1,1; P: 5,4 SD 1,0</p>	<p>Intervention 1 (IFNB-1a 22): 22 µg Interferon beta-1a (Rebif®)</p> <p>Intervention 2 (IFNB-1a 44): 44 µg Interferon beta-1a (Rebif®)</p> <p>Placebo (P): keine Details</p> <p>Verabreichung: subkutan, dreimal pro Woche; zur Gewöhnung an die Medikation graduelle Erhöhung des Volumens über die ersten 4-8 Wochen; im Falle von Toxizität konnte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden</p> <p>Ko-interventionen: Azetaminophen für Prävention oder Behandlung von Nebenwirkungen; bei Exazerbationen: 1,0 g/Tag intravenöses Methylprednisolon an 3 aufeinanderfolgenden Tagen</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis Progredienz <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit nachgewiesener Progredienz • Exazerbationsrate • Anteil moderater und schwerer Exazerbationen • Anzahl von Steroidbehandlungen • Anzahl von Krankenhausaufenthalten • MRI Läsionen • Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: beschrieben, adäquat</p> <p>Allocation concealment: ja</p> <p>Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja</p> <p>Einschlußkriterien definiert: ja</p> <p>Verblindetes Outcome Assessment: ja</p> <p>Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja</p> <p>Patient verblindet: ja</p> <p>Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja</p> <p>Intention to treat Analyse: ja</p> <p>Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; IFNB-1a 22: 14 (7 %) Drop-outs, 23 (11 %) beendeten vorzeitig die Behandlung aber blieben bis zum Ende in der Studie; IFNB-1a 44: 14 (7 %) Drop-outs, 29 (14 %) beendeten vorzeitig die Behandlung aber blieben bis zum Ende in der Studie; P: 19 Drop-outs (9 %), 13 (6 %) beendeten vorzeitig die Behandlung aber blieben bis zum Ende in der Studie</p>

EDSS: Expanded Disability Status Scale, IFNB-1a: Interferon Beta-1a, kg: Kilogramm, MIU: Million International Units, MRI: Magnetic Resonance Imaging, MS: Multiple Sklerose, µg: microgramm, N: Anzahl, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, SPMS: Sekundär progressive multiple Sklerose, USA: Vereinigte Staaten

Studiendesign

Alle drei Studien waren multizentrische RCT. Die IMPACT- und die SPECTRIMS-Studie waren vom Hersteller gesponsert, während nichts über die Finanzierung der Studie von Andersen et al. berichtet wurde. Die Studie von Andersen et al. wurde an 32 Zentren in Skandinavien durchgeführt. Ergebnisse wurden über die dreijährige Studiendauer berichtet. Die IMPACT-Studie wurde an 42 Zentren in Nordamerika und Europa durchgeführt. Resultate wurden über die zweijährige Studiendauer berichtet. Die SPECTRIMS-Studie wurde an 22 Zentren in Europa, Kanada und Australien organisiert. Ergebnisse wurden über die dreijährige Studiendauer berichtet.

Teilnehmer

Die Studien schlossen Teilnehmer zwischen 18 und 55 bis 65 Jahren mit einer klinisch definitiven sekundär progredienten MS und einem EDSS-Score unter 7,0 (und bei IMPACT und SPECTRIMS mindestens 3,5) ein. Patienten mussten über einen gewissen Zeitraum vor Studienbeginn exazerbationsfrei sein. Die Teilnehmerzahl lag zwischen 364 und 618 Personen, mit 178 bis 219 Teilnehmenden pro Studiengruppe. Das Durchschnittsalter betrug 43 bis 48 Jahre. Zwischen 60 % und 67 % waren weiblich. Die Krankheitsdauer der MS belief sich auf 13 bis 17 Jahre, die Patienten hatten seit bis sechs Jahren (nur berichtet von Andersen et al. und in SPECTRIMS) sekundär progrediente MS. Durchschnittliche EDSS-Scores bei Studienbeginn lagen zwischen 4,7 und 5,5.

Interventionen

Alle drei Studien verglichen IFNB-1a mit Placebo, die SPECTRIMS-Studie verglich zusätzlich zwei verschiedene Dosierungen von IFNB-1a. In der Studie von Andersen et al. wurden 22 µg Rebif® einmal wöchentlich subkutan verabreicht, in der IMPACT-Studie wurden 60 µg Avonex® einmal wöchentlich intramuskulär gegeben und in der SPECTRIMS-Studie wurden 22 oder 44 µg Rebif® dreimal wöchentlich subkutan..

Outcomes

Bei der Studie von Andersen et al. und bei der SPECTRIMS-Studie waren die Zeit bis zur Progredienz primärer Outcomeparameter (Progredienz generell definiert als EDSS-Erhöhung um mindestens einen Punkt, anhaltend über drei bis sechs Monate, Details s. Tabelle). Weiterhin berichteten alle Studien über Exazerbationsraten und unerwünschte Effekte. IMPACT und SPECTRIMS informierten auch über den Bedarf an akuter Steroidbehandlung sowie über MRI-Läsionen. IMPACT berichtete darüber hinaus über EDSS-Scores, SPECTRIMS über Krankenhausaufenthalte und neutralisierende Antikörper.

Qualität

Alle drei Studien waren als doppelt verblindet beschrieben, nur SPECTRIMS beschrieb den Randomisierungsprozess. Das Outcome Assessment war bei allen Studien verblindet, ein Allocation Concealment ist anzunehmen (auch wenn nicht explizit erwähnt). Ein- und Ausschlusskriterien wurden in allen Studien genannt. Soweit berichtet, waren bei der IMPACT- und der SPECTRIMS-Studie die Charakteristika der Teilnehmer in den verschiedenen Studiengruppen zu Studienbeginn vergleichbar, bei der Studie von Andersen et al. hatten die Patienten in der Placebogruppe zu Studienbeginn seit signifikant längerer Zeit eine sekundär progrediente MS und einen signifikant höheren EDSS-Score. Alle drei Studien wurden nach einem ITT-Verfahren ausgewertet und beschrieben Studienabbrecher und Drop-outs. Bei der Studie von Andersen et al. beendeten 20 % der Patienten in der IFNB-1a-Gruppe die Studie nicht, in der Placebogruppe waren es 14 %. Bei der IMPACT- und der SPECTRIMS-Studie lag der Anteil der Patienten, die die Studie nicht beendeten bei 7 % bis 13 % in den Interventions- und 9 % bis 11 % in den Placebogruppen; zusätzliche 11 % bis 15 % in den Interventionsgruppen und 6 % bis 14 % der Teilnehmer in den Placebogruppen setzten die Studienmedikation ab, blieben aber bis Studienende in der Studie.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studien zu IFNB-1a in der Behandlung der sekundär progredienten MS sind in Tabelle 23: Ergebnisse RCT – Sekundär progrediente MS (IFNB-1a) zusammengefasst.

Tabelle 23: Ergebnisse RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1a

Progredienz					
Studie	Details			Studienende	
Andersen 2004 ¹⁴	Zeit bis Progredienz			Hazard Ratio 1,13, 95 % CI 0,82 bis 1,57, p=NS	
	Patienten mit Progredienz (EDSS Erhöhung um mindestens 1,0 Punkt, gemessen an zwei Besuchen in einem Abstand von 6 Monaten)			IFNB-1a: 41 % P: 38 % p=NS	
	Patienten mit Progredienz (RFSS Erhöhung 2% oder mehr)			IFNB-1a: 43 % P: 44 % p=NS	
SPECTRIMS 2001 ^{3,4,10,78,100,119}	Progredienz (EDSS Erhöhung um $\geq 1,0$ (oder 0,5 wenn Baseline EDSS $\geq 5,5$), bestätigt 3 Monate nach der ersten Messung)			Hazard Ratio 0,83, 95 % CI 0,65 bis 1,07, p=NS (aber signifikant Effekt zugunsten von Interferon vs Placebo für Frauen (nicht für Männer), p<0,05)	
Exazerbationen					
Studie	Details	Baseline	Studienende		Änderung während der Studie
Andersen 2004 ¹⁴	Jährliche Exazerbationsrate		IFNB-1a: 0,25 P: 0,27 p=NS		
	Anteil exazerbationsfreier Patienten		IFNB-1a: 61 % P: 62 % p=NS		
IMPACT 2002 ³³	Jährliche Exazerbationsrate		IFNB-1a: 0,20 P: 0,30 p=0,008		
	Anteil exazerbationsfreier Patienten		IFNB-1a: 74 % P: 63 % p=0,023		

Fortsetzung Tabelle 23: Ergebnisse RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1a

Exazerbationen				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
SPECTRIMS 2001 ^{3,4,10,78,100,119}	Anteil exazerbationsfreier Patienten	IFNB-1a 22: 54 % IFNB-1a 44: 52 % P: 50 % (in den 2 Jahren vor Studienbeginn)		
	Exazerbationen	in den 2 Jahren vor Studienbeginn: IFNB-1a 22: 0,9 SD 1,4 IFNB-1a 44: 0,9 SD 1,3 P: 0,9 SD 1,2	Exazerbationen pro Patient/Jahr IFNB-1a 22: 0,5, 95 % CI 0,44 bis 0,56 IFNB-1a 44: 0,5, 95 % CI 0,45 bis 0,56 P: 0,71, 95 % CI 0,65 bis 0,78 $p < 0,001$ Interferon versus Placebo $p = \text{NS}$ Interferon vs Interferon	
	Zeit zur ersten Exazerbation (Tage, Median)		IFNB-1a 22: 476, 95 % CI 307 bis 645 IFNB-1a 44: 494, 95 % CI 303 bis 685 P: 281, 95 % CI 167 bis 395 $p = 0,034$ IFNB-1a 44 vs Placebo, alle anderen $p = \text{NS}$	
	Zeit zwischen der ersten und zweiten Exazerbation (Tage, Median)		IFNB-1a 22: 572, 95 % CI 241 bis 903 IFNB-1a 44: 511, 95 % CI 314 bis 708 P: 279, 95 % CI 181 bis 377 $p = 0,001$ Interferon versus Placebo $p = \text{NS}$ Interferon vs Interferon	
	Exazerbationsrate für moderate und schwere Exazerbationen (pro Patient/Jahr)		IFNB-1a 22: 0,26, 95 % CI 0,22 bis 0,31 IFNB-1a 44: 0,27, 95 % CI 0,23 bis 0,31 P: 0,39, 95 % CI 0,34 bis 0,44 $p < 0,003$ Interferon versus Placebo $p = \text{NS}$ Interferon vs Interferon	

Fortsetzung Tabelle 23: Ergebnisse RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1a

Disability Scores u.ä.				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
IMPACT 2002 ³³	MS Functional Composite			IFNB-1a: -0,362 SD 1,41 (Median -0,096) P: -0,495 SD 1,58 (Median -0,161) p=0,033
	T25FW (Timed 25-Foot Walk)	IFNB-1a: 14,4 SD 17,4 (Median 9,1) P: 14,6 SD 15,4 (Median 9,1)	IFNB-1a: 29,0 SD 47,0 (Median 10,4) P: 32,0 SD 53,0 (Median 11,9)	IFNB-1a: -0,979 SD 2,62 (Median -0,076) P: -1,191 SD 3,13 (Median -0,113) p=NS
	3HPT (9-Hole Peg Test)	IFNB-1a: 31,1 SD 16,1 (Median 26,4) P: 33,2 SD 30,0 (Median 27,5)	IFNB-1a: 44,7 SD 82,8 (Median 27,5) P: 53,1 SD 90,3 (Median 29,6)	IFNB-1a: -0,202 SD 0,476 (Median -0,169) P: -0,290 SD 0,494 (Median -0,305) p=0,024
	PASAT3 (Paced Auditory Serial Addition Test mit 3-Sekunden Interstimulus Intervall)	IFNB-1a: 47,1 SD 12,3 (Median 52,0) P: 46,8 SD 12,3 (Median 51,0)	IFNB-1a: 48,3 SD 12,9 (Median 54,0) P: 46,7 SD 13,7 (Median 52,0)	IFNB-1a: +0,094 SD 0,498 (Median +0,081) P: -0,004 SD 0,473 (Median 0,000) p=NS
	EDSS		stabil: IFNB-1a: 64,0 % P: 59,1 % schlechter: IFNB-1a: 28,5 % P: 33,7 % besser: IFNB-1a: 7,5 % P: 7,3 % p=NS	
SPECTRIMS 2001 ^{3,4,10,78,100,119}	EDSS	IFNB-1a 22: 5,5 SD 1,1 IFNB-1a 44: 5,3 SD 1,1 P: 5,4 SD 1,0		
Lebensqualität	nicht berichtet			
Bedarf an Steroiden				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
IMPACT 2002 ³³	Jährliche Rate von Steroidbehandlungen (Anzahl Behandlungszyklen)		IFNB-1a: 0,19 P: 0,27 p=0,030	
SPECTRIMS 2001 ^{3,4,10,78,100,119}	Steroidbehandlungen (Anzahl pro Person/Jahr)		IFNB-1a 22: 0,31, 95 % CI 0,27 bis 0,36 IFNB-1a 44: 0,34, 95 % CI 0,30 bis 0,39 P: 0,52, 95 % CI 0,46 bis 0,58 p=0,006 Interferon versus Placebo p=NS Interferon vs Interferon	

Fortsetzung Tabelle 23: Ergebnisse RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1a

Krankenhausaufenthalte u.ä.				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
SPECTRIMS 2001 ^{3,4,10,78,100,119}	Krankenhauseinweisungen (Anzahl pro Person/Jahr)		IFNB-1a 22: 0,14, 95 % CI 0,11 bis 0,17 IFNB-1a 44: 0,15, 95 % CI 0,12 bis 0,18 P: 0,22, 95 % CI 0,18 bis 0,26 p=0,005 Interferon versus Placebo p=NS Interferon vs Interferon	
Magnetic Resonance Imaging				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
IMPACT 2002 ³³	Anzahl neuer oder sich vergrößernder Läsionen (Anzahl Patienten)		24 Monate 0 Läsionen: IFNB-1a: 111 (63 % Scans) P: 75 (42 % Scans) 1 Läsion: IFNB-1a: 18 (10 % Scans) P: 19 (11 % Scans) 2 Läsionen: IFNB-1a: 20 (11 % Scans) P: 22 (12 % Scans) 3 Läsionen: IFNB-1a: 10, (6 % Scans) P: 11 (6 % Scans) ≥4 Läsionen: IFNB-1a: 17 (10 % Scans) P: 53 (29 % Scans) p<0,001	
SPECTRIMS 2001 ^{3,4,10,78,100,119}	Verschiedene MRI Parameter (T2 Aktivität, combined unique Aktivität, burden of disease)		Interferon signifikant bessere Ergebnisse als Placebo (p<0,05), kein Unterschied zwischen den Interferongruppen	

Fortsetzung Tabelle 23: Ergebnisse RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1a

Unerwünschte Wirkungen		
Studie	Details	Studienende
Andersen 2004 ¹⁴	grippeartige Symptome	IFNB-1a: 37 % P: 22 % p=0,002
	Kopfschmerzen	IFNB-1a: 36 % P: 20 % p=0,002
	Entzündung der Injektionsstelle	IFNB-1a: 31 % P: 4 % p<0,001
	Reaktion an der Injektionsstelle	IFNB-1a: 27 % P: 8 % p<0,001
	Depression	IFNB-1a: 20 % P: 14 % p=NS
	Müdigkeit	IFNB-1a: 19 % P: 13 % p=NS
	Myalgie	IFNB-1a: 15 % P: 8 % p=0,048
	Fieber	IFNB-1a: 10 % P: 4 % p=0,024
	Erhöhung der Leberenzyme	IFNB-1a: 3 % P: 0 p=NS
	Lymphopenie	IFNB-1a: 1 % P: 2 % p=NS
IMPACT 2002 ³³	Ausscheiden aus der Studie wegen unerwünschter Effekte	IFNB-1a: 8 % P: 4 %
	Ausscheiden aus der Studie wegen Unverträglichkeit der Medikation	IFNB-1a: 6 % P: 0 %
	Ausscheiden wegen Verschlechterung der Krankheit	IFNB-1a: 3 % P: 11 %
	grippeartige Symptome, Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Reaktionen an der Injektionsstelle	Unerwünschte Effekte mit Inzidenz ≥5 %
SPECTRIMS 2001 ^{3,4,10,78,100,119}	Studienabbruch wegen unerwünschter Effekte	IFNB-1a 22: 15 IFNB-1a 44: 18 P: 5
	grippeartige Symptome	IFNB-1a 22: 51 IFNB-1a 44: 50 P: 52
	Reaktionen an der Injektionsstelle	IFNB-1a 22: 81 IFNB-1a 44: 87 P: 41 p<0,05 Interferon vs Placebo
	Leukopenie	IFNB-1a 22: 11 IFNB-1a 44: 21 P: 5 p<0,05 Interferon vs Placebo
	Lymphopenie	IFNB-1a 22: 22 IFNB-1a 44: 26 P: 15 p<0,05 IFNB-1a 44 vs Placebo
	Erhöhte Alaninaminotransferase	IFNB-1a 22: 21 IFNB-1a 44: 23 P: 7 p<0,05 Interferon vs Placebo
	Erhöhte Aspartataminotransferase	IFNB-1a 22: 12 IFNB-1a 44: 13 P: 3 p<0,05 Interferon vs Placebo
Depression	IFNB-1a 22: 32 IFNB-1a 44: 35 P: 29	
Neutralisierende Antikörper		
Studie	Details	Studienende
IMPACT 2002 ³³	neutralisierende Antikörper (Titer ≥20 neutralisierende Einheiten /mL)	IFNB-1a: 3,3 %
SPECTRIMS 2001 ^{3,4,10,78,100,119}	neutralisierende Antikörper (Titer ≥20 neutralisierende Einheiten /mL)	IFNB-1a 22: 20,6 % IFNB-1a 44: 14,7 % P: 0,5 % keine Beeinflussung des primären Endpunktes

CI: Confidence Interval, EDSS: Expanded Disability Status Scale, IFNB-1a: Interferon Beta-1a, ml: Milliliter, MS: Multiple Sklerose, N: Anzahl, NS: nicht Signifikant, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RFSS: Regional Functional System Score, SD: Standardabweichung, u. ä.: und ähnliches

Progredienz - Progredienz wurde von Andersen et al. und in der SPECTRIMS-Studie berichtet. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen bei Progredienz, Zeit zur Progredienz oder Anteil der Patienten mit Progredienz beobachtet. Allerdings berichtete die SPECTRIMS-Studie in einer Subgruppenanalyse über einen signifikanten Effekt zugunsten von IFNB-1a für Frauen aber nicht für Männer. Anteil der Patienten mit Progredienz lag bei 38 % bis 41 % (nur berichtet von Andersen et al., Daten in Bezug auf EDSS).

Exazerbationen - In Bezug auf Schübe kamen die Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Andersen et al. fanden keinen signifikanten Effekt von Interferon vs. Placebo (jährliche Exazerbationsrate zwischen 0,25 und 0,27, Anteil exazerbationsfreier Patienten zwischen 61 % und 62 %). Die IMPACT- und die SPECTRIMS-Studie hingegen konstatierten einen signifikanten Effekt zugunsten von IFNB-1a im Vergleich zu Placebo. Hier lag die Exazerbationsrate zwischen 0,2 (IMPACT) und 0,5 (SPECTRIMS) in den Interferongruppen sowie zwischen 0,3 (IMPACT) und 0,71 (SPECTRIMS) in den Placebogruppen. Der Anteil schubfreier Patienten war höher in der Interferongruppe (IMPACT, 74 % vs. 63 %). Die SPECTRIMS-Studie berichtete über signifikant längere Zeit zur ersten Exazerbation nach Studieneinschluss in den Interferongruppen (476 bis 494 Tage vs. 281 Tage in der Placebogruppe), eine signifikant längere Zeit zwischen der ersten und zweiten Exazerbation (572 und 511 vs. 279 Tage) und eine signifikant niedrigere Exazerbationsrate für moderate und schwere Schübe (0,26 und 0,27 vs. 0,39). In der SPECTRIMS-Studie bestand kein Unterschied zwischen den beiden Interferongruppen. Der Effekt auf Patienten, die noch Exazerbationen vor Einschluss hatten verglichen mit Patienten, die keine Exazerbationen mehr hatten, wurde von keiner der Studien näher berichtet.

Disability Scores u. ä. - Nur die IMPACT-Studie berichtete über Funktionsscores bei Studienende. Nach zwei Jahren, wies die Interferongruppe eine signifikant geringere Verschlechterung beim MSFC-Score (-0,362 vs. -0,495) und beim Nine Hole Peg Test (-0,202 vs. -0,290) auf als die Placebogruppe. Signifikante Unterschiede beim Timed 25-Foot Walk oder beim Paced Auditory Serial Addition Test bestanden nicht.

Lebensqualität - Keine der Studien berichtete über Lebensqualität.

Bedarf an Steroiden - Sowohl die IMPACT- als auch die SPECTRIMS-Studie fanden einen signifikant niedrigeren Bedarf an Steroidbehandlungen in den Interferon- als in den Placebogruppen (jährliche Anzahl der Behandlungszyklen 0,19 (IMPACT) sowie 0,31 bis 0,34 (SPECTRIMS) vs. 0,27 (IMPACT) und 0,52 (SPECTRIMS) in den Placebogruppen). Die SPECTRIMS-Studie fand keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interferongruppen.

Krankenhausaufenthalte u. ä. - Die SPECTRIMS-Studie fand eine signifikant geringere Anzahl von Krankenhauseinweisungen pro Patient und Jahr in den Interferongruppen als in der Placebogruppe (0,14 und 0,15 vs. 0,22). Ein Unterschied zwischen den Placebogruppen bestand nicht.

MRI - Sowohl die IMPACT- als auch die SPECTRIMS-Studie erzielte signifikant bessere MRI-Ergebnisse für die Interferongruppen als für die Placebogruppen (IMPACT für Anzahl der Patienten mit neuen oder sich vergrößernden Läsionen, SPECTRIMS für T2-Aktivität, combined unique Aktivität, Krankheitslast). Bei SPECTRIMS bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Interferongruppen.

Unerwünschte Wirkungen - Andersen et al. berichteten über signifikant mehr Fälle von grippeartigen Symptomen, Kopfschmerzen, Entzündungen und Reaktionen an der Injektionsstelle, Myalgie und Fieber als in der Placebogruppe. IMPACT informiert nur allgemein über unerwünschte Effekte in der Interferongruppe mit einer Inzidenz von über 5 % (grippeartige Symptome, Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Reaktionen an der Injektionsstelle). Bei der SPECTRIMS-Studie traten in den Interferongruppen signifikant mehr Reaktionen an der Injektionsstelle, Leukopenien, und erhöhte Leberenzymwerte auf.

Neutralisierende Antikörper - Der Anteil der Patienten mit einem positiven Ergebnis für neutralisierende Antikörper in der Interventionsgruppe lag bei der IMPACT- bei 3,3 % und bei der SPECTRIMS-Studie bei 20,6 % in der Gruppe mit der niedrigeren IFNB-1a-Dosis und bei 14,7 % in der Gruppe mit der höheren Dosis. Die Autoren der SPECTRIMS-Studie gaben an, dass Patienten mit einem positiven Titer für neutralisierende Antikörper im Vergleich zu Patienten ohne neutralisierende Antikörper keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des primären Endpunkts aufwiesen gegenüber.

6.5.3.3.2 Interferon beta-1b (IFNB-1b)

Tabelle 24: Beschreibung RCT – Sekundär progrediente MS (IFNB-1b) zeigt die Charakteristika der beiden Primärstudien (EUSPMS⁷; NASPMS¹⁴), die sich mit dem Effekt von IFNB-1b bei sekundär progredienter MS befassten.

Tabelle 24: Beschreibung RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1b

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>EUSPMS (1998); Europa⁷</p> <p>eingeschlossen in Reviews:^{31,32}</p> <p>Sponsoring: Schering</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie multizentrisch; Anzahl von Zentren: 32</p> <p>Studiendauer: bis zu 3 Jahre</p> <p>Follow-up: 2,47 Jahre</p>	<p>Gesamtzahl: 718</p> <p>N IFNB-1b 8,0: 358</p> <p>N Placebo: 360</p> <p>Einschlusskriterien: sekundär progrediente MS; 18-55 Jahre; EDSS = 3,0-6,5</p> <p>Ausschlusskriterien: vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren</p> <p>Alter: IFNB-1b 8,0: 41,1 Jahre SD 7,2; P: 40,9 SD 7,2</p> <p>Geschlecht: IFNB-1b 8,0: 58,1 % weiblich; P: 64,2 % weiblich</p> <p>Krankheitsdauer: IFNB-1b 8,0: MS 12,8 Jahre SD 6,6, SPMS 2,2 Jahre SD 2,4 ; P: MS 13,4 Jahre SD 7,5, SPMS 2,1 Jahre SD 2,2</p> <p>Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1b 8,0: 5,1 SD 1,1; P: 5,2 SD 1,1</p>	<p>Intervention (IFNB-1b 8,0): 8,0 MIU Interferon beta-1b, geringere Dosis (4,0 MIU) während der ersten 2 Wochen</p> <p>Placebo: keine Details</p> <p>Verabreichung: subkutane Injektion jeden zweiten Tag</p> <p>Ko-interventionen: Paracetamol oder NSAID erlaubt</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis Progredienz <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis Angewiesensein auf Rollstuhl (d.h. EDSS $\geq 7,0$) • Anteil der Patienten mit nachgewiesener Progredienz • Anteil der Patienten, die vom Rollstuhl abhängig wurden • EDSS • Jährliche Exazerbationsrate • Zeit zur ersten Exazerbation • Anteil der Patienten mit moderaten und schweren Exazerbationen • Steroidbehandlung • Krankenhauseinweisungen • Montgomery Asberg Depression Rating Scale • MRI • Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: beschrieben, adäquat</p> <p>Allocation concealment: ja</p> <p>Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja</p> <p>Einschlusskriterien definiert: ja</p> <p>Verblindetes Outcome Assessment: ja</p> <p>Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja</p> <p>Patient verblindet: ja</p> <p>Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja</p> <p>Intention to treat Analyse: ja</p> <p>Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; IFNB-1b 8,0 7,2 % Drop-outs; P 8,7 % Drop-outs</p> <p>Jadad-Qualitätsscore: 5/5</p>

Fortsetzung Tabelle 24: Beschreibung RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1b

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
NASPMS (2004); USA ¹¹⁴ Sponsoring: Berlex Laboratories	Randomisierte kontrollierte Studie multizentrisch; Anzahl von Zentren: 35 Studiendauer: 144 Wochen (3 Jahre geplant, vorzeitig abgebrochen) Follow-up: 144 Wochen; durchschnittliches Follow-up: IFNB-1b 8,0: 998 Tage; IFNB-1b 5,0/KO: 1013 Tage; P: 1003 Tage	Gesamtzahl: 939 N IFNB-1b 8,0: 317 N IFNB-1b 5,0/KO: 314 N Placebo (P): 308 Einschlußkriterien: 18-65 Jahre; definitive MS (Klinik/Labor) seit mindestens 2 Jahren; Vorgeschichte von mindestens einer Exazerbation mit darauffolgender mindestens 6 Monate anhaltender Verschlechterung; EDSS=3,5-6,5; Erhöhung des EDSS Score um mindestens 1,0 in den 2 Jahren vor Studienbeginn (0,5 bei Screeningscore von 6,5) Ausschlußkriterien: systemische Steroide o.ä. innerhalb 60 Tagen vor Studienbeginn; vorangegangene Behandlung mit Interferon, monoklonalen Antikörpern, Cladribin, totale Lymphbestrahlung, Glatirameracetat, oder andere experimentelle Behandlung innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn Alter: IFNB-1b 8,0: 46,1 Jahre SE 0,45; IFNB-1b 5,0/KO: 46,8 Jahre SE 0,47; P: 47,6 Jahre SE 0,46 Geschlecht: IFNB-1b 8,0: 66 % weiblich; IFNB-1b 5,0/KO: 61 % weiblich; P: 60 % weiblich Krankheitsdauer: IFNB-1b 8,0: MS 14,6 Jahre SE 0,44, SPMS 4,0 Jahre SE 0,19; IFNB-1b 5,0/KO: MS 14,5 Jahre SE 0,49, SPMS 4,0 Jahre SE 0,20; P: MS 14,9 Jahre SE 0,48, SPMS 4,1 Jahre SE 0,20 Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1b 8,0: 5,2 SE 0,06; IFNB-1b 5,0/KO: 5,1 SE 0,07; P: 5,1 SE 0,07	Intervention 1 (IFNB-1b 8,0): 250 µg (8,0 MIU) Interferon beta-1b (durchschnittliche verabreichte Dosis 206 µg) Intervention 2 (IFNB-1b 5,0/KO): 160 µg (5,0 MIU) per m ² Körperoberfläche Interferon beta-1b (durchschnittliche verabreichte Dosis 220 µg) Placebo (P): zwei Gruppen mit zwei verschiedenen Präparaten, identisch zu den beiden aktiven Interventionen Verabreichung: subkutane Injektion jeden zweiten Tag Ko-interventionen: Ibuprofen zur Reduktion von Nebenwirkungen in den ersten 7 Wochen; bei Exazerbationen: 1.0 g intravenöses Methylprednison über 5 Tage falls benötigt	Primär: • Zeit bis Progredienz Sekundär: • EDSS • Jährliche Exazerbationsrate • Paced auditory serial addition test-2 und -3) • Symbol digitmodalities test • Selective reminding test • 10/36 spatial recall test • Word list generation • Social Handicap (Environmental Status Scale) • Quality of Lif • Beck Depression Scale • MRI Läsionen • Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper)	Randomisierung: beschrieben, adäquat Allocation concealment: nicht berichtet Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja Einschlußkriterien definiert: ja Verblindetes Outcome Assessment: ja Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja Patient verblindet: ja Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja Intention to treat Analyse: ja Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; IFNB-1b 8,0: 79 (25 %) beendeten die Behandlung vorzeitig, davon 44 (14 %) Drop-outs IFNB-1b 5,0/KO: 10 % P: 75 (24 %) beendeten die Behandlung vorzeitig, davon 28 (9 %) Drop-outs

EDSS: Expanded Disability Status Scale, IFNB-1b: Interferon Beta-1b, g: Gramm, kg: Kilogramm, KO: Körperoberfläche, mg: miligramm, MIU: Million International Units, MRI: Magnetic Resonance Imaging, MS: Multiple Sklerose, µg: microgramm, N: Anzahl, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SPMS: Sekundär Progrediente Multiple Sklerose

Studiendesign

Beide Studien waren multizentrische vom Hersteller gesponserte randomisierte kontrollierte Studien. Die EUSPMS-Studie wurde an 32 Zentren in Europa durchgeführt und Ergebnisse wurden über die dreijährige Studiendauer berichtet (durchschnittliche Beobachtungszeit 2,5 Jahre). Die NASPMS-Studie wurde an 35 Zentren in den USA durchgeführt und Ergebnisse wurden über die Studiendauer von 2,8 Jahren berichtet (3 Jahre geplant, aber die Studie wurde vorzeitig abgebrochen).

Teilnehmer

Die EUSPMS-Studie berichtete nur eingeschränkt über Einschlusskriterien. Die Studien schlossen Teilnehmer zwischen 18 und 65 Jahren (nur definiert für NASPMS) mit einer klinisch definitiven sekundär progredienten MS ein. Einschlusskriterium in der NASPMS-Studie war ein EDSS-Score zwischen 3,5 und 6,5. Die Teilnehmerzahl lag zwischen 718 und 939 Teilnehmern, mit 308 bis 360 Teilnehmern pro Studiengruppe. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer lag zwischen 41 und 48 Jahren. Zwischen 59 % und 64 % waren weiblich. Die Krankheitsdauer der MS betrug zwischen 13 und 15 Jahren, die Patienten hatten seit vier Jahren (nur berichtet von NASPMS) eine sekundär progrediente MS. Durchschnittliche EDSS-Scores bei Studienbeginn lagen zwischen 5,1 und 5,2.

Interventionen

Beide Studien verglichen IFNB-1b mit Placebo, die NASPMS-Studie verglich zusätzlich zwei verschiedene Dosierungen von IFNB-1b. In beiden Studien wurde 250 µg IFNB-1b jeden zweiten Tag subkutan verabreicht, in der NASPMS-Studie wurde in einer zweiten Interventionsgruppe 160 µg IFNB-1b pro Quadratmeter Körperoberfläche subkutan jeden zweiten Tag verabreicht (wobei die durchschnittlich verabreichte Dosis in beiden Gruppen ähnlich war).

Outcomes

Bei beiden Studien war die Zeit bis Progredienz der primäre Outcomeparameter (Progredienz generell definiert als EDSS Erhöhung um mindestens einen Punkt, anhaltend über drei bis sechs Monate, Details s. Tabelle). Weiterhin berichteten beide Studien über Exazerbationen, EDSS-Scores, MRI-Läsionen, Depression, unerwünschte Effekte, und neutralisierende Antikörper. Die EUSPMS-Studie berichtete darüber hinaus über Rollstuhlabhängigkeit, Steroidbehandlung und Krankenhauseinweisungen, die NASPMS-Studie über Ergebnisse verschiedener kognitiver Tests und Lebensqualität.

Qualität

Beide Studien waren als doppelt verblindet beschrieben und beschrieben den Randomisierungsprozess. Das Outcome Assessment war bei beiden Studien verblindet, ein Allocation Concealment ist anzunehmen (auch wenn nicht explizit erwähnt). Ein- und Ausschlusskriterien wurden von beiden Studien berichtet. Soweit berichtet, waren die Charakteristika der Teilnehmer in den verschiedenen Studiengruppen zu Studienbeginn vergleichbar. Beide Studien wurden nach einem Intention-to-treat Verfahren ausgewertet und beschrieben Studienabbrecher und Drop-outs. Bei der EUSPMS-Studie beendeten 7,2 % der Patienten in der IFNB-1b-Gruppe die Studie nicht, in der Placebogruppe waren es 8,7 %. Bei der NASPMS-Studie lag der Anteil der Patienten, die die Studie nicht beendeten bei 10 % bis 14 % in den Interventionsgruppen und bei 9 % in der Placebogruppe; zusätzliche 11 % in den Interventionsgruppen und 15 % in der Placebogruppe setzten die Studienmedikation ab, blieben aber bis Studienende unter Beobachtung.

Ergebnisse

Die Ergebnisse von EUSPMS und NASPMS sind in der Tabelle 25 zusammengefasst.

Tabelle 25: Ergebnisse RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1b

Progredienz					
Studie	Details			Studienende	
EUSPMS 1998 ⁷	Zeit bis Progredienz (40% der Patienten) (≥ 1 EDSS (oder 0,5 EDSS für Baseline EDSS 6,0-6,5) über ≥ 3 Monate)			IFNB-1b 8,0: 893 Tage, 95 % CI 726 bis „kann nicht bestimmt werden“ P: 549 Tage, 95 % CI 463 bis 642 p=0,0008	
	Anteil von Patienten mit sicherer Progredienz			IFNB-1b 8,0: 38,4 % P: 49,7 % p=0,0048	
	Anteil der Patienten, die vom Rollstuhl abhängig wurden			IFNB-1b 8,0: 16,7 % P: 24,6 % p=0,0277	
NASPMS 2004 ¹¹⁴	Zeit bis Progredienz (≥ 1 EDSS Erhöhung (oder 0,5 EDSS für Baseline EDSS 6,0-6,5) über 2 Besuche in 6 Monaten)			kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen	
	Anteil der Patienten mit Progredienz			IFNB-1b 8,0: 32 % IFNB-1b 5,0/KO: 39 % P: 34 % p=NS	
Exazerbationen					
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie	
EUSPMS 1998 ⁷	Jährliche Exazerbationsrate		IFNB-1b 8,0: 0,44 P: 0,64 p=0,002		
	Zeit zur ersten Exazerbation (Median)		IFNB-1b 8,0: 644 Tage P: 403 Tage p=0,003		
	Anteil der Patienten mit moderaten oder schweren Exazerbationen		IFNB-1b 8,0: 43,6 % P: 53,1 % p=0,0083		
NASPMS 2004 ¹¹⁴	Jährliche Exazerbationsrate		IFNB-1b 8,0: 0,16 IFNB-1b 5,0/KO: 0,20 P: 0,28 p=0,014 Interferon vs Placebo		
	Zeit zur ersten Exazerbation (30. Perzentil)		IFNB-1b 8,0: 1051 Tage IFNB-1b 5,0/KO: 810 Tage P: 487 Tage p=0,023 Interferon vs Placebo		

Fortsetzung Tabelle 25: Ergebnisse RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1b

Disability Scores u.ä.				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
EUSPMS 1998 ⁷	EDSS	IFNB-1b 8,0: 5,1 SD 1,1 P: 5,2 SD 1,1		IFNB-1b 8,0: +0,47 P: +0,60 p=0,03
NASPMS 2004 ¹¹⁴	EDSS			IFNB-1b 8,0: +0,53 IFNB-1b 5,0/KO: +0,72 P: +0,62 p=NS
Lebensqualität				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
NASPMS 2004 ¹¹⁴	Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI)			IFNB-1b 8,0: +0,50 SE 0,29 IFNB-1b 5,0/KO: +0,09 SE 0,31 P: +0,25 SE 0,33 p=NS
Bedarf an Steroiden				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
EUSPMS 1998 ⁷	Anteil von Patienten mit Steroidgebrauch im Zusammenhang mit MS		IFNB-1b 8,0: 53,6 % P: 67,9 % p<0,0001	
NASPMS 2004 ¹¹⁴	Anteil von Patienten mit Steroidgebrauch		IFNB-1b 8,0: 37 % IFNB-1b 5,0/KO: 46 % P: 46 % p=NS	
Krankenhausaufenthalte u.ä.				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
EUSPMS 1998 ⁷	Anteil der Patienten mit Krankenhauseinweisungen		IFNB-1b 8,0: 46,4 % P: 52,8 % p=0,0435	
NASPMS 2004 ¹¹⁴	Anteil der Patienten mit Krankenhauseinweisungen im Zusammenhang mit MS		IFNB-1b 8,0: 10 % IFNB-1b 5,0/KO: 15 % P: 15 % p=NS	

Fortsetzung Tabelle 25: Ergebnisse RCT – Sekundär progrediente MS Interferon beta-1b

Magnetic Resonance Imaging				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
NASPMS 2004 ¹¹⁴	Durchschnittliche Änderung in der Fläche der T2 Läsionen Baseline bis Endpunkt (mm ²)			IFNB-1b 8,0: +107 IFNB-1b 5,0/KO: +134 P: +637 p<0,001 Interferon vs Placebo
	Jährliche Rate der neuen aktiven Läsionen		IFNB-1b 8,0: 6,4 IFNB-1b 5,0/KO: 4,5 P: 18,7 p<0,001 Interferon vs Placebo	
Unerwünschte Wirkungen				
Studie	Details		Studienende	
EUSPMS 1998 ⁷	Unerwünschte Effekte allgemein		IFNB-1b: grippeartige Symptome, Leukopenie, Reaktionen an der Injektionsstelle, Ausschlag, Myalgie, Hypertonie	
NASPMS 2004 ¹¹⁴	Vorzeitige Beendigung der Studie wegen unerwünschter Effekte		IFNB-1b 8,0: 9 % IFNB-1b 5,0/KO: 10 % P: 4 %	
	Schmerzen		IFNB-1b 8,0: 187 (59%) IFNB-1b 5,0/KO: 211 (67%) P: 181 (59%)	
	Kopfschmerzen		IFNB-1b 8,0: 174 (55%) IFNB-1b 5,0/KO: 182 (58%) P: 141 (46%)	
	Reaktionen an der Injektionsstelle		IFNB-1b 8,0: 165 (52%) IFNB-1b 5,0/KO: 173 (55%) P: 43 (14%)	
	grippeartige Symptome		IFNB-1b 8,0: 137 (43%) IFNB-1b 5,0/KO: 141 (45%) P: 102 (33%)	
	Entzündung der Injektionsstelle		IFNB-1b 8,0: 160 (50%) IFNB-1b 5,0/KO: 165 (53%) P: 20 (6%)	
	Abdominale Schmerzen		IFNB-1b 8,0: 56 (18%) IFNB-1b 5,0/KO: 74 (24%) P: 48 (16%)	
	Schüttelfrost		IFNB-1b 8,0: 70 (22%) IFNB-1b 5,0/KO: 69 (22%) P: 36 (12%)	
	Schmerzen an der Injektionsstelle		IFNB-1b 8,0: 65 (21%) IFNB-1b 5,0/KO: 58 (18%) P: 28 (9%)	
	Brustschmerzen		IFNB-1b 8,0: 48 (15%) IFNB-1b 5,0/KO: 42 (13%) P: 25 (8%)	
	Unwohlsein		IFNB-1b 8,0: 20 (6%) IFNB-1b 5,0/KO: 21 (7%) P: 6 (2%)	
	Myalgie		IFNB-1b 8,0: 92 (29%) IFNB-1b 5,0/KO: 75 (24%) P: 57 (19%)	
	Leukopenie		IFNB-1b 8,0: 78 (25%) IFNB-1b 5,0/KO: 75 (24%) P: 25 (8%)	
	Lymphadenopathie		IFNB-1b 8,0: 34 (11%) IFNB-1b 5,0/KO: 24 (8%) P: 16 (5%)	
	Beinkrämpfe		IFNB-1b 8,0: 14 (4%) IFNB-1b 5,0/KO: 27 (9%) P: 9 (3%)	
	Schlaflosigkeit		IFNB-1b 8,0: 84 (26%) IFNB-1b 5,0/KO: 103 (33%) P: 77 (25%)	
Neutralisierende Antikörper				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
NASPMS 2004 ¹¹⁴	positiv für neutralisierende Antikörper (≥20 neutralisierende Einheiten bei zwei aufeinanderfolgenden Serumproben)		IFNB-1b 8,0: 22,7 % IFNB-1b 5,0/KO: 32,5 % P: n=1 (aber kein Effekt auf Exazerbationsrate)	

CI: Confidence Interval, EDSS: Expanded Disability Status Scale, IFNB-1b: Interferon Beta-1b, KO: Körperoberfläche, ml: Milliliter, MS: Multiple Sklerose, N: Anzahl, NS: nicht Signifikant, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RFSS: Regional Functional System Score, SD: Standardabweichung, u. ä.: und ähnliches

Progredienz - Bei der EUSPMS-Studie schnitt die Interventionsgruppe signifikant besser ab sowohl in Bezug auf die Zeit zur Progredienz (893 Tage vs. 549 Tage in der Placebogruppe), als auch in Bezug auf den Anteil der Patienten mit sicherer Progredienz (38,4 % vs. 49,7 % in der Placebogruppe) und den Anteil der Patienten, die vom Rollstuhl abhängig wurden (16,7 % vs. 24,6 % in der Placebogruppe). Bei der NASPMS-Studie hingegen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Zeit zur Progredienz oder Anteil der Patienten mit Progredienz (zwischen 32 % und 39 %) in den einzelnen Gruppen.

Exazerbationen - Sowohl in der EUSPMS- als auch in der NASPMS-Studie war die jährliche Exazerbationsrate in den Interventions- signifikant niedriger als in den Placebogruppen 0,16 (NASPMS) bis 0,44 (EUSPMS) vs. 0,28 (NASPMS) bis 0,64 (EUSPMS)) und die Zeit zur ersten Exazerbation nach Studienbeginn signifikant verlängert (644 (EUSPMS) bis 1.051 (NASPMS) Tage vs. 403 (EUSPMS) bis 487 (NASPMS) Tage). Bei der NASPMS-Studie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Interferongruppen. EUSPMS berichtete zudem über einen signifikant niedrigeren Anteil von Patienten mit moderaten oder schweren Exazerbationen (43,6 % vs. 53,1 %). Der Effekt auf Patienten, die noch Exazerbationen vor Einschluss hatten verglichen mit Patienten, die keine Exazerbationen mehr hatten, wurde von keiner der Studien näher berichtet.

Disability Scores u. ä. - EUSPMS berichtete über einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bei der Verschlechterung des EDSS-Scores über die Studiendauer (+0,47 in der Interferon- vs. +0,60 in der Placebogruppe), während es diesbezüglich bei der NASPMS-Studie keine signifikanten Unterschiede gab (Erhöhung des EDSS-Scores um 0,52 bis 0,72 Punkte).

Lebensqualität - NASPMS verwendete den Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory und fand keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei Studienende.

Bedarf an Steroiden - Die EUSPMS-Studie berichtete über einen signifikant niedrigeren Anteil von Patienten in der Interferongruppe, die Bedarf an Steroiden im Zusammenhang mit MS hatten (53,6 % gegenüber 67,9 % in der Placebogruppe), während die NASPMS-Studie keinen signifikanten Unterschied fand (hier lag der Anteil der Patienten mit Steroidbedarf zwischen 37 % und 46 %).

Krankenhausaufenthalte u. ä. - Auch bei dem Anteil der Patienten mit Krankenhauseinweisungen im Zusammenhang mit MS fand nur die EUSPMS- (46,4 % vs. 52,8 %), jedoch nicht die NASPMS-Studie (Anteil zwischen 10 % und 15 %), einen signifikanten Vorteil zugunsten von IFNB-1b bei Studienende.

Magnetic Resonance Imaging - Die NASPMS-Studie fand sowohl für die Änderung der Fläche der T2-Läsionen von Baseline bis Studienende, als auch für die jährliche Rate neuer aktiver Läsionen einen signifikanten Vorteil zugunsten von IFNB-1b. Die Fläche der T2-Läsionen vergrößerte sich um 107 bis 134 mm² in den Interferongruppen und um 637 mm² in der Placebogruppe. Die Rate der neuen aktiven Läsionen lag zwischen 4,5 und 6,4 in den Interferongruppen und bei 18,7 in der Placebogruppe. Ein Unterschied zwischen den beiden Interferongruppen bestand nicht.

Unerwünschte Wirkungen - Die EUSPMS-Studie berichtete nur sehr allgemein über unerwünschte Wirkungen. Im Zusammenhang mit der Interferontherapie wurden grippeartige Symptome, Leukopenie, Reaktionen an der Injektionsstelle, Ausschlag, Myalgie und Hypertonie erwähnt. Auch in der NASPMS-Studie hatten deutlich mehr Patienten in den Interferongruppen Reaktionen, Entzündungen oder Schmerzen an der Injektionsstelle, grippeartige Symptome oder Schüttelfrost, Myalgie und Leukopenie.

Neutralisierende Antikörper - In der NASPMS-Studie hatten zwischen 22,7 % und 32,5 % der Patienten in den Interferongruppen einen positiven Titer für neutralisierende Antikörper. Die Autoren merken jedoch an, dass diese keine Auswirkungen auf die Exazerbationsrate hatte.

6.5.3.4 Primär progrediente multiple Sklerose (MS)

6.5.3.4.1 Interferon beta-1a (IFNB-1a)

Tabelle 26 zeigt die Charakteristika der einzigen Primärstudie (Leary et al. 2003^{96, 105}), die sich mit dem Effekt von IFNB-1a bei einer primär progredienten MS befasste.

Tabelle 26: Beschreibung RCT – Primär progrediente MS Interferon beta-1a

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
Leary et al. (2003); UK ^{96,105} Sponsoring: Biogen	Randomisierte kontrollierte Studie monozentrisch Studiendauer: 2 Jahre Follow-up: 2 Jahre	Gesamtzahl: 50 N IFNB-1a 30: 15 N IFNB-1a 60: 15 N Placebo (P): 20 Einschlusskriterien: primär progrediente MS (progredienter Verlauf ohne Exazerbationen oder Remissionen, mindestens 2 typische MRI Läsionen (Gehirn oder Wirbelsäule), oligoklonale Banden im Liquor oder anormale visuelle provozierte Potentiale), Dauer mindestens 2 Jahre; 18-60 Jahre, EDSS = 2,0-7,0 Ausschlusskriterien: Therapie mit Interferon, Immunsuppressiva, oder chronische Steroidtherapie innerhalb der vorangegangenen 3 Monate; Schwangerschaft oder Stillphase; Krampfanfall innerhalb der vorangegangenen 3 Monate; Vorgeschichte schwerer Depression Alter: IFNB-1a 30: 46,5 Jahre (29-58); IFNB-1a 60: 47 Jahre (25-49); P: 43 Jahre (30-59) Geschlecht: IFNB-1a 30: 33 % weiblich; IFNB-1a 60: 53 % weiblich; P: 25 % weiblich Krankheitsdauer: IFNB-1a 30: 8 Jahre (2-17); IFNB-1a 60: 8 Jahre (3-21); P: 8 Jahre (2-19) Behinderungsgrad (EDSS): IFNB-1a 30: 5,5 (3,5-7,0); IFNB-1a 60: 5,5 (2,0-6,5); P: 4,5 (2,0-7,0)	Intervention 1 (IFNB-1a 30): 30 µg Interferon beta-1a (Avonex®) Intervention 2 (IFNB-1a 60): 60 µg Interferon beta-1a (Avonex®) Placebo (P): keine Details Verabreichung: intramuskulär einmal pro Woche; im Falle einer Unverträglichkeit bestand die Möglichkeit, die Dosis zu halbieren Ko-interventionen: NSAID oder Paracetamol empfohlen für Prophylaxis von grippeartigen Symptomen	Primär: • Zeit bis anhaltende Progredienz Sekundär: • Timed 10-m Walk • Nine Hole Peg Test • MRI Läsionen • Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper)	Randomisierung: Block Methode, keine weiteren Angaben Allocation concealment: nicht berichtet Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: ja Einschlusskriterien definiert: ja Verblindetes Outcome Assessment: ja Verblindete Verabreichung des Medikaments: ja (aber von 86 % korrekt erraten) Patient verblindet: ja (aber von 58 % korrekt erraten) Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: ja Intention to treat Analyse: ja Withdrawals und Drop-outs beschrieben: ja; 1 Drop-out; bei 7 Patienten Absetzung der Studienmedikation (2 Placebo, 1 IFNB-1a 30, 4 IFNB-1a 60); bei 7 Patienten Reduzierung der Studiendosis (2 IFNB-1a 30, 5 IFNB-1a 60)

EDSS: Expanded Disability Status Scale, IFNB-1a: Interferon Beta-1a, g: Gramm, kg: Kilogramm, m: Meter, MRI: Magnetic Resonance Imaging, MS: Multiple Sklerose, µg: microgramm, N: Anzahl, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UK: Großbritannien

Studiendesign

Die Studie war eine vom Hersteller gesponserte monozentrische randomisierte kontrollierte Studie. Die Studie wurde in England durchgeführt und Ergebnisse wurden über die zweijährige Studiendauer berichtet.

Teilnehmer

Die Studie schloss Teilnehmer zwischen 18 und 60 Jahren ein, die seit mindestens zwei Jahren eine MS mit einem progredienten Verlauf, ohne Exazerbationen oder Remissionen, mit mindestens zwei typischen MRI Läsionen und einem EDSS-Score zwischen 2,0 und 7,0. Fünfzig Patienten nahmen an der Studie teil, mit 15 bis 20 Patienten in jeder der drei Studiengruppen. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer lag zwischen 43 und 47 Jahren. Zwischen 25 % und 53 % waren weiblich. Die durchschnittliche Krankheitsdauer lag bei acht Jahren in allen Gruppen. Die Patienten hatten zu Beginn einen durchschnittlichen EDSS-Score zwischen 4,5 und 5,5.

Interventionen

Die Studie verglich zwei Dosierungen von IFNB-1a mit Placebo. In den Interventionsgruppen bekamen die Patienten einmal wöchentlich 30 oder 60 µg Avonex® intramuskulär verabreicht.

Outcomes

Der primäre Outcomeparameter der Studie war Zeit zur anhaltenden Progredienz, definiert als EDSS Erhöhung um $\geq 1,0$ Punkt bei EDSS $\leq 5,0$ oder $\geq 0,5$ Punkt bei EDSS $\geq 5,5$. Weiterhin wurden der Timed 10-Meter Walk und der Nine Hole Peg Test durchgeführt und über MRI-Läsionen und unerwünschte Effekte berichtet.

Qualität

Die Studie ist als doppelt verblindet beschrieben, allerdings wurde auch berichtet, dass 86 % der Ärzte und 58 % der Patienten die Studiengruppe korrekt errieten. Der Randomisierungsprozess wurde nur teilweise beschrieben. Das Assessment der Outcomes war verblindet, und ein verblindetes Allocation Concealment ist anzunehmen. Ein- und Ausschlusskriterien wurden definiert, und soweit berichtet, waren die Charakteristika der Teilnehmer in den verschiedenen Studiengruppen zu Studienbeginn vergleichbar. Die Studie wurde nach einem Intention-to-treat Verfahren ausgewertet und beschrieb Studienabbrucher und Drop-outs, wobei ein Patient die Studie nicht beendete, bei sieben Patienten (die bis zu Studienende bewertet wurden) die Studienmedikation abgesetzt wurde (zwei in der Placebogruppe, ein Patient in der 30 µg Avonex®-Gruppe und vier Patienten in der 60 µg Avonex®-Gruppe). Bei weiteren sieben Patienten wurde die ursprünglich zugewiesene Dosis reduziert (zwei in der 30 mg-Gruppe und fünf in der 60 mg-Gruppe).

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: Ergebnisse RCT – Primär progrediente MS Interferon beta-1a

Progredienz				
Studie	Details	Studienende		
Leary et al. 2003 ^{96,105}	Progredienz (EDSS Erhöhung um $\geq 1,0$ Punkt bei EDSS $\leq 5,0$ oder $\geq 0,5$ Punkt bei EDSS 5,5)	48 % der Patienten, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen		
Disability Scores u.ä.				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
Leary et al. 2003 ^{96,105}	Timed 10-m Walk (Median)	IFNB-1a 30: 11 (6-75) IFNB-1a 60: 12 (4-132) P: 9,5 (6-137)	IFNB-1a 30: 19 (8-300) IFNB-1a 60: 13 (5-300) P: 14 (6-300) p=NS	
	Nine Hole Peg Test – rechts (Median)	IFNB-1a 30: 28,8 (18,9-75,5) IFNB-1a 60: 28,9 (19,9-50,9) P: 30,2 (17,1-300,0)	IFNB-1a 30: 23,8 (17,7-93,9) IFNB-1a 60: 29,0 (18,2-114,0) P: 31,1 (15,2-300,0) p=NS	
	Nine Hole Peg Test – links (Median)	IFNB-1a 30: 26,8 (18,9-124,1) IFNB-1a 60: 28,4 (18,5-300) P: 29,7 (16,9-132,0)	IFNB-1a 30: 27,2 (17,2-300,0) IFNB-1a 60: 30,9 (19,0-300,0) P: 31,2 (15,2-96,0) p=NS	
Lebensqualität	nicht berichtet			
Bedarf and Steroiden	nicht berichtet			
Krankenhausaufenthalte u.ä.	nicht berichtet			
Magnetic Resonance Imaging				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
Leary et al. 2003 ^{96,105}	T2 Läsionen (Anzahl) (Median)	IFNB-1a 30: 11,5 (1,0-64,1) IFNB-1a 60: 15,8 (0,7-67,6) P: 9,5 (0,3-77,6)	IFNB-1a 30: 11,0 (0,8-81,6) IFNB-1a 60: 16,3 (0,5-65,1) P: 12,7 (0,5-79,2) p=NS	
	T1 Läsionen (Anzahl) (Median)	IFNB-1a 30: 1,3 (0-33,8) IFNB-1a 60: 3,3 (0-24,5) P: 1,2 (0-27,2)	IFNB-1a 30: 1,7 (0-48,5) IFNB-1a 60: 3,6 (0-26,8) P: 1,6 (0,1-27,1) p=NS	

Fortsetzung Tabelle 27: Ergebnisse RCT – Primär progrediente MS Interferon beta-1a

Unerwünschte Wirkungen		
Studie	Details	Studienende
Leary et al. 2003 ^{96,105}	Beendung der Studienmedikation wegen unerwünschter Wirkungen (Anzahl)	IFNB-1a 30: 1 (grippeartige Symptome) IFNB-1a 60: 4 (grippeartige Symptome) P: 0
	Dosisreduktion der Studienmedikation wegen unerwünschter Wirkungen (Anzahl)	IFNB-1a 30: 2 (1 Erhöhung der Leberenzyme, 1 Müdigkeit) IFNB-1a 60: 5 (3 Erhöhung der Leberenzyme, 2 grippeartige Symptome) P: 0
	Müdigkeit/Unwohlsein	IFNB-1a 30: 7 IFNB-1a 60: 3 P: 5
	Grippeartige Symptome	IFNB-1a 30: 13 IFNB-1a 60: 15, p<0,01 vs Placebo P: 11
	Anämie	IFNB-1a 30: 1 IFNB-1a 60: 0 P: 0
	Lymphopenie	IFNB-1a 30: 0 IFNB-1a 60: 3 P: 0
	Neutropenie	IFNB-1a 30: 0 IFNB-1a 60: 2 P: 0
	Reaktion an der Injektionsstelle	IFNB-1a 30: 1 IFNB-1a 60: 2 P: 2
	Erhöhte (>2 x über Normalwert) Alanin Transaminase	IFNB-1a 30: 0 IFNB-1a 60: 5, p<0,01 vs Placebo P: 0
	Erhöhte (>2 x über Normalwert) Gamma Glutaryltransferase	IFNB-1a 30: 3 IFNB-1a 60: 3 P: 2
	Beeinträchtigung von Stimmung/Verhalten	IFNB-1a 30: 7, p<0,05 vs Placebo IFNB-1a 60: 6 P: 2
Neutralisierende Antikörper		
Studie	Details	Studienende
Leary et al. 2003 ^{96,105}	Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern	IFNB-1a 30: 1 Patient IFNB-1a 60: 0 P: 0

CI: Confidence Interval, EDSS: Expanded Disability Status Scale, IFNB-1a: Interferon Beta-1a, m: Meter, MS: Multiple Sklerose, N: Anzahl, NS: nicht Signifikant, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RFSS: Regional Functional System Score, SD: Standardabweichung, u. ä.: und ähnliches

Progredienz - 48 % der Patienten wiesen eine Progredienz auf. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht.

Disability Scores u. ä. - Zu Studienende wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beim Timed 10-Meter Walk oder beim Nine Hole Peg Test (rechts oder links) beobachtet.

Lebensqualität - Die Studie berichtete nicht über Lebensqualität.

Bedarf an Steroiden - Die Studie berichtete nicht über den Bedarf an Steroiden.

Krankenhausaufenthalte u. ä. - Die Studie berichtete nicht über Krankenhausaufenthalte.

Magnetic Resonance Imaging - Zu Studienende wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei Anzahl der T1- oder T2-Läsionen beobachtet.

Unerwünschte Wirkungen - Die Studie berichtete über signifikant mehr grippeartige Symptome (n = 15 vs. n = 11) und erhöhte Alanin-Transaminase-Werte (n = 5 vs. n = 0) in der 60 µg Avonex®-Gruppe im Vergleich zu Placebo. Stimmung bzw. Verhalten waren in der 30 µg Avonex®-Gruppe signifikant beeinträchtigt im Vergleich zu Placebo (n = 7 vs. n = 2).

Neutralisierende Antikörper - Ein Patient in der 30 µg Avonex®-Gruppe entwickelte neutralisierende Antikörper.

6.5.3.4.2 Interferon beta-1b (IFNB-1b)

Tabelle 28: Beschreibung RCT – Primär progrediente MS (IFNB-1b) zeigt die Charakteristika der einzigen Primärstudie (Montalban et al.¹⁰⁶), die sich mit dem Effekt von IFNB-1b bei einer primär progredienten MS befasste. Die vorliegende Quelle war kein vollständiger Studienbericht, deshalb liegen nur teilweise Daten zu dieser Studie vor.

Tabelle 28: Beschreibung RCT – Primär progrediente MS Interferon beta-1b

Studie	Design	Teilnehmer	Interventionen	Outcomes	Qualität
<p>Montalban et al. (2004)¹⁰⁶; Spanien</p> <p>Sponsoring: nicht berichtet</p> <p>Anmerkung: kein vollständiger Bericht</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>mono/multizentrisch: unklar</p> <p>Anzahl von Zentren: unklar</p> <p>Studiendauer: 2 Jahre</p> <p>Follow-up: 2 Jahre</p>	<p>Gesamtzahl: 73</p> <p>N IFNB-1b: 36</p> <p>N Placebo: 37</p> <p>Einschlusskriterien: primär progrediente MS oder transitorische MS; Alter 18-65 Jahre; EDSS 3,0-7,0</p> <p>Ausschlusskriterien: vorangegangene Behandlung mit Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren</p> <p>Alter: nicht berichtet</p> <p>Geschlecht: nicht berichtet</p> <p>Krankheitsdauer: nicht berichtet</p> <p>Behinderungsgrad: nicht berichtet</p>	<p>Intervention 1 (IFNB-1b): 8 MIU Interferon beta-1b</p> <p>Placebo (P): keine Details</p> <p>Verabreichung: subkutan jeden zweiten Tag</p> <p>Ko-interventionen: nicht berichtet</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anhaltende Progredienz <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Progredienz Veränderung im MS Functional Composite Score Veränderung bei der Beck Depression Scale Veränderung in der Spastizität (Ashworth Scale) Veränderung bei der Krupp Fatigue Scale MRI Läsionen Unerwünschte Effekte (inkl. neutralisierende Antikörper) 	<p>Randomisierung: keine Details</p> <p>Allocation concealment: nicht berichtet</p> <p>Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn: nicht berichtet</p> <p>Einschlusskriterien definiert: ja</p> <p>Verblindetes Outcome Assessment: nicht berichtet</p> <p>Verblindete Verabreichung des Medikaments: nicht berichtet</p> <p>Patient verblindet: nicht berichtet</p> <p>Wert und Variabilität für den primären Outcome Parameter berichtet: nicht berichtet</p> <p>Intention to treat Analyse: nicht berichtet</p> <p>Withdrawals und Drop-outs beschrieben: teilweise; 1 Drop-out, 4 Patienten brachen Behandlung ab aber blieben unter Beobachtung</p>

IFNB-1b: Interferon Beta-1b, MIU: Million International Units, MRI: Magenitc Resonance Imaging, MS: Multiple Skleros, N: Anzahl, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Studiendesign

Die Studie war ein RCT, das in Spanien durchgeführt wurde. Es lagen keine Angaben zu Sponsorenschaft oder Anzahl der Studienzentren vor. Ergebnisse wurden über die zweijährige Studiendauer berichtet.

Teilnehmer

Die Studie schloss Teilnehmer zwischen 18 und 65 Jahren mit einer primär progredienten oder transitorischen MS ein (keine weiteren Angaben) ein, mit einem EDSS-Score zwischen 3,0 und 7,0. An der Studie nahmen 73 Patienten teil, mit 36 bzw. 37 Personen in den beiden Studiengruppen. Weitere Angaben zu den Patienten lagen nicht vor.

Interventionen

Die Studie verglich IFNB-1b mit Placebo. In der Interventionsgruppe bekamen die Patienten jeden zweiten Tag 250 µg IFNB-1b subkutan verabreicht.

Outcomes

Der primäre Outcomeparameter der Studie war anhaltende Progredienz, definiert als EDSS-Erhöhung um $\geq 1,0$ Punkt bei $EDSS \leq 5,0$ oder $\geq 0,5$ Punkt bei $EDSS \geq 5,5$ über sechs Monate. Weiterhin wurde der Anteil der Patienten mit Progredienz, Veränderung im MSFC-Score, Veränderung bei der Beck Depression Scale, Veränderung in der Spastizität (Ashworth Scale), Veränderung bei der Krupp Fatigue Scale, sowie MRI-Läsionen und unerwünschte Effekte berichtet.

Qualität

Es wurden zu wenige Angaben zur Studienmethodik gemacht, um die Qualität der Studie beurteilen zu können.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie von Montalban et al. sind in Tabelle 29: Ergebnisse RCT – Primär progrediente MS (IFNB-1b) zusammengefasst.

Tabelle 29: Ergebnisse RCT – Primär progrediente MS Interferon beta-1b

Progredienz				
Studie	Details		Studienende	
Montalban et al. 2004 ¹⁰⁶	Progredienz (≥1,0 bzw. ≥0,5 Punkt EDSS Erhöhung über 6 Monate bei Patienten mit Baseline EDSS von ≤5,0 bzw. ≥5,5)		IFNB-1b: 27,8 % P: 37,8 % kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei Zeit bis Progredienz	
Disability Scores u.ä.				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
Montalban et al. 2004 ¹⁰⁶	Multiple Sclerosis Functional Composite Score		Besseres Ergebnis zugunsten von IFNB-1b, keine weiteren Angaben	
Lebensqualität				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
Montalban et al. 2004 ¹⁰⁶	Sickness Impact Profile Scores		Keine Unterschiede zwischen den Gruppen, keinen weiteren Angaben	
Bedarf an Steroiden				
nicht berichtet				
Krankenhausaufenthalte u.ä.				
nicht berichte				
Magnetic Resonance Imaging				
Studie	Details	Baseline	Studienende	Änderung während der Studie
Montalban et al. 2004 ¹⁰⁶	T1 und T2 Läsionen Volumen und neue T2 Läsionen		Besseres Ergebnis zugunsten von IFNB-1b, keine weiteren Angaben	
Unerwünschte Wirkungen				
Studie	Details	Studienende		
Montalban et al. 2004 ¹⁰⁶	unerwünschte Wirkungen allgemein	INFB-1b Behandlung war mit mehr grippeartigen Symptomen, Leukopenie und Reaktionen an der Injektionsstelle verbunden		
Neutralisierende Antikörper				
nicht berichtet				

EDSS: Expanded Disability Status Scale, IFNB-1b: Interferon Beta-1b, MS: Multiple Sklerose, P: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, u. ä.: und ähnliches

Progredienz- In der IFNB-1b-Gruppe wiesen 27,8 % der Patienten eine Progredienz auf, in der Placebogruppe 37,8 %, wobei es unklar ist, ob der Unterschied signifikant war. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit zur Progredienz.

Disability Scores u. ä. - Die Studie fand keine signifikanten Unterschiede zu Studienende beim MS Functional Composite.

Lebensqualität - Die Studie fand keine signifikanten Unterschiede zu Studienende beim Sickness Impact Profile Score.

Bedarf an Steroiden - Die Studie berichtete nicht über Bedarf an Steroiden.

Krankenhausaufenthalte u. ä. - Die Studie berichtete nicht über Krankenhausaufenthalte.

Magnetic Resonance Imaging - Bei dem Volumen von T1- und T2-Läsionen und beim Auftreten von neuen T2-Läsionen wurde ein besseres Ergebnis für IFNB-1b erzielt, nähere Angaben wurden nicht gemacht.

Unerwünschte Wirkungen – Die IFNB-1b-Behandlung war mit mehr grippeartigen Symptomen, Leukopenie und Reaktionen an der Injektionsstelle verbunden, nähere Angaben wurden nicht gemacht.

Neutralisierende Antikörper - Die Studie berichtete nicht über neutralisierende Antikörper.

6.5.4 Gesundheitsökonomische Aspekte

Die Kosteneffektivität der IFNB-1a und IFNB-1b Behandlung ist insgesamt in 22 gesundheitsökonomischen Evaluationen untersucht worden. Für Natalizumab wurde jedoch keine Kosten-Effektivität oder Kosten-Nutzen-Analyse identifiziert. Die Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien sind in Tabelle 30 und Tabelle 31 (IFNB bei schubförmig remittierender MS), Tabelle 32 und Tabelle 33 (IFNB bei sekundär progredienten MS) und Tabelle 34 und Tabelle 35 (beide Formen der MS zusammen betrachtet) dargestellt, wobei hier eine chronologische Reihenfolge gewählt wurde. Um die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien zu vereinfachen wurden alle Ergebnisse in Euro konvertiert. Dabei wurden folgende Wechselkurse (August 2007) verwendet: 1 Euro = 1,36 USD = 0,67 GBP = 1,44 CAD = 9,38 SEK

6.5.4.1 Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Dreizehn gesundheitsökonomische Evaluationen zu IFNB bei der Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender MS wurden identifiziert (Tabelle 30 und Tabelle 31).

In eine Studie wurden IFNB-1a und IFNB-1b direkt gegen Glatirameracetat verglichen, ohne dass ein Vergleich mit der Alternative „keine verlaufsmodifizierende Therapie“ angestrebt wurde¹³¹. In allen anderen Analysen werden inkrementelle Kosten-Effektivitäts Ratios (ICER) für den Vergleich zwischen IFNB und keine verlaufsmodifizierende Therapie berichtet. Fünf Auswertungen untersuchten die Kosten-Effektivität von IFNB-1b^{21,25,26,28,115,116,123}, acht Arbeiten die Kosten-Effektivität von IFNB-1a^{21,28,67,76,97,102,110,112}, und eine betrachtete beide IFNB zusammen¹²⁶. In einer der neueren Studien wurde die Kosten-Effektivität des Einsatzes von IFNB-1a nach einer einzigen demyelinisierenden Episode untersucht – d. h. wenn die Diagnose MS nicht endgültig gestellt ist, das Risiko eine MS zu entwickeln jedoch erheblich erhöht ist⁶⁷. Die Datenquellen (Krankheitsverlauf, Kosten, Effektivität, Nutzen) für die gesundheitsökonomischen Modelle sind in allen Studien transparent dargestellt. Der natürliche Krankheitsverlauf wurde anhand der Ergebnisse der Placebo-Gruppe der RCT (und über die Beobachtungszeit der RCT hinaus extrapoliert), anhand langjähriger Kohortenstudien^{139,160,161,162,163} oder anhand einer Kombination aus beiden Quellen – Verlauf der ersten 2-3 Jahren durch RCT abgebildet und dann durch langjährige Beobachtungen – modelliert. Als Quelle für die Effektivität der IFNB werden RCT verwendet – IFNB MS, PRISMS, MSCRG und CHAMPS, je nach Fragestellung der jeweiligen Modelle. Die Kosten wurden in allen Studien einem bottom-up Ansatz folgend ermittelt, wobei entweder auf veröffentlichte primäre Erhebungen zurückgegriffen wurde oder für den Studienzweck durchgeführt wurden. Die angesetzten Kosten unterscheiden sich zwischen den Studien zum Teil erheblich – unabhängig davon ob nur die direkten medizinischen Kosten oder auch die indirekten Kosten berücksichtigt wurden. Die Kosten für die IFNB Behandlung lagen je nach Studie zwischen 8300¹²⁶ und 18000⁹⁷ Euro (der Medianwert aller Studien

lag bei 13000 Euro). Die angesetzten direkten Kosten assoziiert mit den verschiedenen EDSS Niveaus variieren zwischen den Studien (z. B. Bell assoziiert mit EDSS > 6 ca. 30000 Euro / Jahr²¹ während bei Prosser dieses Krankheitsstadium mit 3720 Euro / Jahr¹²⁶ oder bei Parkin 4500 Euro / Jahr¹¹⁵ assoziiert wird). Die mit einem Schub assoziierten Kosten sind je nach Studie bei zwischen 800²¹ und 3500¹¹² Euro beziffert worden, wobei diese bei einer ausschließlich ambulanten Behandlung des Schubs wesentlich niedriger ausfallen können¹²⁶. Auch die Abschätzungen der Nutzen der jeweiligen EDSS Niveaus variieren erheblich zwischen den Studien (z. B. Parkin und McNamee assoziieren mit EDSS 6 ein Nutzwert von 0,49 QALY^{102,115} während Bell diesem EDSS Niveau einen Nutzwert von 0,53 QALY²¹ oder Prosser noch höher 0,769¹²⁶ QALY zuweist). Die Kosten und die QALY wurden überwiegend diskontiert, jedoch nicht in allen Studien. Die Perspektive der Analyse ist in den jüngeren Arbeiten die Gesellschaft und schließt sowohl direkte als auch indirekte Kosten ein. Die Zeithorizonte lagen zwischen zwei Jahren und der gesamten Lebenszeitspanne. In alle Arbeiten, die Markov Modelle angewandt haben, wurden ausführliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die QALY Gewinne aufgrund von verhinderten Schüben wurden in vier Studien berichtet und lagen zwischen 0,011¹¹⁰ und 1,21⁶⁷. Die ICER bei der Verhinderung von Schüben lag zwischen 33500 Euro / QALY (in der Studie mit der frühzeitigen Therapie)⁶⁷ und 300000 Euro / QALY¹¹⁰, wobei die Studien mit den höheren ICER^{115,116} annahmen, dass die IFNB-Therapie keinen Einfluss auf die Progression der Behinderung hatte. Die Kosten pro verhinderten Schub sind zwischen 2300⁶⁷ und 42500^{115,116} Euro beziffert worden. Die Behandlung mit IFNB führte zu Gewinnen (in Vergleich zu der Alternative „keine verlaufsmodifizierende Therapie“) zwischen 0,029¹²⁶ und 5,1¹²³ QALY aufgrund der Verzögerung in der Progression der Krankheit. Die ermittelten ICER lagen hierfür zwischen 40000 und 1,6 Millionen Euro / QALY bei den Studien die nur die direkte medizinischen Kosten berücksichtigten^{25,26,28,67,102,110,112,115,116,126} und zwischen 4400 und 304000 Euro / QALY bei den Studien die auch indirekte Kosten berücksichtigten^{21,123}. Eine Studie berichtet, dass die IFNB von Glatirameracetat dominiert werden¹³¹, d. h. Glatirameracetat bei besserer Wirksamkeit kostengünstiger als die Therapie mit IFNB ist. Eine weitere Arbeit berichtet, dass IFNB-1b von der Alternative „keine verlaufsmodifizierende Therapie“ dominiert werde¹²⁶. Eine Studie berichtete nicht die Kosten pro QALY sondern die Kosten pro verhinderten Monat mit Behinderung, wobei diese unter 1000 Euro lagen⁹⁷.

Die Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse auf Veränderungen in den Annahmen zu Kosten der Therapie^{21,25,26,28,67,115}, den Zeithorizont^{21,67}, die Effektivität der IFNB auf die Progression der Krankheit^{21,25,26,67,126,131}, die Diskontierungsraten^{25,26,115,126} oder die Bewertung des Nutzens verschiedener Behinderungsstadien^{67,126}, sensitiv reagieren.

Tabelle 30: Gesundheitsökonomische Evaluationen von IFNB bei schubförmig remittierender MS - Studiendesign

Studie	Intervention / Vergleich	Perspektive*	Modell	Datenquellen			Erfassung Behinderung / QoL	Berücksichtigte Kosten	Zeithorizont*	Diskontierung Kosten/Nutzen
				Kosten (Währung, Jahr)	Effektivität	Krankeitsverlauf				
Brown 1996/2000 ^{25,26}	IFNB-1b / keine VMT	Gesundheits-system	Markov	Routine-Daten (4 J), Kanada (CAD, 1997)	IFNB MS 1993 (RCT)	Kohorte 25 J, Schweden	EDSS	Direkte medizinische	40 J	5% / 5%
Otten 1998 ¹¹²	IFNB-1a / keine VMT	Gesundheits-system	Decision Analytic	Routine-Daten (4 J), Kanada (CAD, k. A.)	PRISMS 1998 (RCT)	k. A.	EDSS / k. A.	Direkte medizinische	2 J	k. A.
Parkin 1998/2000 ^{115,116}	IFNB-1b / keine VMT [#]	Gesundheits-system	Markov	Primäre Erhebung, (6 Monate), GB (GBP, 1996)	IFNB MS 1993 (RCT)	Kohorte 12 J – 25 J, Kanada	EDSS / MSQOL	Direkte medizinische	5 J 10 J	6% / k. A.
McNamee 1999 ¹⁰²	IFNB-1a / keine VMT	Gesundheits-system	Markov	Primäre Erhebung, (6 Monate), GB (GBP, 1996)	PRISMS 1998 (RCT)	Kohorte 12 J – 25 J, Kanada	EDSS / MSQOL	Direkte medizinische	5 J 10 J	6% / k. A.
Nicholson 1999 ^{110a}	IFNB-1a / keine VMT	Gesundheits-system	Decision Analytic	British National Formulary, GB (GBP)	PRISMS 1998 (RCT) MSCRG 1996 (RCT)	PRISMS 1998 (RCT) MSCRG 1996 (RCT)	IHQL	Direkte medizinische	2 J	6% / k. A.
Kendrick 2000 ⁷⁶	IFNB-1a / keine VMT	Gesellschaft	Lineare Regression	Primäre Erhebung, GB (GBP, 1995)	MSCRG 1996 (RCT)	MSCRG 1996 (RCT)	EDSS / EQ-5D	Direkte medizinische, informelle Pflege, indirekte	2 J 5 J 10 J 20 J	6% / 6%
Phillips 2001 ^{123a}	IFNB-1b / keine VMT	Gesellschaft	Markov	?	?	?	EDSS / EQ-5D	Direkte und indirekte	10 J 20 J	6% / 6%
Chilcott 2003 ²⁸	IFNB-1a ^{##} / keine VMT [#]	Gesundheits-system	Markov	Primäre Erhebung GB (GBP)	MSCRG 1996 (RCT) PRISMS 1998 (RCT)	Kohorte 12 J – 25 J, Kanada	EDSS / EQ-5D	Direkte medizinische	20 J	6% / 1,5%
	IFNB 1b / keine VMT [#]									
Lepen 2003 ⁹⁷	IFNB 1a	Gesundheits-system	Ökonometrisch	Primäre Erhebung, GB (GBP, 2000) und Frankreich (Euro, 2000)	PRISMS 1998 (RCT)	PRISMS 1998 (RCT)	EDSS	Direkte medizinische	10 J 20 J	6% / k. A.
Rubio 2003 ¹³¹	IFNB 1a- / IFNB 1b / Glatiramer	Gesellschaft	Markov	Primäre Erhebung, Spanien (Euro, 2001)	IFNB MS 1993 (RCT) PRISMS 1998 (RCT) EUSPMS 1998 (RCT)	IFNB MS 1993 (RCT) PRISMS 1998 (RCT) EUSPMS 1998 (RCT) Kohorte 12 J, Kanada	EDSS	Direkte medizinische, nicht-medizinische, indirekte	Lebenszeit	k. A. / k. A.
Prosser 2004 ¹²⁶	IFNB / Glatiramer / keine VMT	Gesellschaft	Markov	Erhebungen USA, (USD, 1999)	IFNB MS 1993 (RCT) MSCRG 1996 (RCT)	Kohorte 12 J – 25 J, Kanada	EDSS /	Direkte medizinische und nicht medizinische einschl. informelle Pflege	10 J	3% / 3%

Studie	Intervention / Vergleich	Perspektive*	Modell	Datenquellen	Effektivität	Krankeitsverlauf	Erfassung Behinderung / QoL	Berücksichtigte Kosten	Zeithorizont*	Diskontierung Kosten/Nutzen
				Kosten (Währung, Jahr)						
Iskedjian 2005 ⁶⁷	IFNB-1a + Methylprednison / Methylprednison	Gesundheitssystem	Markov	Primäre Erhebung, Kanada (CAD, 2001)	CHAMPS (RCT)	CHAMPS (RCT) Kohorte 12 J, Kanada Experten	EDSS / HUI (und EQ-5D)	Direkte medizinische, nicht-medizinische, indirekte	15 J	5% / 5%
Bell 2007 ²¹	IFNB-1a ^{###} / keine VMT [#]	Gesellschaft	Markov	Primäre Erhebung USA, (USD, 2005)	IFNB MS 1993 (RCT) MSCRG 1996 (RCT) PRISMS 1998 (RCT) und ihre Erweiterungen	Kohorte 12 J – 25 J, Kanada	EDSS	Direkte medizinische, nicht-medizinische, indirekte	Lebenszeit	3% / 3%
	IFNB-1b / keine VMT [#]									

^a Für diese Arbeiten lagen nur Extrakte aus den systematischen Übersichten, *Für den Basis Fall, ** Nach den Sensitivitätsanalysen, *** pro verhinderte Jahr mit Behinderung, [#]berichtet auch Glatiramer vs. keine VMT, ^{###} Drei unterschiedliche Dosierungen

CAD= kanadischer Dollar EDSS= Expanded Disability Status Score, EQ-5D: EuroQol Instrument, GB= Großbritannien, GBP= britischen Pfund, HUI= Health Utilities Index, ICER= inkrementelle Kosten-Effektivitäts Ratio, IFNB= Interferon Beta, IFNB-1a= Interferon Beta 1a, IFNB-1b= Interferon Beta 1b, IHQL= Index of Health Related Quality of Life, J= Jahre, k. A.= keine Angaben, Markov= Markov-Modellierung, MS= Multiple Sclerosis, MSQOL= Multiple Sclerosis Quality of Life Scale, QoL= Lebensqualität, QUALY= Qualitätsadjustierte Lebensjahre, RCT= randomisierte kontrollierte Studie, VMT= verlaufsmodifizierende Therapie

Tabelle 31: Gesundheitsökonomische Evaluationen von IFNB bei schubförmig remittierende MS – Ergebnisse

Studie	IFNB Kosten/ Patient/ Jahr*	Verhinderung von Schüben				Progression der Krankheit		
		Kosten / verhinderte n Schub* (Euro 2007)	Inkrementelle QALY*	ICER* (Euro 2007/ QALY)	Best– Worst Case**	Inkrementelle QALY*	ICER* (Euro 2007/ QALY)	Best– Worst Case**
Brown 1996/2000 ^{25,26}	11513	31050	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	***189641	93840 – 239430***
Otten 1998 ¹¹²	11730	k. A.	0,018	k. A.	k. A.	0,19	280416	280416 – 338100
Parkin 1998/ 2000 ^{115,116}	15540	42476	0,054	1198652	k. A.	5J = 0,13	485884	261220 – 869648
						10J = 0,33	337884	110260 – 894808
McNamee 1999 ¹⁰²	15540	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	5J = 0,11	555148	k. A.
						10J = 0,19	582084	k. A.
Nicholson 1999 ^{1110a}	14060	k. A.	0,0112	3016832	110260 – 50512844(95%-CI)	k. A.	k. A.	k. A.
Kendrick 2000 ⁷⁶	13410	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	2 J = 0,49	40013	Einsparungen****- k. A.
						5 J = 1,09	41584	Einsparungen****- k. A.
						10 J = 1,74	44671	Einsparungen****- k. A.
						20 J = 2,18	56011	Einsparungen****- k. A.
Phillips 2001 ^{123a}		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	10 J = 1,76	21560****	16130 – 44153
						20 J = 5,09	4400****	2473 – 15895
Chilcott 2003 ²⁸	IFNB-1a 13410- 17860	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	IFNB1-a= k. A.	79744 - 132241	58974 - 224916
	IFNB-1b 10743	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	IFNB1-b= k. A.	93094	93094 - 158832
Lepen 2003 ⁹⁷	18269	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	10 J = 732***** 20 J = 359*****	670 – 2218*****
Rubio 2003 ¹³¹	13482 (alle IFNB)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	wird von Glatiramer dominiert	wird von Glatiramer dominiert	-
Prosser 2004 ¹²⁶	IFN-1a= 8357	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,029 w 0,035 m	1618947 w 1341906 m	547000 – 7300000
	IFN-1b= 10222	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	wird dominiert von keine VMT		
Iskedjian 2005 ⁹⁷	k. A.	2319 [#]	1,21 [#]	33459 [#]	21312 [#] **** - 53623	k. A.	157034	119250**** - 186750
Bell 2007 ²¹	IFNB-1a 11169- 12874	k. A.	k. A.	17759 – 23511 ^{###}	k. A.	0,204 – 0,198	246717 - 303900****	144540 - 753083****
	IFNB-1b 11080	k. A.	k. A.	16837 ^{###}	k. A.	0,203	226804****	133956 – 622583****

^a Für diese Arbeiten lagen nur Extrakte aus den systematischen Übersichten, * Für den Basis Fall, diskontiert ** Nach den Sensitivitätsanalysen bzw. Szenarien, *** pro verhinderte Jahr mit Behinderung, **** beim Einschluss der indirekten Kosten, ***** Euro/ verhinderten Monat mit zusätzlichen Behinderung. [#] pro gewonnenes Jahr in monosymptomatischen Stadium, ^{###} pro Jahr ohne Schübe

CI: Confidence Intervael, ICER: inkrementelle Kosten-Effektivitäts Ratio, IFNB-1a: Interferon Beta 1a, J: Jahre, k. A.: keine Angaben, m: männlich, QALY: Qualitätsadjustierte Lebensjahre, VMT: verlaufsmodifizierende Therapie, w: weiblich

6.5.4.2 Sekundär progrediente multiple Sklerose (MS)

Sechs gesundheitsökonomische Evaluationen zu IFNB bei der Behandlung von Patienten mit sekundär progredienten MS wurden identifiziert (Tabelle 32 und Tabelle 33).

In fünf Arbeiten wurden die Strategien IFNB-1b und „keine verlaufsmodifizierende Therapie“ verglichen^{54,89,90,102,110}. In einer Studie wurde zusätzlich die Kosteneffektivität im Vergleich zu einer Behandlung mit Mitoxantrone untersucht¹⁵⁶. Die Datenquellen (natürlicher Krankheitsverlauf, Kosten, Effektivität, Nutzen) für die gesundheitsökonomischen Modelle sind in alle Studien transparent dargestellt. Der natürliche Krankheitsverlauf wurde nach den Daten von Kohorten mit einer Beobachtungszeit von 2,5 Jahre⁵⁴ bzw. bis 25 Jahren^{160,161,162,163}, nach den Daten aus RCT oder nach einer Kombination aus beiden – Verlauf der ersten 2-3 Jahren durch RCT abgebildet und dann durch langjährige Beobachtungen – modelliert. In allen Studien werden für die Effektivität die Ergebnisse des EUSPMS Trials modelliert. Die Kosten wurden in allen Studien anhand von bottom-up Erhebungen ermittelt, variieren jedoch erheblich zwischen den Studien. Die IFNB Kosten lagen zwischen 6600¹⁵⁶ und 15500¹⁰² Euro pro Jahr. Die angesetzten direkten und indirekten Kosten assoziiert mit den verschiedenen EDSS Niveaus variieren zwischen den Studien erheblich sowie die Abschätzungen der Nutzen der jeweiligen EDSS Niveaus (z. B. Kobelt assoziiert mit EDSS 6 ein Nutzwert von 0,33 QALY^{89,90} während Touchette oder McNamee diesem EDSS Niveau einen Nutzwert von 0,49 QALY^{102,156} zuweisen, die mit EDSS 6 assoziierten direkten Kosten sind bei Kobelt^{89,90} ca. 5-mal höher als bei Touchette¹⁵⁶ oder McNamee¹⁰²). Die mit einem Schub assoziierten Kosten sind je nach Studie zwischen 965¹⁵⁶ und 3100¹⁰² Euro beziffert worden. In allen Studien wurden die Kosten diskontiert, bei zwei fehlt die Angabe ob auch die QALY diskontiert wurden. Die Perspektive der Analyse ist in der drei jüngeren Arbeiten die Gesellschaft und schließt sowohl direkte als auch indirekte Kosten ein, wobei auch diese unterschiedlich ausfallen (z. B. mit dem EDSS 7 wurden indirekte Kosten von 17000 Euro in der schwedischen Studie^{89,90} und von 37000 Euro in der amerikanischen Studie¹⁵⁶ angesetzt. Die Zeithorizonte lagen zwischen drei und zehn Jahren. In allen Arbeiten wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Behandlung mit IFNB führte zu Gewinnen (im Vergleich zu der Alternative „keine verlaufsmodifizierende Therapie“) zwischen 0,07¹⁰² und 0,239¹¹⁰ QALY aufgrund der Verzögerung in der Progression der Krankheit und von 0,281⁵⁴ QALY pro gewonnene neun Monate frei vom Rollstuhl. Die ermittelten ICER lagen zwischen 870000 und 1,5 Millionen Euro / QALY bei den Studien, die nur die direkten medizinischen Kosten berücksichtigten^{54,102,110} und zwischen 28000 und 179000 Euro / QALY bei den Studien die auch indirekte Kosten berücksichtigten^{89,90,156}.

Die Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Studien überwiegend stabil bleiben (d. h. ICER bleiben in ähnlicher Größenordnung) bei Veränderungen in den Annahmen der Modelle, wobei die Kosten der Therapie^{102,156}, der Zeithorizont^{89,90}, oder die Effektivität der IFNB^{102,156} stärkere Effekte auf die Ergebnisse der jeweiligen Modellen zeigen.

Tabelle 32: Gesundheitsökonomische Evaluationen von IFNB bei sekundär progrediente MS – Studiendesign

Studie	Intervention / Vergleich	Perspektive*	Modell	Datenquellen			Erfassung Behinderung / QoL	Berücksichtigte Kosten	Zeit-horizont*	Diskontierung (Kosten/Nutzen)
				Kosten (Währung, Jahr)	Effektivität	Krankeitsverlauf				
Forbes 1999 ⁵⁴	IFNB-1b / keine VMT	Gesundheits-system	Decision Analytic mit NNT	Primäre Erhebung, GB (GBP, 1995)	EUSPMS 1998 (RCT)	Kohorte 2,5 J GB	EDSS EQ-5D	Direkte medizinische	3 J	6% / 6%
McNamee 1999 ¹⁰²	IFNB-1b / keine VMT	Gesundheits-system	Markov	Primäre Erhebung, (6 Monate) GB (GBP, 1996)	EUSPMS 1998 (RCT)	Kohorte 12 J – 25 J, Kanada	EDSS MSQOL	Direkte medizinische	5 J 10 J	6% / k. A.
Nicholson 1999 ^{111a}	IFNB-1b / keine VMT	Gesundheits-system	Decision Analytic	British National Formulary, GB (GBP)	EUSPMS 1998 (RCT)	EUSPMS 1998 (RCT)	EDSS IHQL	Direkte medizinische	3 J	6% / k. A.
Kobelt 2000 ⁸⁹	IFNB-1b / keine VMT	Gesellschaft	Markov	Primäre Erhebung (1 Monat), Schweden (SEK, 1998)	EUSPMS 1998 (RCT)	EUSPMS 1998 (RCT)	EDSS EQ-5D	Direkte medizinische, professionelle und informelle Pflege. Indirekte	10 J	3% / 3%
Kobelt 2002 ⁹⁰	IFNB-1b / keine VMT	Gesellschaft	Markov	Primäre Erhebung (1 Monat), Schweden (SEK, 1998)	EUSPMS 1998 (RCT)	EUSPMS 1998 (RCT) Kohorte 12 J – 25 J, Kanada	EDSS EQ-5D	Direkte medizinische, professionelle und informelle Pflege. Indirekte	10 J	3% / 3%
Touchette 2003 ¹⁵⁶	IFNB-1b / Mitoxantrone / keine VMT	Gesellschaft	Markov	Primäre Erhebung (4 J), USA (USD, 2000)	EUSPMS 1998 (RCT) MIMS 2002 (RCT)	EUSPMS 1998 (RCT) MIMS 2002 (RCT)	EDSS EQ-5D	Direkte und indirekte	10 J	5% / 5%

^a Für diese Arbeiten lagen nur Extrakte aus den systematischen Übersichten, * Für den Basis Fall, ** Nach den Sensitivitätsanalysen, *** pro verhinderte Jahr mit Behinderung
 EDSS: Expanded Disability Status Score, EQ-5D: EuroQol Instrument, GB: Großbritannien, GBP: britischen Pfund, IFNB-1b: Interferon Beta 1b, J: Jahre, k. A.: keine Angaben, Markov: Markov-Modellierung, MS: Multiple Sklerose, MSQOL: Multiple Sclerosis Quality of Life Scale, QoL: Lebensqualität, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SEK: Schwedische Kronen, USA: Vereinigte Staaten, USD= US Dollar, VMT= verlaufsmodifizierende Therapie

Tabelle 33: Gesundheitsökonomische Evaluationen von IFNB bei sekundär progrediente MS – Ergebnisse

Studie	IFNB Kosten/ Patient/ Jahr*	Verhinderung von Schüben				Progression der Krankheit		
		Kosten / verhinderten Schub* (Euro 2007)	Inkrementelle QALY*	ICER* (Euro 2007/ QALY)	Best– Worst Case**	Inkrementelle QALY*	ICER* (Euro 2007/ QALY)	Best– Worst Case**
Forbes 1999 ⁵⁴	14208	k. A-	0,021 / 0,031 [#]	1231950	328310 – 1788037 (95%- CI)	0,281***	1516102	749482 – 2197800
McNamee 1999 ¹⁰²	15540	k. A-	k. A-	k. A-	k. A-	5 J = 0,07	988344	k. A.
						10 J = 0,13	869056	k. A.
Nicholson 1999 ^{10a}	14504	k. A-	k. A-	k. A-	k. A-	0,239	1294408	905306 – 1324600 (95%-CI)
Kobelt 2000 ⁸⁹	12243	k. A.	0,021	k. A-	k. A-	0,162	37685****	34485 – 261100
Kobelt 2002 ⁹⁰	12385	k. A.	k. A-	k. A-	k. A-	0,217	28292****	28292 – 341649
Touchette 2003 ¹⁵⁶	6665	k. A.	k. A-	k. A-	k. A-	0,205	179361****	143567 – 759200 (95%-CI)

^a Für diese Arbeiten lagen nur Extrakte aus den systematischen Übersichten vor, * Für den Basis Fall, diskontiert ** Nach den Sensitivitätsanalysen bzw. Szenarien, *** für 9-Monate frei vom Rollstuhl, [#] Ambulant behandelte Schübe / stationär behandelte Schübe, **** beim Einschluss der indirekten Kosten

CI: Confidence Interval, ICER= inkrementelle Kosten-Effektivitäts Ratio, J= Jahre, k. A.= keine Angaben, QALY= Qualitätsadjustierte Lebensjahre,

6.5.4.3 Schubförmig remittierende und sekundär progrediente multiple Sklerose (MS) zusammen betrachtet

In drei Analysen wurden die beiden Formen schubförmig remittierend und sekundär progrediente MS zusammenbetrachtet^{28,88,111}. Im Gegensatz zu den anderen Studien, bei denen entweder die Ergebnisse der RCT IFNB MS, PRISMS, MSCRG zu schubförmig remittierenden MS oder die Ergebnisse der EUSPMS zu sekundär progredienten MS getrennt modelliert wurden, wurden hier die Ergebnissen beider Therapieformen zusammen modelliert. In zwei Studien wurde IFNB-1b betrachtet^{28,88} und in der anderen wurden beide IFNB zusammen betrachtet¹¹¹. Alle drei Analysen verwendeten Markov Modelle, deren Datenquellen (natürlicher Krankheitsverlauf, Kosten, Effektivität, Nutzen) für alle Studien transparent dargestellt wurden. Der natürliche Krankheitsverlauf wurde nach den Daten von Kohorten mit einer Beobachtungszeit von bis zu 25 Jahre^{160,161,162,163} oder nach Daten aus den Placebogruppen der RCT modelliert. Die Erhebung der Kosten folgt in allen Studien einem bottom-up Ansatz. Die Kosten von IFNB-1b lagen um die 11000 Euro / Jahr^{28,88} und die von IFNB-1a wurden auf 15000 Euro / Jahr beziffert¹¹¹. Wie in den anderen Analysen, gibt es bei diesen Studien auch Variationen in den Bewertungen der Nutzen bzw. der Kosten der verschiedenen Behinderungsgraden. In allen Studien wurden die Kosten diskontiert, allerdings mit unterschiedlichen Raten: 3% bzw. 6% bei den Kosten und 1,5% bis 6% bei den Nutzen. Der Zeithorizont der Studien lag zwischen zehn Jahre und den lebenslangen Verlauf.

Die Behandlung mit IFNB führte zu Gewinnen (im Vergleich zu der Alternative „keine verlaufsmodifizierende Therapie“) zwischen 0,19⁸⁸ und 3,3¹¹¹ QALY aufgrund der Verzögerung in der Progression der Krankheit. Die ermittelten ICER lagen zwischen 51000 und 89000 Euro / QALY wenn nur die direkte medizinischen Kosten berücksichtigt wurden^{28,111} und bei 7800 bis 45000 Euro / QALY wenn auch indirekte Kosten berücksichtigt wurden^{88,111}.

Die Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse auf Veränderungen im Preis der Medikamente^{28,111}, in der Effektivität der Behandlung^{28,111} oder im Zeithorizont^{28,88} sensitiv reagieren.

Tabelle 34: Gesundheitsökonomische Evaluationen von IFNB bei MS (schubförmig remittierende und sekundär progrediente zusammenbetrachtet) – Studiendesign

Studie	Intervention / Vergleich	Perspektive*	Modell	Datenquellen			Erfassung Behinderung / QoL	Berücksichtigte Kosten	Zeithorizont*	Diskontierung Kosten/Nutzen
				Kosten (Währung, Jahr)	Effektivität	Krankeheitsverlauf				
Chilcott 2003 ²⁸	IFNB-1b / keine VMT	Gesundheitssystem	Markov	Primäre Erhebung GB (GBP)	MSCRG 1996 (RCT) EUSPMS 1998 (RCT)	Kohorte 12 J – 25 J, Kanada	EDSS / EQ-5D	Direkte medizinische	20 J	6% / 1,5%
Kobelt 2003 ⁸⁸	IFNB-1b / keine VMT	Gesellschaft	Markov	Primäre Erhebung (1 Monat), Schweden (SEK, 1998)	IFNB MS 1993 (RCT) EUSPMS 1998 (RCT)	Kohorte 12 J – 25 J, Kanada	EDSS EQ-5D	Direkte medizinische, professionelle und informelle Pflege. Indirekte	10 J	3% / 3%
Nuijten 2003 ¹¹¹	IFNB / keine VMT	Gesundheitssystem	Markov	Primäre Erhebung, GB (GBP, 1998)	IFNB MS 1993 (RCT) PRISMS 1998 (RCT) EUSPMS 1998 (RCT)	IFNB MS 1993 (RCT) PRISMS 1998 (RCT) EUSPMS 1998 (RCT)	EDSS / MSQOL	Direkte medizinische, (nicht-medizinische, indirekte)	Lebenszeit	6% / 6%

^a Für diese Arbeiten lagen nur Extrakte aus den systematischen Übersichten vor, *Für den Basis Fall, ** Nach den Sensitivitätsanalysen, *** pro verhinderte Jahr mit Behinderung
EDSS= Expanded Disability Status Score, EQ-5D: EuroQol Instrument, GB= Großbritannien, GBP= britischen Pfund, IFNB= Interferon Beta, IFNB-1a= Interferon Beta 1a, IFNB-1b= Interferon Beta 1b, J= Jahre, k. A.= keine Angaben, Markov= Markov-Modellierung, MS: Multiple Sklerose, MSQOL= Multiple Sclerosis Quality of Life Scale, QoL= Lebensqualität, RCT= randomisierte kontrollierte Studie, VMT= verlaufsmodifizierende Therapie

Tabelle 35: Gesundheitsökonomische Evaluationen von IFNB bei MS (schubförmig remittierende und sekundär progrediente zusammenbetrachtet) – Ergebnisse

Studie	IFNB Kosten/ Patient/ Jahr*	Verhinderung von Schüben				Progression der Krankheit		
		Kosten / verhinderten Schub* (Euro 2007)	Inkrementelle QALY*	ICER* (Euro 2007/ QALY)	Best– Worst Case**	Inkrementelle QALY*	ICER* (Euro 2007/ QALY)	Best– Worst Case**
Chilcott 2003 ²⁸	10743	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	88925	88925 - 154737
Kobelt 2003 ⁸⁸	11460	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,192	7800****	Einsparungen - 299800
Nuijten 2003 ¹¹¹	15540	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3,3	76341	67000**** - 201440

* Für den Basis Fall, diskontiert ** Nach den Sensitivitätsanalysen bzw. Szenarien, *** pro verhinderte Jahr mit Behinderung, **** beim Einschluss der indirekten Kosten, ***** Euro/ verhinderten Monat mit zusätzlichen Behinderung.

ICER= inkrementelle Kosten-Effektivitäts Ratio, IFNB: Interferon Beta, J= Jahre, k. A.= keine Angaben, QALY= Qualitätsadjustierte Lebensjahre

6.6 Diskussion

6.6.1 Medizinische Effektivität

Der Bericht fasst zwei systematische Übersichtsarbeiten und 24 Primärstudien zur Betainterferontherapie zusammen. Von den Primärstudien befassten sich drei mit dem Frühstadium (erster Schub, Clinical Isolated Syndrome) einer MS, 14 mit schubförmig remittierender MS, fünf mit sekundär progredienter MS und zwei mit primär progredienter MS. Drei Studien beschäftigten sich mit Natalizumabbehandlung.

6.6.1.1 Betainterferone

Von den qualitativ hochwertigen Übersichtsarbeiten schloss ein HTA-Bericht zu immunmodulatorischer Therapie von MS fünf randomisierte Studien zu Betainterferontherapie ein, eine davon bei sekundär progredienter MS, die anderen bei schubförmig remittierender MS. Ein Cochrane Review befasste sich mit Interferontherapie bei schubförmig remittierender MS. Beide Übersichtsarbeiten fanden in den Interferongruppen signifikant bessere Ergebnisse im Bezug auf Exazerbationen und Progredienz. Allerdings war der Effekt moderat und beim Cochrane Review nicht länger signifikant, wenn man unterstellt, dass alle Drop-outs Progredienz zeigten (Worst-case-Szenario). Dieses Ergebnis ist jedoch dadurch zu relativieren, dass die Arbeit auch Interferon alpha und Betainterferone in nicht zugelassenen Dosierungen einschloss. Auf typische und häufig auftretende unerwünschte Nebenwirkungen unter Interferontherapie, wie grippeartige Symptome und Reaktionen an der Injektionsstelle, wurde auch hingewiesen.

Ein Großteil der Primärstudien war von moderater Qualität (meist wegen Nichtbeschreibung wichtiger Qualitätsparameter). Die meisten Studien wurden als doppelt verblindet beschrieben, wobei die Effektivität der Verblindung wegen der charakteristischen Nebenwirkungen, z. B. den Reaktionen an der Injektionsstelle, häufig in Frage gestellt werden muss (und z. B. auch von den Autoren des Cochrane Reviews^{43, 128}; wichtiger bei der Beurteilung relativ subjektiver als bei der Beurteilung objektiver Parameter).

Zwei randomisierte Studien berichteten über die Wirkung von IFNB-1a (Rebif® (subkutan) oder Avonex® (intramuskulär)) im Frühstadium einer MS (erstes demyelinisierendes Ereignis) und beobachteten beide eine Verringerung der Konversion zu einer definitiven MS – primäres Ziel der Therapie bei dieser MS-Form – während der dreijährigen Studiendauer. Nur eine der Studien berichtete über Schubraten und Behinderungsscores und fand eine geringere Schubrate in der IFNB-1a-Gruppe, aber keine Veränderungen oder Unterschiede bei den Behinderungsscores.

Eine randomisierte Studie berichtete über die Wirkung von IFNB-1b im Frühstadium (erster Schub, Clinical Isolated Syndrome) einer MS und beobachtete eine Verringerung der Konversion zu einer definitiven MS während der zweijährigen Studiendauer. Dieser Vorteil einer frühen Behandlung blieb auch während der offenen dreijährigen Verlängerung der Studie bestehen, in der alle Patienten IFNB-1b erhielten.

Von den Studien zur schubförmig remittierenden MS verglichen fünf IFNB-1a (n = 3) oder IFNB-1b (n = 2) mit Placebo. Die übrigen Interferonstudien verglichen verschiedene Interferondosen oder Verabreichungsschemata oder IFNB-1a mit IFNB-1b. Nur wenige Studien verglichen ähnliche Dosen, was Aussagen zur Wirksamkeit unterschiedlicher Dosierungen erschwert.

Bezüglich der Progredienz zeigten Studien zu IFNB-1a einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo, jedoch nicht konsistent im Vergleich von unterschiedlichen Interferondosierungen. Die Progredienzrate war mit IFNB-1a um ca. 10 % im Vergleich zu Placebo verringert. Für IFNB-1b machte nur eine Studie Angaben zur Progredienz. Signifikante Unterschiede zu Placebo wurden nicht beobachtet. Die Resultate im Vergleich von IFNB-1a und IFNB-1b sind unklar. Eine Studie fand keinen Unterschied zwischen IFNB-1a und IFNB-1b bezüglich Progredienz, während eine andere Studie einen Vorteil für IFNB-1b beobachtete (17 % weniger Progredienz nach zwei Jahren).

Die Datenlage zu Exazerbationen ist nicht eindeutig. Bei unterschiedlichen Dosierungen von IFNB-1a bzw. unterschiedlichen Darreichungsformen wurde kein konsistenter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen hinsichtlich der Exazerbationsrate gefunden. Auch im Vergleich zu Placebo fanden nur zwei von drei Studien signifikante Unterschiede zugunsten von IFNB-1a in Bezug auf

Exazerbationsraten. Die Lage war ähnlich für IFNB-1b. Zwei von drei Studien fanden einen signifikanten Unterschied in den höher dosierten IFNB-1b-Gruppen im Vergleich zu Placebo bzw. einer niedrigeren Dosis. Was den Vergleich von IFNB-1a und IFNB-1b angeht, so fand eine Dosisreduktionsstudie eine signifikant höhere Schubrate in der Dosisreduktionsgruppe (IFNB-1a). Von den regulären IFNB-1a- vs. IFNB-1b-Studien fand eine Studie keinen Unterschied zwischen den beiden Interferonen und in zwei Studien hatten Patienten bei Behandlung mit Avonex® (IFNB-1a intramuskulär) signifikant höhere Exazerbationsraten als bei Behandlung mit Betaferon® (IFNB-1b) bzw. Rebif® (IFNB-1a subkutan).

Disability Scores zu Studienende wurden nicht in allen Studien berichtet. Für IFNB-1a wurde nur in einer Studie signifikante Unterschiede bei Disability Scores für unterschiedliche Dosierungen gefunden, eine Studie fand eine signifikante Verschlechterung beim EDSS-Score in der Placebogruppe im Vergleich zu IFNB-1a. Für IFNB-1b wurde bei Studienende kein signifikanter Unterschied bei den EDSS-Scores zwischen IFNB-1b und Placebo gefunden. Bei den IFNB-1a vs. beta-1b Studien nannte nur eine von drei Studien signifikant bessere EDSS-Scores zu Studienende für IFNB-1b (Betaferon®) im Vergleich zu IFNB-1a (Avonex®, intramuskulär).

Keine der Studien zur schubförmig remittierenden MS berichtete über Lebensqualität.

Nur wenige Studien beschrieben den Bedarf an Steroiden. Für IFNB-1a wurde nur in einer von zwei ein signifikanter Unterschied zwischen unterschiedlichen Dosierungen in Bezug auf den Steroidbedarf gefunden, eine Studie fand einen signifikant reduzierten Steroidbedarf unter IFNB-1a-Behandlung im Vergleich zu Placebo. Daten zu IFNB-1b liegen nicht vor. In der Dosisreduktionsstudie benötigten signifikant mehr Patienten in der Dosisreduktionsgruppe eine Steroidtherapie als in der Vergleichsgruppe (IFNB-1b).

Über Krankenhausaufenthalte berichteten auch nur wenige Studien. Eine Studie fand signifikant weniger Krankenhausaufenthalte bei der höher dosierten IFNB-1a-Gruppe als bei Placebo. Auch für eine höher dosierte IFNB-1b-Gruppe wurden im Vergleich zu Placebo eine niedrigere Anzahl von Krankenseinweisungen beobachtet. Zu IFNB-1a vs. IFNB-1b liegen keine Daten vor.

Sowohl für IFNB-1a und IFNB-1b wurden im Vergleich zu Placebo signifikant bessere Ergebnisse für verschiedene MRI-Parameter beobachtet. In der Dosisreduktionsstudie zeigten verschiedene MRI-Parameter in der Dosisreduktionsgruppe ein signifikant schlechteres Ergebnis als in der IFNB-1b-Gruppe. In einer Studie schnitt IFNB-1b in Bezug auf verschiedene MRI-Parameter signifikant besser ab als IFNB-1a.

Zur sekundär progredienten MS lagen fünf Studien vor, von denen drei IFNB-1a und zwei IFNB-1b mit Placebo verglichen. Je eine der IFNB-1a- und der IFNB-1b-Studien stellte auch unterschiedliche Dosierungen gegenüber.

Nur bei einer der fünf Studien fand sich in Bezug auf Progredienz ein eindeutiger Effekt zugunsten von IFNB-1b im Vergleich zu Placebo (Progredienz bei Studienende um ca. 10 % verringert).

Bezüglich Exazerbationen fanden zwei der drei IFNB-1a- und eine der beiden IFNB-1b-Studien einen signifikanten Effekt zugunsten von Interferon im Vergleich zu Placebo. Ein Unterschied zwischen unterschiedlichen Interferondosierungen bestand nicht.

Nur eine IFNB-1a Studie berichtete über Disability Scores und fand Ergebnisse zugunsten von Interferon beim MSFC-Score und beim Nine Hole Peg Test. Von den IFNB-1b-Studien fand eine zu Studienende ein signifikant besseres Ergebnis beim EDSS-Score unter IFNB-1b-Behandlung, während die andere Studie keinen signifikanten Unterschied entdeckte.

Für IFNB-1a liegen keine Daten zum Effekt auf gesundheitsbezogene Lebensqualität vor und eine IFNB-1b-Studie fand keinen signifikanten Unterschied zu Studienende beim Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory.

Der Steroidbedarf war bei zwei IFNB-1a-Studien zu Studienende signifikant geringer nach Interferongabe als nach Placebo, während bei Gabe von IFNB-1b eine der beiden Studien einen signifikanten Effekt auf Steroidbedarf zugunsten von Interferon fand und die andere nicht.

Ähnlich heterogen waren die Ergebnisse für Krankenseinweisungen – eine IFNB-1a-Studie entdeckte einen signifikanten Effekt zugunsten von Interferon zu Studienende und eine IFNB-1b-Studie fand einen signifikanten Effekt, die andere aber nicht.

Alle Studien identifizierten – soweit berichtet – einen signifikanten Effekt zugunsten von Interferon auf verschiedene MRI-Parameter, ein Unterschied zwischen unterschiedlichen Interferondosierungen bestand jedoch nicht.

Nur je eine Studie mit kleiner Teilnehmerzahl untersuchte IFNB-1a und IFNB-1b bei primär progredienter MS im Vergleich zu Placebo. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich Progredienz, Disability Scores oder anderen Parametern wurde bei Studienende nicht gefunden. Nur bei einigen MRI-Parametern wurde ein besseres Ergebnis für IFNB-1b als für Placebo erzielt.

Häufige unerwünschte Wirkungen bei der Interferontherapie umfassten bei allen Studien grippeartige Symptome, Fieber, Depression, Entzündungen oder Reaktionen an der Injektionsstelle sowie Myalgien. Manche Studien berichteten auch über seltenere unerwünschte Wirkungen wie Leukopenie und erhöhte Leberenzyme. Der Anteil der Patienten mit Bildung neutralisierender Antikörper lag zwischen 2 % und über 50 %, wobei manche Studien keinen Zusammenhang zwischen der Präsenz neutralisierender Antikörper und der Effektivität der Interferonbehandlung fanden.

6.6.1.2 Natalizumab

Aussagen zur Wirkung von Natalizumab beziehen sich hauptsächlich auf Patienten mit schubförmig remittierender MS, obwohl eine Studie auch Patienten mit sekundär progredienter MS einschloss. In den drei vorliegenden Natalizumabstudien wurde eine signifikant niedrigere Progredienz mit Natalizumab beobachtet als in den Vergleichsgruppen. Auch Schubraten waren unter Natalizumab niedriger. Ein signifikanter Unterschied zwischen verschiedenen Natalizumabdosierungen bestand nicht. Natalizumab schnitt auch signifikant besser in Bezug auf verschiedene MRI-Parameter ab als Placebo bzw. Interferon allein. Unerwünschte Wirkungen von Natalizumab umfassten Müdigkeitsercheinungen, allergische Reaktionen, Reaktionen auf die Infusion, Kopfschmerzen, Infektionen, Angstgefühle und periphere Ödeme. In einer Studie traten auch zwei Fälle einer progredienten multifokalen Leukoenzephalopathie auf, von denen einer tödlich verlief und der andere beim Patienten schwere motorische sowie kognitive Schäden hinterließ.

6.6.2 Praktische Aspekte – Anwendbarkeit, Verallgemeinerung

6.6.2.1 Betainterferontherapie

Die Ergebnisse zur Interferontherapie sind heterogen und die Datenlage legt nahe, Interferone hauptsächlich bei MS im Frühstadium (erster Schub, Clinical Isolated Syndrome) und bei schubförmig remittierender MS zu empfehlen. Aufgrund der positiven Ergebnisse der Studien CHAMPS, ETOMS und BENEFIT wird generell ein früher Behandlungsbeginn mit Betainterferonen propagiert, um die Konversion zu einer definitiven MS zu verzögern^{35, 47}. Allerdings ist zu bemerken, dass zwischen Erstsymptom und Diagnose oft mehrere Jahre liegen, so dass derzeit nur ein geringer Anteil der Patienten die Möglichkeit einer Frühtherapie erhält.

Manche Outcomeparameter müssen mit Vorsicht betrachtet werden. Zum Beispiel ist der Parameter „Vermeidung von Krankenhausaufenthalten“ länderspezifisch höchst unterschiedlich zu bewerten, da er vor allem Unterschiede in den Versorgungsstrukturen widerspiegelt. So erfolgt die Akutbehandlung eines Schubs mit Steroiden in den USA überwiegend ambulant, während in Deutschland die meisten Fälle stationär behandelt werden.

Zudem ist die Interferontherapie wegen des Mangels an gefühlter Wirksamkeit der Therapie bei Erleiden eines erneuten Schubs und den belastenden und häufig auftretenden Nebenwirkungen mit hohen Abbruchraten verbunden. Daten aus Kanada berichten über die hohen Abbruchraten der Interferonbehandlung in der Praxis, die noch über die in den RCT hinausgehen¹⁵⁷. Bei einer Patientenregisterstudie unterbrachen 33 % von 844 Patienten die Behandlung für mindestens einen Monat, 20 % wechselten die Therapie und 13 % brachen sie vollständig ab. Die höchste Abbruchrate trat während der ersten sechs Behandlungsmonate auf, die häufigste Ursache für Behandlungsabbruch war Wirkungslosigkeit aus Sicht der Patienten. Bei einer italienischen Studie von 122 Patienten lag die Abbruchrate über fünf Jahre bei knapp 40 % (48 % Betaferon®, 26 % Avonex®, 38 % Rebif® und 40 % von denjenigen, die von Betaferon® zu Avonex® wechselten)¹³⁸. Patienten mit höher dosierten Therapien (Betaferon® und Rebif®) brachen die Therapie hauptsächlich wegen Neben-

wirkungen ab, Patienten mit niedriger dosierter Therapie (Avonex® (intramuskulär)) brachen die Therapie hauptsächlich wegen empfundener Wirkungslosigkeit ab. Auch deutsche Patienten nennen die gefühlte fehlende Wirksamkeit (23 %) oder die Nebenwirkungen (26 %) als wichtige Gründe für den Abbruch der Therapie und zeigen insgesamt eine geringe Zufriedenheit mit der Behandlung¹⁵⁹.

Obwohl unerwünschte Wirkungen als häufiger Abbruchgrund genannt werden, berichtet die Literatur auch, dass unerwünschte Wirkungen zum Teil nicht lange andauern und es werden verschiedene Maßnahmen zur ihrer Verringerung genannt, die häufig in der klinischen Praxis nicht konsequent angewandt werden. Beispiele sind die Rotation der Injektionsstelle, die Vorbeugung gegen grippeartige Symptome durch Gabe von nicht-steroidalen Entzündungshemmern oder die Verabreichung der Interferontherapie vor dem Schlafengehen („Symptome verschlafen“)⁹⁵.

In Bezug auf die Bildung neutralisierender Antikörper entsteht tendenziell der Eindruck, dass unter IFNB-1b mehr Patienten neutralisierende Antikörper entwickeln als unter Therapie mit IFNB-1a. Dies wurde in einer Studie bestätigt, die spezifisch darauf angelegt war, Interferon-neutralisierende Antikörper zu messen¹³⁰. IFNB-1b führte zu signifikant häufigerer Bildung neutralisierender Antikörper als IFNB-1a. Zudem gab es eine positive Korrelation zwischen der Häufigkeit der Interferonverabreichung und der Bildung neutralisierender Antikörper, was eine Erklärung für den Unterschied in der Antikörperbildung zwischen IFNB-1a und IFNB-1b sein könnte, da IFNB-1a meist einmal wöchentlich und IFNB-1b alle zwei Tage appliziert wird. Eine Konversion von seropositivem zu seronegativem Status innerhalb von 24 Behandlungsmonaten ist auch möglich und tritt bei bis zu 50 % der Patienten ein⁶³. Längerfristige Daten zur Wirkungsminderung von Interferon zeigen, dass eine Wirkungsminderung wahrscheinlich erst ab dem zweiten Behandlungsjahr eintritt und unter Umständen später (am Ende des vierten Jahres) wieder verschwindet⁶³. Ein Evidenzbericht der American Academy of Neurology⁶⁰ kommt bezüglich neutralisierender Interferonantikörper zu den folgenden Schlussfolgerungen:

1. MS-Behandlung mit Betainterferonen (Avonex®, Betaseron® oder Rebif®) führt zur Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Evidenz Grad A).
2. Es ist wahrscheinlich, dass die Gegenwart von neutralisierenden Antikörpern, besonders bei bleibend hohen Titern, mit einer Minderung der radiographischen und klinischen Wirksamkeit der Interferonbehandlung einhergeht (Evidenz Grad B).
3. Es ist wahrscheinlich, dass die Rate der Antikörperbildung mit IFNB-1a-Behandlung geringer ist als mit IFNB-1b-Behandlung (Evidenz Grad B). Die Größenordnung und Persistenz von Unterschieden in der Seroprävalenz zwischen diesen IFNB-Formen ist jedoch schwierig zu beurteilen aufgrund der Variabilität der Prävalenzdaten und weil neutralisierende Antikörper bei der Mehrzahl der Patienten selbst bei fortgesetzter Behandlung wieder verschwinden (besonders bei niedrigen Titern).
4. Es ist wahrscheinlich, dass die Seroprävalenz neutralisierender Antikörper zu Interferonen von einem oder mehreren folgender Faktoren beeinflusst wird: Form, Dosis, Verabreichungsweise, Häufigkeit der Verabreichung (Evidenz Grad B). Unabhängig von einer Erklärung erscheint es klar, dass IFNB-1a in der gegenwärtigen intramuskulären Form (einmal wöchentlich verabreicht) weniger immunogen ist als die gegenwärtigen subkutanen Formen (IFNB-1a oder IFNB-1b), die mehrmals wöchentlich verabreicht werden (Evidenz Grad A). Da neutralisierende Antikörper bei vielen Patienten bei längerfristiger Behandlung verschwinden können, ist die Dauerhaftigkeit dieses Unterschiedes schwer zu beurteilen (Evidenz Grad B);
5. Obwohl länger anhaltende hohe Antikörpertiter (> 100 bis 200 NU/mL) mit einer Reduktion der therapeutischen Effekte von IFNB in Bezug auf radiographische und klinische Parameter der MS-Aktivität einhergegangen sind, liegt ungenügend Information vor um Empfehlungen bezüglich des Zeitpunkts, des Tests, der Menge der Tests, und des Cutoff-Titers für die Untersuchung von neutralisierenden Antikörpern auszusprechen.

Es gibt nur wenige Studien mit einem wirklich langfristigen Follow-up (d. h. mehr als zehn Jahre). Die wenigen existierenden Studien legen jedoch nahe, dass die bei Betainterferonen beobachtete Effektivität auch längerfristig erhalten bleibt und die Prognose verbessert^{53, 106}.

Zwei wichtige Fragen für die klinische Praxis betreffen Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den beiden Interferontypen (IFNB-1a und IFNB-1b), den beiden IFNB-1a-Präparaten (Avonex® (intramuskulär) und Rebif® (subkutan)) sowie den verschiedenen Dosierungen. Im direkten Vergleich von

IFNB-1a und IFNB-1b in der Therapie der schubförmig remittierenden MS schnitt IFNB-1b (Betaferon®) in den zwei qualitativ hochwertigeren Studien^{16, 41, 42} sowohl bezüglich der Verzögerung der Progredienz als auch hinsichtlich der Reduktion der Schubraten signifikant besser ab als Avonex® (IFNB-1a, intramuskulär), während das zweite IFNB-1a-Präparat Rebif® (subkutan) genauso gut abschnitt wie IFNB-1b. Der in der Studie von Etefamidar et al.⁴² beobachtete Unterschied zwischen den beiden IFNB-1a-Präparaten (bessere Wirksamkeit von Rebif®) könnte durch die unterschiedlichen Dosierungsschemata bzw. die verschiedene Darreichungsform bedingt sein. Avonex® wird einmal wöchentlich intramuskulär injiziert (30 µg), während Rebif® dreimal wöchentlich subkutan verabreicht wird (22 µg oder 44 µg), was einer Wochendosis von 66 µg bzw. 132 µg entspricht. In der Studie von Etemadifar et al.⁴² wurde die höhere Dosierung von Rebif® appliziert, d. h. die durchschnittliche IFNB-1a-Dosis war um mehr als Faktor vier höher als die Avonex® -Dosis.

Die Ergebnisse der Studien, die sich mit dem Vergleich der verschiedenen Dosierungen von Rebif® (22 vs. 44 µg dreimal wöchentlich s.c.) bzw. Avonex® (30 vs. 60 µg einmal wöchentlich i.m.) befassten, zeigten nur zum Teil signifikante Unterschiede hinsichtlich Progredienz oder Schubparametern. In der EVIDENCE-Studie schnitt allerdings hinsichtlich einiger Schubparameter Rebif® (132 µg Wochendosis) besser ab als Avonex® (30 µg Wochendosis). Eine mögliche Interpretation dieser Daten wäre, dass sich der Dosiswirkungsgradient erst ab einem Faktor größer zwei bemerkbar macht, oder dass Unterschiede aufgrund von Dosierungen erst nach einem längeren Behandlungszeitraum ins Gewicht fallen (kein Unterschied zwischen Rebif® 22 oder 44 µg nach zwei Jahren sondern erst nach vier Jahren). Eine andere Interpretationsmöglichkeit wäre, dass diese Studien nicht genug statistische Power hatten den geringen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den verschiedenen Dosierungen zu messen.

6.6.2.2 Natalizumab

Trotz der viel versprechenden Ergebnisse zur Therapie mit Natalizumab sind Aussagen zu seiner Effektivität nur eingeschränkt gültig. Eine Studie hatte eine zu kurze Behandlungsdauer, um Rückschlüsse auf Langzeitwirksamkeit zuzulassen. Zudem waren bei dieser Studie in einer Follow-up-Untersuchung der Patienten nach einem Jahr keine Vorteile der Natalizumabbehandlung im Vergleich zu Placebo mehr nachweisbar. Die längeren Studien sind nicht vergleichbar, da in der einen Studie Natalizumab als Monotherapie und in der anderen als Kombinationstherapie mit IFNB-1a (Avonex®, intramuskulär) verabreicht wurde. Es ist interessant, dass trotz ähnlicher EDSS-Scores zu Studienbeginn in der Monotherapiestudie zu Studienende in der Natalizumabgruppe eine geringere Progredienz beobachtet wurde als bei der Gruppe, die mit Kombinationstherapie behandelt wurde. Die Progredienz in der Placebogruppe der Monotherapiestudie war identisch mit der Progredienz der IFNB-1a-Monotherapiegruppe der Kombinationstherapiestudie. Dasselbe traf auch für das Auftreten von Schüben zu.

Auch im Hinblick auf die Sicherheit von Natalizumab ist Vorsicht geboten. Neben den beiden Fällen von progredienter multifokaler Leukoenzephalopathie, die in der SENTINEL-Studie auftraten, von denen einer tödlich verlief und der andere beim Patienten schwere motorische sowie kognitive Schäden hinterließ, ist ein weiterer Fall einer tödlichen progredienten multifokalen Leukoenzephalopathie infolge einer Natalizumabbehandlung eines Patienten mit Morbus Crohn bekannt geworden^{20, 27}. Natalizumab beeinträchtigt in manchen Fällen offensichtlich die Immunfunktion derartig, dass die Gefahr lebensbedrohliche opportunistischer Infektionen besteht, wie die der progredienten multifokalen Leukoenzephalopathie, die durch ein Papovavirus hervorgerufen wird²⁷. Das Risiko einer Langzeitbehandlung mit Natalizumab wurde bisher nicht untersucht und ist deshalb nicht abzusehen.

6.6.3 Gesundheitsökonomische Aspekte

6.6.3.1 Kosten und Kosten-Effektivität der Betainterferone

Die verlaufsmodifizierende Therapie mit IFNB kostet zwischen ca. 15.000 und 20.000 Euro jährlich pro Patient. Die Kosteneffektivität der IFNB in der Behandlung der schubförmig remittierenden und der sekundär progredienten MS ist den letzten zehn Jahren in verschiedenen gesundheitsökonomischen Evaluationen untersucht worden. Nur eine davon untersuchte die Kosten-Effektivität einer Frühtherapie (nach einer einzigen Episode) auf der Basis der CHAMPS-Studie⁶⁷. Die Ergebnisse sind

sehr heterogen und reichen von ca. 360 Euro/verhinderter Monat mit zusätzlichen Behinderung bis hinzu 1,5 Mio. Euro pro zusätzlich gewonnene QALY. Diese breite Spanne – die bestehen bleibt wenn man die „Ausreißer“ ausschließen würde – deutet auf eine große Unsicherheit bezüglich der Kosten pro zusätzlich gewonnenem QALY mit einer verlaufsmodifizierende Therapie mit IFNB. Die Modelle berichten überwiegend geringe Gewinne an Lebensqualität – sowohl durch die Verhinderung von Schüben als auch durch die Verhinderung der Progression der Behinderung – im Vergleich zu der Alternative keine verlaufsmodifizierende Therapie durchzuführen. Die Lebensqualitätsgewinne lagen in den meisten Studien zwischen 0,01 und 0,3 QALY was auf einen moderaten Effekt der Therapie hindeutet. Keine der in den Modellen eingeschlossenen RCT berichtete jedoch Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, so dass die QALY-Abschätzungen auf der Basis von Bewertungen der Lebensqualität von MS-Patienten in unterschiedlichen EDSS-Stadien außerhalb von RCT entstanden sind. Dabei ist in den meisten Studien unklar, ob in der Berechnung des Nutzens (gemessen in QALY) der Therapie auch die möglichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität aufgrund der Verabreichungsform der IFNB (Injektion) oder aufgrund von unerwünschten Wirkungen berücksichtigt wurden. Die Arbeiten von Chilcott et al.^{28, 154} und Prosser et al.¹²⁶ berichteten die Berücksichtigung der unerwünschten Wirkungen, wobei nur Prosser et al. diese auch transparent darstellten. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die unerwünschte Wirkungen der IFNB wurde auf 0,051 QALY bei IFNB-1a und 0,088 QALY bei IFNB-1b bei Frauen beziffert, wobei letztere bedeutete dass die durch die unerwünschten Wirkungen verlorenen Lebensqualität größer war als die durch die Therapie gewonnene Lebensqualität (0,073 QALY)¹²⁶. Es ist auch unklar, ob überhaupt und/oder in wie weit die durch unerwünschten Wirkungen möglicherweise verursachten Kosten in den vorliegenden Analysen berücksichtigt wurden. Es ist zwar zu erwarten, dass die medizinischen Kosten der unerwünschten Wirkungen vernachlässigbar sind – symptomatische Behandlung mit sehr geringen Kosten –²¹ jedoch könnten dadurch potentiell relevante indirekte Kosten entstehen, z. B. kurzfristige Arbeitsunfähigkeit durch grippale Symptomatik. Die Berücksichtigung der unerwünschten Wirkungen der IFNB-Therapie sowohl auf die QALY- als auch auf die Kostenseite kann die Kosten-Effektivitätseinschätzungen beeinflussen und eventuell zu höheren, d. h. ungünstigeren für ICER führen. Das Fehlen von Langzeitergebnissen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Modelle bedeutet, dass Annahmen getroffen werden mussten, die sich auf die Ergebnisse auswirken können. In Studien mit längerem Zeithorizont wird meistens angenommen, dass beim Fortsetzen der Therapie die Effekte der IFNB nicht nachlassen und dass beim Absetzen der IFNB-Behandlung keine Rebound-Effekte entstehen.

Die Unsicherheiten bezüglich der längerfristigen Effektivität und der Kosten-Effektivität der IFNB führte in England zur Übernahme der Kosten der IFNB für Patienten mit schubförmig remittierender MS unter der Auflage, dass klinische und ökonomische Daten gesammelt werden, die eine spätere Evaluation anhand von Langzeitversorgungsdaten ermöglichen sollen¹⁰³.

6.6.3.2 Kosten und Kosten-Effektivität von Natalizumab

Die Kosten einer Therapie mit Natalizumab liegen bei ca. 27.000 Euro jährlich pro Patient. Es wurden keine Studien identifiziert, die die Kosten-Effektivität von Natalizumab analysiert hätten, weder im Vergleich zu anderen verlaufsmodifizierenden Therapien noch im Vergleich zu keiner verlaufsmodifizierenden Therapie. Zurzeit ist der absolute Preis von Natalizumab um den Faktor 1,6 teurer als IFNB (s. Tabelle 5: Jährliche Kosten der Behandlung mit Interferonen bzw. Natalizumab) bei einer Wirksamkeit in derselben Größenordnung hinsichtlich der Verhinderung der Progredienz bzw. der Schübe. Daraus kann jedoch nicht antizipiert werden, dass für Natalizumab höhere ICER als für IFNB zu erwarten sind. Es existieren Unterschiede zwischen beiden Therapieformen, die sich in der ICER niederschlagen können. Natalizumab wird nur einmal im Monat verabreicht, während IFNB wöchentlich bzw. mehrmals in der Woche injiziert werden, was sich auf die Akzeptanz und Compliance mit der Behandlung auswirken könnte. Auch Unterschiede im Nebenwirkungsprofil und deren Häufigkeit können sich sowohl auf die Akzeptanz als auch die Compliance auswirken bzw. zu deutlichen Unterschieden in der Bewertung der Lebensqualität führen. Diese Faktoren können wiederum der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen beeinflussen und folglich für die Schätzung der Kosten-Effektivität relevant sein. Es besteht also ein eindeutiger Forschungsbedarf, die Kosten-Effektivität der Natalizumabtherapie zu ermitteln.

6.6.3.3 Kosten-Effektivitätsanalysen im Vergleich zu anderen verlaufsmodifizierenden Therapien

In fünf Kosten-Effektivitätsanalysen wurde IFNB mit Glatirameracetat verglichen. In einer Studie mit Kostendaten aus Spanien wurde berichtet, dass die IFNB in allen Vergleichen von Glatirameracetat dominiert wurden – d. h., Glatirameracetat zeigte höhere Effektivität bei geringeren Kosten¹³¹. Eine aktuellere Studie berichtet auch eine geringfügig höhere Effektivität von Glatirameracetat (Gewinn von 0,02 QALY im Vergleich zu IFNB) bei weniger Kosten (zwischen ca. 4.300 Euro und 18.000 Euro weniger je nach IFNB), was zu besseren ICER führte²¹. In drei anderen Studien war Glatirameracetat jedoch nicht überlegen. In der Arbeit von Chilcott et al. für den englischen National Health Service war die ICER für Glatirameracetat zwischen 44.000 und ca. 100.000 Euro/QALY höher als für IFNB²⁸. In der Analyse von Prosser et al. wurde berichtet, dass Glatirameracetat weniger effektiv war und höhere Kosten (ca. 2.000 Euro) verursachte als IFNB-1a¹²⁶. Parkin et al. zeigten, dass bei einem Zeithorizont von zwei Jahren, die Effektivität von Glatiramer geringer war (0,01 QALY weniger Gewinn als mit IFNB) und die Kosten höher¹¹⁵. Zusammenfassend, sind die Vergleiche der Kosten-Effektivität von IFNB und Glatirameracetat so heterogen, dass sich keine eindeutige Aussage dazu treffen lässt.

In einer der gesundheitsökonomischen Evaluationen wurde die IFNB-1b-Therapie mit einer Behandlung mit Mitoxantrone bei sekundär progredienter MS verglichen. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass Mitoxantrone kosteneffektiver war als IFNB-1b¹⁵⁶. Es ist jedoch unklar, ob diese Studie die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile bzw. die Toxizität der Vergleichstherapien ausreichend berücksichtigt hat. Zwar wird berichtet, dass die erhöhte Anfälligkeit für Harnwegsinfektionen unter Mitoxantrone im Modell beachtet wurde¹⁵⁶, Mitoxantrone ist ein zytotoxisches Medikament, das auch Haarverlust, Übelkeit und Amenorrhö verursachen kann³².

Die Ergebnisse dieser Kosten-Effektivitätsvergleiche basieren in allen Fällen auf RCT in denen entweder IFNB vs. Placebo oder Glatiramer vs. Placebo oder Mitoxantrone vs. Placebo verglichen wurden (indirekte Vergleiche). Bisher sind keine direkten Vergleiche – so genannte head-to-head RCT – zwischen IFNB und Glatiramer bzw. zwischen IFNB und Mitoxantrone veröffentlicht worden.

6.6.3.4 Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse der bereits publizierten Kosten-Effektivitätsmodelle und Einfluss der Berücksichtigung der indirekten Kosten auf die Kosten-Effektivität

Die Mehrheit der Analysen basiert auf Markov-Modellen, die sich jedoch in der Anzahl und Definition der Zustände, der Zykluslänge – z. B. Monate oder Jahre –, oder dem Zeithorizont unterscheiden. Annahmen bezüglich der Länge der Behandlung mit IFNB und der Effektivität über den Beobachtungszeitraum der zugrundeliegenden RCT hinaus, können ebenfalls die Ergebnisse beeinflussen. Nimmt man eine Behandlungsdauer von zwei Jahre mit anschließendem Absetzen der Therapie an (z. B. in den Modellen von Kobelt et al.^{88,89,90}) sind die Gesamtkosten der IFNB-Therapie am Ende eines Zeithorizonts von zehn bis 20 Jahren niedriger als wenn die Studie die Fortsetzung der Behandlung über den gesamten Zeithorizont annimmt (z. B. wie in Touchette et al.¹⁵⁶ oder Bell et al.²¹). Relevant für die Ergebnisse der Analysen und dementsprechend auch für Faktoren, die Unterschiede zwischen den Studien erklären könnten, sind die Unterschiede in den Diskontierungsraten, in der Bewertung der Nutzen der jeweiligen Behinderungsgrade, und in der mit jedem Krankheitszustand assoziierten Kosten – unabhängig davon, ob nur direkte medizinische Kosten berücksichtigt wurden oder auch nichtmedizinische und indirekte Kosten. Die Studienlage zeigt, dass kein Konsens über die Berücksichtigung der indirekten Kosten in der Kosten-Effektivitätsanalysen zur Therapie der MS besteht (s. die Tabellen in Kapitel 6.5.4). Da ein wichtiger Anteil der Kosten der MS außerhalb der medizinischen Versorgung entsteht, können Studien mit einer allumfassenden Perspektive in der nicht nur die medizinischen Kosten betrachtet werden, eine bessere Einschätzung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses liefern¹³. Betrachtet man nur die Studien bei denen sowohl die medizinischen als die nichtmedizinischen Kosten und die indirekten Kosten eingeschlossen wurden – entweder im Basisfall oder als Bestandteil einer Szenario- bzw. Sensitivitätsanalyse –, ist die Spanne der Ergebnisse weiterhin sehr groß (z. B. bei den Markov-Modelle zwischen Nettoeinsparungen^{76,88} und über 100.000 Euro/QALY^{21, 67, 111, 156}). Einige Studien berichten Analysen aus beiden Perspektiven, die den Einfluss der Betrachtung der indirekten Kosten auf die Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Modelle abschätzen lassen (s. Abbildung 4). Die Betrachtung der indirekten Kosten führte nur in Aus-

nahmefällen zu relevanten Veränderungen der Größenordnung der ICER. In der Studie von Bell et al.²¹ führte die Betrachtung der indirekten Kosten zu leicht höheren ICER (ungünstiger für IFNB), aber die Größenordnung der ICER änderte sich nicht wesentlich.

Die Modelle unterscheiden sich gleichzeitig in mehreren für die Ergebnisse relevanten Charakteristika und es ist nicht möglich die großen Unterschiede zwischen den Resultaten auf einzelne der oben genannten Faktoren zurückzuführen. Die Auswirkungen einzelner Faktoren hängen vom gesamten Modell ab und können nicht allein aus dem Vergleich zwischen verschiedenen Studien erörtert werden. Die Sensitivitätsanalysen der einzelnen Studien zeigen, dass die Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Studien überwiegend stabil bleiben (d. h. ICER bleiben in ähnlicher Größenordnung) bei plausiblen Veränderungen in den Annahmen der Modellen, wobei die Kosten der Therapie, der Zeithorizont, die Bewertung der Nutzen von Behinderungsstadien, die Diskontierungsraten oder die Annahmen zur Effektivität der IFNB stärkere Effekte auf die Ergebnisse der jeweiligen Modelle zeigen.

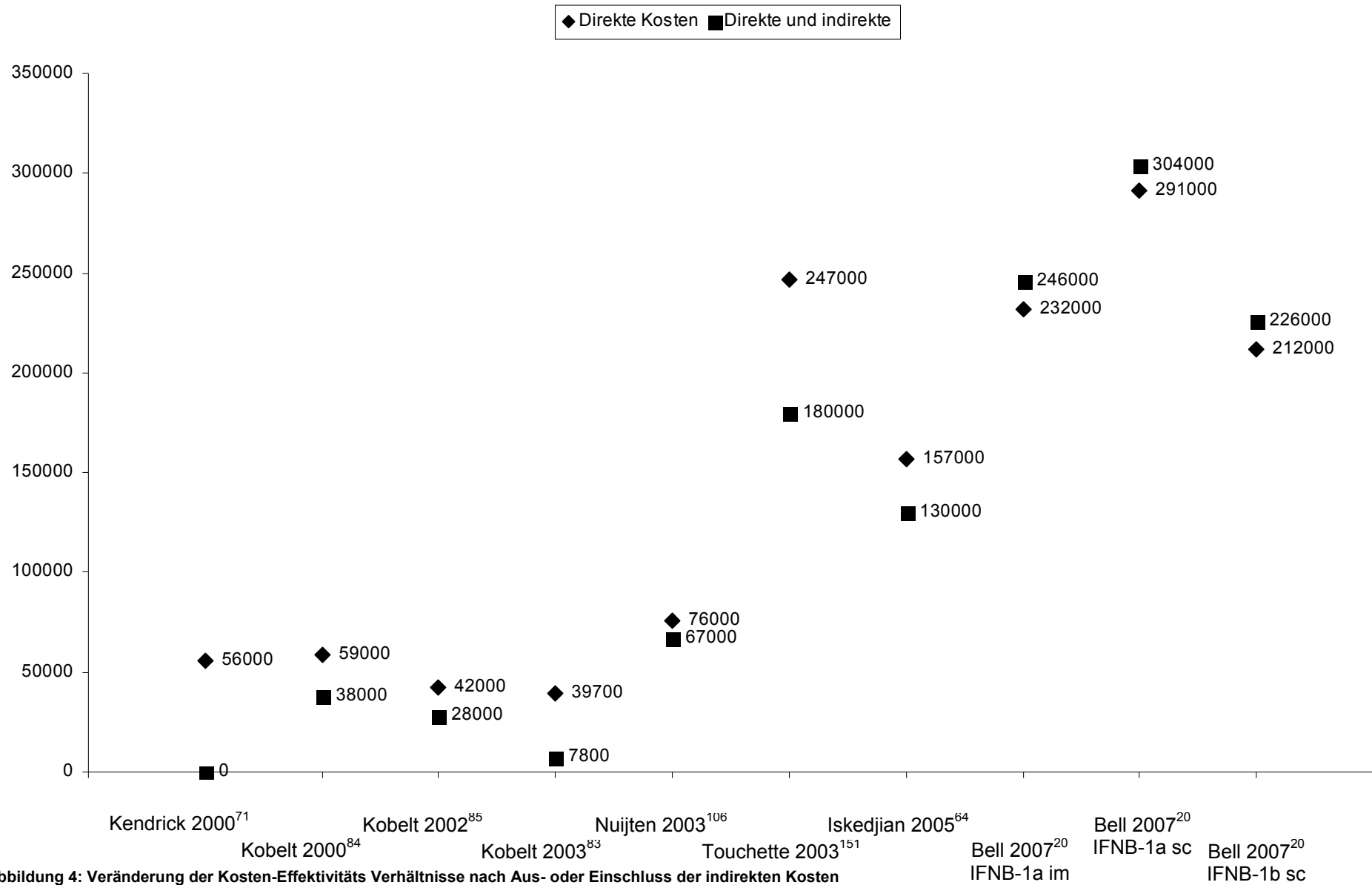


Abbildung 4: Veränderung der Kosten-Effektivitäts Verhältnisse nach Aus- oder Einschluss der indirekten Kosten

6.6.3.5 Übertragbarkeit

Die Kosten-Effektivität der verlaufsmodifizierenden Therapien kann in verschiedenen Ländern unterschiedlich sein⁶⁴. Dies kann an Unterschieden in den Kosten der Intervention oder in den Kosten, die mit verschiedenen EDSS-Behinderungsgraden zusammenhängen, liegen. Auch Unterschiede in den Versorgungsstrukturen – z. B. Bevorzugung der stationären Behandlung – und dementsprechend in den Kosten der Behandlung von Schüben, oder Unterschiede in der Bewertung EDSS-Behinderungsgrad assoziierten Lebensqualität, können hierfür maßgebend sein. Tabelle 36 veranschaulicht, dass auch wenn die gleiche Methodologie zur Erfassung der Konsequenzen und der Kosten der MS verwendet wird, wie z. B. in dem internationalen Vergleich von Kobelt et al., länderspezifische Unterschiede hinsichtlich relevanter Kosten- und Nutzenparameter vorliegen. So schätzen z. B. deutsche MS-Patienten ihre Lebensqualität bei hohen Behinderungsgraden (EDSS 8-9) höher als andere Nationalitäten. Auch sind die Krankheitskosten höherer Behinderungsgrade niedriger als in anderen europäischen Nationen für welche Kosteneffektivitätsanalysen veröffentlicht wurden (Schweden, England). Aus diesem Grund ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext von Modellen, die für andere Länder konstruiert wurden, nur eingeschränkt möglich.

Tabelle 36: Unterschiede, die die Übertragbarkeit von Daten einschränken

Parameter	D	CH	ITA	ESP	UK	SWE	NETH	BEL
Nutzwert (EQ-5D) bei EDSS 1	0,86	0,89	0,8	0,86	0,9	0,82	0,86	0,85
Nutzwert (EQ-5D) bei EDSS 6.5	0,45	0,55	0,44	0,43	0,48	0,46	0,48	0,39
Nutzwert (EQ-5D) bei EDSS 8-9	0,1	0,1	0,06	0,09	<0	0,05	0,05	0,06
Erwerbstätige unter 20-65 jährige bei EDSS 1 (%)	85	91	80	69	80	78	79	78
Erwerbstätige unter 20-65 jährige bei 20-65 EDSS 6.5 (%)	19	31	33	14	16	36	12	20
Erwerbstätige unter 20-65 jährige bei 20-65 EDSS 8-9 (%)	5	11	9	1	1	13	3	6
Frühberentung aufgrund von MS (%)	33,9	33,9	33,3	34,1	44,3	35,7	42,2	32,9
Durchschnittskosten bei EDSS 1 (Euro, 2005)	18000	12000	12000	11000	15000	16000	9000	12000
Durchschnittskosten bei EDSS 6.5 (Euro, 2005)	55000	49000	54000	44000	38000	51000	45000	44000
Durchschnittskosten bei EDSS 8-9 (Euro, 2005)	70000	94000	71000	65000	83000	115000	78000	51000

BEL: Belgien, CH: Schweiz, D: Deutschland, EDSS: Expanded Disability Status Score, EQ-5D: EuroQoL Instrument, ESP: Spanien, ITA: Italien, NETH: Niederlande, SWE: Schweden, UK: Großbritannien

Quellen: Costs and Quality of Life in Multiple Sclerosis in Europe Study^{22,80-85,87}, eigene Darstellung

Da bisher keine Kosten-Effektivitätsanalysen mit Daten aus Deutschland durchgeführt wurden und die Übertragbarkeit der Ergebnisse anderer Länder eingeschränkt ist, besteht hier Forschungsbedarf. Für eine Abschätzung der Kosten-Effektivität der IFNB in Deutschland könnten u. a. die Daten aus dem deutschen MS-Register herangezogen werden. Dieses 2001 etablierte fallbezogene Register sammelt Daten zum Verlauf und der medizinischen Versorgung der Krankheit sowie zur beruflichen Situation und Berentung von MS-Patienten^{49, 50}. Die Kosten-Effektivität von Arzneimitteln kann sich im Laufe der Zeit verändern, etwa weil aufgrund von Marktkonkurrenz die Preise sinken oder weil die Erfahrung in der Anwendung zu effektiverem Einsatz führt, z. B. durch bessere Indikationsstellung oder Compliance⁶⁴. In diesem Zusammenhang könnten zukünftige Kosten-Effektivitätsanalysen die Rolle von Maßnahmen wie die Bestimmung der neutralisierenden Antikörper bei der Anpassung der Therapie und deren Effekt auf die Kosten-Effektivität der IFNB untersuchen.

6.7 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Evidenz deutet auf eine moderate Reduktion der Schubraten durch die beiden Betainterferone hin. Jedoch ist die Wirksamkeit so gering, dass sie vom einzelnen Patienten, der weiterhin Schübe erleidet, nicht wahrgenommen wird. Dies, in Kombination mit häufigen und unangenehmen Nebenwirkungen, führt zu häufigen Therapieabbrüchen. In direkten Vergleichsstudien waren IFNB-1b (Betaferon®) und IFNB-1a (Rebif®, in der höheren Dosierung mit 44 µg dreimal wöchentlich subkutan) der Behandlung mit IFNB-1a (Avonex®, intramuskulär) überlegen. Die Bedeutung von neutralisierenden Antikörpern ist noch nicht abschließend geklärt.

Hinsichtlich der Wirksamkeit auf die Progredienz der Krankheit besteht Unsicherheit, da längerfristige Ergebnisse fehlen. Der langfristige gesundheitsökonomische Nutzen der Interferontherapie ist anhand der vorliegenden Studien nicht sicher beurteilbar, insbesondere in Bezug auf den deutschen Kontext, da Analysen mit deutschen Kostendaten bisher nicht vorliegen.

Die Langzeitwirksamkeit von Natalizumab wurde bisher nicht belegt und es bestehen erhebliche Bedenken für die Patientensicherheit, da unter der Behandlung Fälle von progredienter multifokaler Leukoencephalopathie auftraten. Gesundheitsökonomische Analysen der Natalizumabbehandlung liegen nicht vor.

7 Literaturverzeichnis

1. N. N. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes 2006. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes 2006. www.gbe.de (15.10.2007)
2. N. N. Guidance on the use of beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2002; 22.
3. N. N. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43(4): 655-661.
4. N. N. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995; 45(7): 1277-1285.
5. N. N. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology* 1999; 53(4): 679-686.
6. N. N. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56(12): 1628-1636.
7. N. N. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998; 352(9139): 1491-1497.
8. N. N. Pharm Search. gripsdb.dimdi.de/websearch (15.10.2007)
9. N. N. 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.
10. N. N. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001; 56(11): 1496-1504.
11. N. N. Double-blind randomized multicenter dose-comparison study of interferon-beta-1a (AVONEX): rationale, design and baseline data. *Multiple Sclerosis* 2001; 7(3): 179-183.
12. Abma TA, Oeseburg B, Widdershoven GA, Goldsteen M, Verkerk MA. Two women with multiple sclerosis and their caregivers: conflicting normative expectations. *Nursing Ethics* 2005; 12: 479-492.
13. Amato MP. Pharmacoeconomic considerations of multiple sclerosis therapy with the new disease-modifying agents. *Expert Opinion in Pharmacoeconomics* 2004; 5(10): 2115-2126.
14. Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, Hansen HJ, Mellgren SI, Myhr KM, Sandberg-Wollheim M, Soelberg SP. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2004; 75(5): 706-710.
15. Arnason BGW, Reder AT. Interferons and multiple sclerosis. *Clinical Neuropharmacology* 1994; 6: 495-547.
16. Barbero P, Bergui M, Versino E, Ricci A, Zhong JJ, Ferrero B, Clerico M, Pipieri A, Verdun E, Giordano L, Durelli L. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial) II: analysis of MRI responses to treatment and correlation with Nab. *Multiple Sclerosis* 2006; 12(1): 72-76.
17. Barbero P, Verdun E, Bergui M, Pipieri A, Clerico M, Cucci A, Ricci A, Bergamasco B, Durelli L. High-dose, frequently administered interferon beta therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis must be maintained over the long term: the interferon beta dose-reduction study. *Journal of the Neurological Sciences* 2004; 222(1-2): 13-19.
18. Barkhof F, Polman CH., Radue EW, Kappos, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Poppe P, de Vos M, Lasri F, Bauer L, Dahms S, Wagner K, Pohl C, Sandbrink R. Magnetic Resonance Imaging Effects of Interferon beta-1b in the BENEFIT study. Integrated 2-year results. *Archives of Neurology* 2007; 64(9): 1292-1298.
19. Beck RW, Chandler DL, Cole S, Jacobs L, Kinkel RP, Murray TJ, O'Connor P, Sandrock A, Scott T, Simon J. Predictors of short-term disease activity following a first clinical demyelinating event: Analysis of the CHAMPS placebo group. *Multiple Sclerosis* 2002; 8(5): 405-409.
20. Bennett JL. Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy: migrating towards safe adhesion molecule therapy in multiple sclerosis. *Neurological Research* 2006; 28(3): 291-298.

21. Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long term clinical data. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2007; 13(3): 245-261.
22. Berg J, Lindgren O, Fredrikson S, Kobelt G. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *European Journal of Health Economics* 2006; 7(Suppl. 2): S75-S85.
23. Bitsch A, Brück W. Differentiation of multiple sclerosis subtypes: implications for treatment. *CNS drugs* 2002; 16(6): 405-418.
24. Bosley EB, Capildeo R. Early use of interferon beta patients with multiple sclerosis. *International Journal of Clinical Practice* 2002; 131(Suppl.): 17-22.
25. Brown MG, Murray TJ, Sketris IS, Fisk JD, LeBlanc JC, Schwartz CE, Skedgel C. Cost-effectiveness of Interferon Beta-1b in slowing multiple sclerosis disability progression. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2000; 16(3): 751-767.
26. Brown MG, Murray TJ, Fisk JD, Sketris IS, Schwartz CE, LeBlanc JC. A therapeutic and economic assessment of Betaseron in multiple sclerosis. Halifax 1996.
27. Chaudhuri A. Lessons for clinical trials from natalizumab in multiple sclerosis. *British Medical Journal* 2006; 332(7538): 416-419.
28. Chilcott, J., McCabe, C., Tappenden, P., et al. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. *British Medical Journal* 2003; 326: 522-525.
29. Clanet M, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R. Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: four-year extension of the European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study. *Multiple Sclerosis* 2004; 10(2): 139-144.
30. Clanet M, Radue EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R, Sandberg-Wollheim M, Kooijmans-Coutinho MF, Tsao EC, Sandrock AW. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2002; 59(10): 1507-1517.
31. Clegg A, Bryant J. Immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a systematic review of clinical and cost effectiveness. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2001; 2(4): 623-639.
32. Clegg A, Bryant J, Milne R. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment Vol 4: No 9* 2000.
33. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, Sandrock AW, Rudick RA, Simon JH, Simonian NA, Tsao EC, Whitaker JN. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002; 59(5): 679-687.
34. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seeldrayers P, Sørensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357(9268): 1576-1582.
35. Comi G. Early treatment. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2006; 27 (Suppl. 1): S8-12.
36. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der Multiplen Sklerose. Würzburg 2004.
37. Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D. User's guides to the medical literature, XIII: How to use an article on economic analysis of clinical practice, A: are the results valid? Evidence Medicine Working Group. *Journal of the American Medical Association* 1997; 277: 1552-1557.
38. Duff SB, Mordin MM. Strategies for assessing health economic and quality of life outcomes in multiple sclerosis. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2002; 2(6): 577-587.
39. Durelli L, Clerico M. The importance of maintaining effective therapy in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 252(Suppl 3): iii38-iii43.
40. Durelli L, Oggero A, Verdun E, Barbero P, Pipieri A, Isoardo G, Ricci A, Clerico M, Bradac G, Bergamasco B, Bergui M. Interferon-beta dose and efficacy: the OPTIMS study. *Neurological Sciences: Official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2001; 22(2): 201-203.
41. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359(9316): 1453-1460.

42. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2006; 113(5): 283-287.
43. Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, Rice GP. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361(9357): 545-552.
44. Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, Rice GP. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361(9357): 545-552.
45. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Multiple Sclerosis* 1999; 5(4): 244-250.
46. Flachenecker P. Disease-modifying drugs for the early treatment of multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2004; 4(3): 455-463.
47. Flachenecker P, Rieckmann P. Early intervention in multiple sclerosis: better outcomes for patients and society? *Drugs* 2003; 63(15):1 525-1533.
48. Flachenecker P, Zettl UK. Epidemiologie. In: Schmidt RM, Hoffmann F (Hrsg.). *Multiple Sklerose*. München – Jena 2002. 4-11.
49. Flachenecker P, Zettl UK, Gotze U, Haas J, Schimrigk S, Elias W, Pette M, Eulitz M, Hennig M, Bertram J, Hollweck R, Neiss A, Daumer M, Pitschnau-Michel D, Rieckmann P. MS Register in Deutschland – Design und erste Ergebnisse der Pilotphase. *Nervenarzt* 2005; 76(8): 967-975.
50. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Zettl UK, Rieckmann P. Multiple-Sklerose-Register in Deutschland – Ausweitung des Projektes 2005/2006. *Deutsches Ärzteblatt* 2008; 105(7): 113-119.
51. Francis GS, Rice GP, Alsup JC. Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies in PRISMS. *Neurology* 2005; 65(1): 48-55.
52. Freedman MS, Francis GS, Sanders EA, Rice GP, O'Connor P, Comi G, Duquette P, Metz L, Murray TJ, Bouchard JP, Abramsky O, Pelletier J, O'Brien F. Randomized study of once-weekly interferon beta-1a therapy in relapsing multiple sclerosis: three-year data from the OWIMS study. *Multiple Sclerosis* 2005; 11(1): 41-45.
53. Ford CC. Long-term experience with current disease-modifying drugs in multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253 (Suppl 6): vi37-vi44.
54. Forbes RB, Lees A, Waugh N, Swingler RJ. Population based cost utility study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *British Medical Journal* 1999; 319: 1529-1533.
55. Galetta SL. The controlled high risk Avonex multiple sclerosis trial (CHAMPS Study). *Journal of Neuro-Ophthalmology: Official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 2001; 21(4): 292-295.
56. Galetta SL, Markowitz C, Lee AG. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review. *Archives of Internal Medicine* 2002; 162(19): 2161-2169.
57. Galetta SL, Markowitz C. US FDA-approved disease-modifying treatments for multiple sclerosis: review of adverse effect profiles. *CNS drugs* 2005; 19(3): 239-252.
58. Gold R, Rieckmann P. Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose. Bremen: 1998.
59. Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2005; 12(8): 649-656.
60. Goodin DS, Frohman M, Hurwitz B, O'Connor PW, Oger JJ, Reder AT, Stevens JC. Neutralizing antibodies to interferon beta: Assessment of their clinical and radiographic impact: An evidence report: Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007; 68: 977-984.
61. Hartung HP, Kieseier BC. Targets for the therapeutic action of interferon-beta in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 1996; 40(6): 825-826.
62. Hartung HP. Early treatment and dose optimisation BENEFIT and BEYOND. *Journal of Neurology* 2005; 252 (Suppl. 3): iii44-iii50.

63. Hemmer B, Stüve O, Kieseier B, Schellekens H, Hartung HP. Immune response to immunotherapy: the role of neutralising antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2005; 4(7): 403-412.
64. Hoch J. Cost-effectiveness lessons from disease-modifying drugs in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2004; 4: 537-547.
65. Hohlfeld R. Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives. *Brain* 1997; 120: 865-916.
66. IQWiG. Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. www.iqwig.de/download/Methoden_IQWiG_V-2-0.pdf 2006 (15.10.2007).
67. Iskedjian M, Walker JH, Gray T, Vicente C, Einarson TR, Gehshan A. Economic evaluation of Avonex (interferon beta-1a) in patients following a single demyelinating event. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 542-551.
68. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343(13): 898-904.
69. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-relapsing multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Multiple Sclerosis* 1995; 1(2): 118-135.
70. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownschidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE, III, Priore RL, Pulicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Annals of Neurology* 1996; 39(3): 285-294.
71. Jarius S, Hohlfeld R. Interferontherapie der Multiplen Sklerose. Synopsis der verschiedenen Applikationsformen. *Nervenarzt* 2004; 75(12):1 226-1230.
72. Kachuck NJ. Challenges and opportunities: what we are learning from the clinical natalizumab experience. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2005; 5(5): 605-615.
73. Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, Radue EW, Hartung HP, Hohlfeld R, Xu J, Bennett D, Sandrock A, Goelz S. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology* 2005; 65(1): 40-47.
74. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink M for the BENEFIT Study Group. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-1249.
75. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Radü EW, Bauer L, Dahms S, Lanius W, Pohl C, Sandbrink M for the BENEFIT Study Group. Effects of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT Study. *Lancet* 2007; 370: 389-397.
76. Kendrick M, Johnson KI. Long term treatment of multiple sclerosis with interferon beta may be cost effective. *Pharmacoeconomics* 2000; 18: 45-53.
77. Kieseier BC. Assessing long-term effects of disease-modifying drugs. *Journal of Neurology* 2006; 253 (Suppl 6): vi23-vi30.
78. Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, Lublin FD, Panitch HS, Conway K, Grant-Gorsen SV, Muldoon J, Marcus SG, Wallenberg JC. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-relapsing multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *Journal of Interferon Research* 1993; 13(5): 333-340.
79. Kobelt G. Economic evidence in multiple sclerosis: A review. *European Journal of Health Economics* 2004; 5(Suppl.): S54-S62.
80. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Anten B, Ekman M, Jongen PJH, Polman C, Uitdehaag B. Costs and quality of life of multiple sclerosis in The Netherlands. *European Journal of Health Economics* 2006; 7(Suppl. 2): S55-S64.
81. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Battaglia M, Lucioni C, Uccelli A. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *European Journal of Health Economics* 2006; 7(Suppl 2): S45-S54.

82. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Berger K, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, König N, Limmroth V, Straube E. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *European Journal of Health Economics* 2006; 7(Suppl. 2): S34-S44.
83. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Decoo D, Guillaume D, Neymark N, Sindic C, Vandegaer L. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Belgium. *European Journal of Health Economics* 2006; 7(Suppl. 2): S24-S33.
84. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Gerfin A, Lutz J. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *European Journal of Health Economics* 2006; 7(Suppl. 2): S86-S95.
85. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sanchez-Soliño O, Perez-Mirand J, Casado MA. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *European Journal of Health Economics* 2006; 7(Suppl. 2): S65-S74.
86. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Jönsson B. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Europe: method of assessment and analysis. *European Journal of Health Economics* 2006; 7(Suppl. 2): S7-S13.
87. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Kerrigan J, Russel N, Nixon R. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *European Journal of Health Economics* 2006; 7(Suppl. 2): S96-S104.
88. Kobelt G, Jönsson L, Fredrikson S. Cost-utility of interferon beta-1b in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis. *European Journal of Health Economics* 2003; 4(1): 50-59.
89. Kobelt G, Jönsson L, Henriksson F, Fredrikson S, Joensson B. Cost-utility of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2000; 16: 768-780.
90. Kobelt G, Jönsson L, Miltenburger C. Cost-utility of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis using natural history disease data. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2002; 18: 127-138.
91. Kobelt G, Lindgren P, Smala A, Bitsch A, Haupts M, Kölmel HW, König N, Rieckmann P, Zettl UK, Adler S, Poser S, Patscheke M, Faßbender P, Flachenecker P, Gehlen W, Hüttinger M. Costs and quality of life in multiple sclerosis. An observational study in Germany. *HEPAC Health Economics in Prevention and Care* 2001; 2(2):60-68.
92. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The Danish National Project of interferon-beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Danish Multiple Sclerosis Group. Multiple Sclerosis* 2000; 6(3): 172-175.
93. Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Christensen T, Frederiksen J, Ravnborg M, Jensen K, Heltberg A, Kristensen O, Stenager E, Petersen T, Hansen T. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66(7): 1056-1060.
94. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
95. Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(Suppl. 5): S35-S41.
96. Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60(1):44-51.
97. Lepen, C., Coyle, P., Vollmer, T., et al. Long-term cost effectiveness of interferon-beta-1a in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clinical Drug Investigation* 2003; 23: 571-581.
98. Leppert D, Waubant E, Burk MR, Oksenberg JR, Hauser SL. Interferon beta-1b inhibits gelatinase secretion and in vitro migration of human T cells: a possible mechanism for treatment efficacy in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 1996; 40(6): 846-852.
99. Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. Annals of Neurology* 1999; 46(2):197-206.
100. Li DK, Zhao GJ, Paty DW. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology* 2001; 56(11): 1505-1513.

101. McDonald W, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H, Lublin F, McFarland H, Paty D, Polman C, Reingold S, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2001; 50(1): 121-127.
102. McNamee P, Parkin D. Cost-effectiveness of interferon beta for multiple sclerosis: the implications of new information on clinical effectiveness. York 1999.
103. Miller DH. Commentary: Evaluating disease modifying treatments in multiple sclerosis. *British Medical Journal* 2003; 326: 522.
104. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, Willmer-Hulme AJ, Dalton CM, Miszkiel KA, O'Connor PW. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348(1): 15-23.
105. Miller DH, Leary SM, Thompson AJ. Overview of London trial of intramuscular interferon-beta 1a in primary-progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004; 10(Suppl. 1): S56-S57.
106. Montalban X. The importance of long-term data in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2006; 253(Suppl. 6): vi9-vi15.
107. Montalban X. Overview of European pilot study of interferon beta-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004; 10 (Suppl. 1): S62.
108. Morales-Gonzalez JM, Benito-Leon J, Rivera-Navarro J, Mitchell AJ. A systematic approach to analyse health-related quality of life in multiple sclerosis: the GEDMA study. *Multiple Sclerosis* 2004; 10: 47-54.
109. Nelson RF. Ethical issues in multiple sclerosis. *Seminars in Neurology* 1997; 17(3): 227-234.
110. Nicholson T, Milne R. Beta Interferons (1a and 1b) in relapsing remitting and secondary multiple sclerosis. Southampton 1999.
111. Nuijten, M. J. C., Hutton, J. Cost-effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: a Markov process analysis. *Value in Health* 2002; 5: 44-54.
112. Otten N. Comparison of drug treatments for multiple sclerosis. Ottawa 1998.
113. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinshenker B. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59(10): 1496-1506.
114. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63(10): 1788-1795.
115. Parkin D, McNamee P, Jacoby A, Miller P, Thomas S, Bates D. A cost-utility analysis of interferon beta for multiple sclerosis. York 1998.
116. Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 200; 68: 144-149.
117. Patten SB, Metz LM. Interferon beta-1 a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Multiple Sclerosis* 2001; 7(4):243-248.
118. Patwardhan MB, Matchar DB, Samsa GP, McCrory DC, Williams RG, Li TT. Cost of multiple sclerosis by level of disability: a review of the literature. *Multiple Sclerosis* 2005; 11(2): 232-239.
119. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS / MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43(4): 662-667.
120. Paulo-Nassar A, Soriano-Pignataro D, Martins-Fuzaro M, Tilbery CP. Questoes éticas na esclerose múltipla sob o ponto de vista de médicos e pacientes. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 2005; 63: 133-139.
121. Phillips CJ. The cost of multiple sclerosis and the cost effectiveness of disease-modifying agents in its treatment. *CNS Drugs* 2004; 18: 561-574.
122. Phillips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(4): 355-371.
123. Phillips CJ, Gilmour L, Gale R. A cost utility model of beta-interferon in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Medical Economics* 2001; 4: 35-50.

124. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354(9): 899-910.
125. Pozzilli C, Antonini G, Bagnato F, Mainero C, Tomassini V, Onesti E, Fantozzi R, Galgani S, Pasqualetti P, Millefiorini E, Spadaro M, Dahlke F, Gasperini C. Monthly corticosteroids decrease neutralizing antibodies to IFNbeta1 b: a randomized trial in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2002; 249(1): 50-56.
126. Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. *Value in Health* 2004; 7(5): 554-568.
127. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41: 692-696.
128. Rice GP, Incorvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, Filippini G. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2001;(4):CD002002.
129. Rieckmann P, Toyka KV. Immunomodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Neue Aspekte und praktische Umsetzung. *Nervenarzt* 2002; 73(6): 556-563.
130. Ross C, Clemmesen KM, Svenson M, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, Skovgaard GL, Bendtzen K. Immunogenicity of interferon-beta in multiple sclerosis patients: influence of preparation, dosage, dose frequency, and route of administration. *Danish Multiple Sclerosis Study Group. Annals of Neurology* 2000; 48(5): 706-712.
131. Rubio-Terrés, C., Arístegui-Ruiz, I., Medina-Redondo, F., Izquierdo-Ayuso, G. Análisis de coste-utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante con acetato de glatiramer o interferón beta en España. *Farmacía Hospitalaria* 2003; 27: 159-165.
132. Rudick RA, Miller D, Clough JD, Gragg LA, Farmer RG. Quality of life in multiple sclerosis. Comparison with inflammatory disease and rheumatoid arthritis. *Archives of Neurology* 1992; 49: 1237-42.
133. Rudick RA, Cookfair DL, Simonian NA, Ransohoff RM, Richert JR, Jacobs LD, Herndon RM, Salazar AM, Fischer JS, Granger CV, Goodkin DE, Simon JH, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE, O'Reilly K, Priore RL, Whitham RH. Cerebrospinal fluid abnormalities in a phase III trial of Avonex (IFNbeta-1a) for relapsing multiple sclerosis. *The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Journal of Neuroimmunology* 1999; 93(1-2): 8-14.
134. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology* 1999; 53(8): 1698-1704.
135. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Simonian NA, Campion MK, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE, Priore RL, Whitham RH. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Neurology* 1997; 49(2): 358-363.
136. Rudick RA, Simonian NA, Alam JA, Campion M, Scaramucci JO, Jones W, Coats ME, Goodkin DE, Weinstock-Guttman B, Herndon RM, Mass MK, Richert JR, Salazar AM, Munschauer FE, III, Cookfair DL, Simon JH, Jacobs LD. Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta-1a in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Neurology* 1998; 50(5): 1266-1272.
137. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354(9): 911-923.
138. Ruggieri RM, Settipani N, Viviano L, Attanasio M, Giglia L, Almasio P, La B, V, Piccoli F. Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurological Sciences : official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2003; 24(5): 361-364.
139. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors of in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow up. *Brain* 1993; 116: 117-134.

140. Russo P, Capone A, Paolillo A, Macchia F, Ranzato F, Costantino G, Degli EL, Caprino L. Cost-analysis of relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy after the introduction of new disease-modifying agents. *Clinical Drug Investigation* 2004; 24(7): 409-420.
141. Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, Sato T, Ohashi Y, Zhao Z. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. *Neurology* 2005; 64(4): 621-630.
142. Schreiner B, Kieseier BC, Hartung HP, Hohlfeld R, Wiendl H. Blockade von Adhäsionsmolekülen mit Natalizumab in der Therapie der Multiplen Sklerose. *Aktueller Studienstand. Nervenarzt* 2005; 76(8): 999-1005.
143. Schroder M. MUSIS 2.0 - Multiple Sclerosis Information System: An easy-to-use-database to improve the care of patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1999; 5(4): 299-301.
144. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungsreport [2000-2006]. Heidelberg 2001-2006.*
145. Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, Sandberg-Wollheim M, Rammohan K, Wendt J, Panitch H, Goodin D, Li D, Chang P, Francis G. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Archives of Neurology* 2005; 62(5): 785-792.
146. Simon J, O'Connor P, Fleming P, Gray T, Jacobs L, Miller C, Munschauer F, Kinkel RP, Bolibrush D, Cohen J, Freedman M, Webb U, Rabinowicz H, Metz L, Davis A, Patry D, Hashimoto S, Morrison W, Oger J, Panitch H, Costello K, Bever C, Stuart W, Court D, Stuart D, Tornatore C, Barlett D, Richert J, Duquette P, Dubois R, Bernier G, Scott T, Pappert L, Brillman J, Fenton IW, Anderson T, Astruc J, Rose J, Kline J, Burns J, Murray T, Weldon P, Bhan F, Wall M, Vining L, Grabowski T, Apatoff B, Arapello K, Friedman J, Galetta S, Pfohl D, Liu G, Rice G, Bental T, Mandalfind P, Eggenberger E, Snider D, Kaufman D, Guarnaccia J, Lesser R, Goldstein J, Reiss M, Carter E, Glista G, Rolak L, Scheller L, Jacobson D, Goodman A, Petrie M, Mattson D, Karlin K, Wallin A, Stefoski D, Brod S, Cerretta E, Wolinsky J, Arnold D, Arnoutelis R, Durcan L, Kupersmith M, Cappolino L, Herbert J, Rosenberg J, McHugh D, Blumenfeld A, Smith C, Kuder D, Hamilton S, Thurston S, McGee J, O'Bannon J, Kaufman M, Butler M, Putnam S, Rammohan K, Stiffort A, Lynn J, Selhurst J, Holzemer E. Baseline MRI characteristics of patients at high risk for multiple sclerosis: Results from the CHAMPS trial. *Multiple Sclerosis* 2002; 8(4): 330-338.
147. Simon JH, Jacobs LD, Champion M, Wende K, Simonian N, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Alam JJ, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Lajaunie M, Martens-Davidson AL, Meyer M, Sheeder J, Choi K, Scherzinger AL, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Whitham RH. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Annals of Neurology* 1998; 43(1): 79-87.
148. Simon JH, Jacobs LD, Champion MK, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Simonian N, Lajaunie M, Miller DE, Wende K, Martens-Davidson A, Kinkel RP, Munschauer FE, III, Brownscheidle CM. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 1999; 53(1):1 39-148.
149. Simon JH, Lull J, Jacobs LD, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Sheeder J, Miller D, McCabe K, Serra A, Champion MK, Fischer JS, Goodkin DE, Simonian N, Lajaunie M, Wende K, Martens-Davidson A, Kinkel RP, Munschauer FE, III. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon beta-1a. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology* 2000; 55(2):185-192.
150. Sobocki P, Pugliatti M, Lauer K, Kobelt G. Estimation of the cost of MS in Europe: extrapolations from a multinational cost study. *Multiple Sclerosis* 2007 Online First doi:10.1177/1352458507077941.
151. Sommerset M, Sharp D, Campbell R. Multiple sclerosis and quality of life: a qualitative investigation. *Journal of Health Services Research and Policy* 2002; 7: 151-159.
152. Sorensen PS. Neutralising antibodies to interferon-beta-measurement, clinical relevance, and management. *Journal of Neurology* 2006; 253 (Suppl. 6): vi16-vi22.
153. Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K, Frederiksen JL, Jensen K, Kristensen O, Petersen T, Rasmussen S, Ravnborg M, Stenager E, Koch-Henriksen N. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 362(9391): 1184-1191.

154. Tappenden P, Chilcott J, O'Hagan T, McCabe C, Cooper N, Abrams K, Ebers G, Fenwick L, McNamee P, Parkin D, Sculpher M. Cost-effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. Final Report to the National Institute of Clinical Excellence. Sheffield 2001.
155. Tissot E, Woronoff-Lemsi MC. Sclérose en plaques: cout de la maladie. *Revue Neurologique (Paris)* 2001; 157(8-9): 1169-1174.
156. Touchette DR, Durgin TL, Wanke LA, Goodkin DE. A cost-utility analysis of mitoxantrone hydrochloride and interferon beta-1b in the treatment of patients with secondary progressive or progressive relapsing multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics*, 2003; 25(2): 611-634.
157. Tremlett H, Oger J. Adherence from across the pond: Six years of experience with beta-interferons for multiple sclerosis. *Pharmaceutical Journal* 2003; 271(7274): 649-653.
158. Twork S, Wirtz M, Schmidt S, Klewer J, Bergmann A, Kugler J. Lebensumstände von Müttern mit Multipler Sklerose. Poster beim 2. Nationalen Präventionskongress und 6. Deutschen Kongress für Versorgungsforschung. Dresden 24.-27. Oktober 2007.
159. Twork S, Nippert I, Scherer P, Haas J, Pöhlau D, Kugler J. Immunomodulating drugs in multiple sclerosis: compliance, satisfaction and adverse effects evaluation in a German multiple sclerosis population. *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23(6): 1209-1215.
160. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146.
161. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. II Predictive value of the early clinical. *Brain* 1989; 112: 1419-1428.
162. Weinshenker BG, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. III Multivariate analyses of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114: 1045-1056.
163. Weinshenker BG, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. IV Applications to planning and interpretations of clinical therapeutic trials. *Brain* 1991; 114: 1057-1067.
164. Wiendl H, Hohlfeld R. Therapeutic approaches in multiple sclerosis: lessons from failed and interrupted treatment trials. *BioDrugs – Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy* 2002; 16(3): 183-200.
165. Zivadinov R, Leist TP. Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging* 2005; 15(4 Suppl): 10S-21S.

8 Anhang

8.1 Datenbanken

Die Suche in der DIMDI-Superbase umfasste:

27 Datenbank(en) mit 56.515.713 Dokumenten:

- ME90 - MEDLINE NLM
- EM90 - EMBASE 2004 Elsevier B. V.
- CB85 - AMED THE BRITISH LIBRARY 2003
- BA90 - BIOSIS Previews Biological Abstracts, Inc. 2004
- MK77 - MEDIKAT ZB MED
- SE00 - SERLINE NLM
- CCTR93 - Cochrane Library - Central Cochrane
- GA03 - gms gms
- SM78 - SOMED LOEGD 2002
- CV72 - CAB Abstracts CAB
- II78 - ISTEPB + ISTEP/ISSHP ISI 2002
- BD82 - Derwent Biotechnology Resource 2004 Derwent Information Ltd. and ISI
- EB94 - Elsevier BIOBASE 2004 Elsevier B. V.
- ED93 - ETHMED IDEM 2003
- AZ72 - GLOBAL Health CAB
- AR96 - Deutsches Ärzteblatt DAEB
- ME0A - MEDLINE Alert NLM
- EA08 - EMBASE Alert 2004 Elsevier B. V.
- IS90 - SciSearch ISI 2003
- LT01 - ÄZQ-Leitlinien AEZQ 2003
- CC00 - CCMed ZB MED
- IN73 - Social SciSearch ISI 2003
- DAHTA@DIMDI Thema-Nr.: 47/05 Prioritätensetzung 2/2005
- KR03 - Karger - Publisher Database Karger-Verlag
- KL97 - Kluwer-Verlagsdatenbank Kluwer Academic Publishers
- SP97 - Springer-Verlagsdatenbank Springer-Verlag
- SPPP - Springer-Verlagsdatenbank PrePrint Springer-Verlag
- TV01 - Thieme-Verlagsdatenbank Thieme-Verlag

8.2 Suchstrategie

Die Suchstrategie wurde von den Auftragnehmern erstellt und an das DIMDI übermittelt. Die Trefferzahlen beziehen sich auf den Tag der Recherdurchführung (11.08.2006).

	Suchschritt	Treffer	Suchformulierung
C=	1	524530	DAHTA; CDAR94; NHSEED; CCTR93; CDSR93; INAHTA; ED93
S=	2	6014	INTERFERON?
	3	46	AVONEX
	4	11	BETAFERON
	5	43	REBIF
	6	38	DISEASE-MODIFYING DRUG?
	7	160	NATALIZUMAB OR INTEGRIN?
	8	14	DISEASE-MODIFYING TREATMENT?
	9	7	ANTEGREN OR TYSABRI
	10	6220	2 TO 9
	11	1832	MULTIPLE SCLEROSIS
	12	1833	SCLEROSIS, MULTIPLE
	13	1	DISSEMINATED SCLEROSIS
	14	1	SCLEROSIS, DISSEMINATED
	15	0	ENCEPHALITIS DISSEMINATA
	16	3	NEUROMYELITIS OPTICA
	17	9	SCLEROSE EN PLAQUE?
	18	13	MULTIPLE SKLEROSE
	19	7	ESCLEROSIS MULTIPLE
	20	4	SCLEROSI MULTIPLA
	21	1	MULTIPLE SCLEROSE
	22	298	MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING
	23	211	RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS
	24	144	MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC-PROGRESSIVE
	25	71	CHRONIC-PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS
	26	0	ACUTE RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS
	27	0	MULTIPLE SCLEROSIS, ACUTE RELAPSING
	28	3617	MS
	29	4611	11 TO 28
	30	515	10 AND 29
	31	464	30 AND PY>=1990
	32	453	check duplicates: unique in s=31
C=	33	15217043	ME90; EM90; ME0A; EA08
S=	34	198272	CT=INTERFERON?
	35	1724	CT=AVONEX
	36	1656	CT=BETAFERON
	37	1724	CT=REBIF
	38	1	CT=DISEASE MODIFYING DRUG?
	39	561	CT=NATALIZUMAB?
	40	23782	CT=INTEGRINS
	41	558	CT=ANTEGREN
	42	88	CT=TYSABRI
	43	182606	INTERFERON? OR AVONEX
	44	1160	BETAFERON OR REBIF
	45	24053	NATALIZUMAB? OR INTEGRINS
	46	285	ANTEGREN OR TYSABRI
	47	612	DISEASE MODIFYING DRUG?
	48	258300	34 TO 47
	49	35529	CT=MULTIPLE SCLEROSIS
	50	14525	CT=SCLEROSIS, MULTIPLE
	51	35529	CT=DISSEMINATED SCLEROSIS
	52	14525	CT=SCLEROSIS, DISSEMINATED
	53	0	CT=ENCEPHALITIS DISSEMINATA
	54	443	CT=NEUROMYELITIS OPTICA
	55	0	CT=SCLEROSE EN PLAQUE?
	56	14525	CTG=MULTIPLE SKLEROSE
	57	0	CT=ESCLEROSIS MULTIPLE
	58	0	CT=SCLEROSI MULTIPLA
	59	0	CT=MULTIPLE SCLEROSE
	60	22107	CT=MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING
	61	1103	CT=MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING REMITTING
	62	1118	CT=RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS
	63	21555	CT=MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE
	64	0	CT=MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC-PROGRESSIVE
	65	552	CT=CHRONIC PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS
	66	0	CT=CHRONIC-PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS
	67	1103	CT=ACUTE RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS
	68	1103	CT=MULTIPLE SCLEROSIS, ACUTE RELAPSING
	69	35529	CT=MS
	70	43208	MULTIPLE SCLEROSIS? OR SCLEROSIS, MULTIPLE

Suchschritt	Treffer	Suchformulierung
71	99	DISSEMINATED SCLEROSIS? OR SCLEROSIS, DISSEMINATED
72	390	ENCEPHALITIS DISSEMINATA OR NEUROMYELITIS OPTICA
73	16283	(SCLEROSE EN PLAQUE?) OR MULTIPLE SKLEROSE
74	746	ESCLEROSIS MULTIPLE OR SCLEROSI MULTIPLA
75	225130	MULTIPLE SCLEROSE OR MS?
76	247	CHRONIC PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS
77	3	(ACUTE RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS) OR (MULTIPLE SCLEROSIS, ACUTE RELAPSING)
78	249603	49 TO 77
79	8980	48 AND 78
80	6509	check duplicates: unique in s=79
81	6509	80
82	12	81 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
83	12	81 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
84	0	81 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
85	0	81 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
86	4	81 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
87	0	81 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
88	0	81 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
89	12	81 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
90	3	81 AND HTA
91	0	81 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
92	12	81 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
93	0	81 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
94	0	81 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
95	0	81 AND EVALUATION #, MEDICAL?
96	7	81 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
97	0	81 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
98	13	82 TO 97
99	6509	81
100	5	99 AND CT=REVIEW LITERATURE
101	34	99 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
102	0	99 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
103	0	99 AND DT=REVIEW LITERATURE
104	624	99 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
105	82	99 AND REVIEW / TI
106	2	99 AND REVIEW LITERATURE
107	0	99 AND REVIEW SYSTEMATIC
108	0	99 AND REVIEW ACADEMIC
109	9	99 AND LITERATURE REVIEW
110	43	99 AND SYSTEMATIC REVIEW
111	0	99 AND ACADEMIC REVIEW
112	0	99 AND UEBERSICHTSARBEIT
113	724	100 TO 112
114	61	99 AND CT=META ANALYSIS
115	61	99 AND CT=META-ANALYSIS
116	10	99 AND DT=META-ANALYSIS
117	77	99 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
118	77	114 TO 117
119	771	113 OR 118
120	6509	81
121	194	120 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
122	85	120 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
123	5	120 AND CTG=RANDOMISIERUNG
124	16	120 AND CT D RANDOM ALLOCATION
125	5	120 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
126	3	120 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
127	12	120 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
128	57	120 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
129	171	120 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
130	222	120 AND CT D PLACEBO?
131	20	120 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
132	5	120 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
133	2	120 AND RCT
134	431	120 AND (RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
135	174	120 AND (RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? STUD?)
136	466	120 AND (RANDOMI%ED? ? STUD? OR RANDOMI%ED? ? TRIAL?)
137	106	120 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
138	11	120 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
139	15	120 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
140	227	120 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
141	0	120 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
142	9	120 AND EINFACH? ? ?BLIND?

Suchschritt	Treffer	Suchformulierung
143	114	120 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
144	0	120 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
145	0	120 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
146	258	120 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
147	0	120 AND ZUFALL?
148	25	120 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
149	0	120 AND UEBERKREUZ?
150	447	120 AND PLA#EBO?
151	10	120 AND MASK?
152	754	121 TO 151
153	439	120 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
154	872	120 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
155	115	120 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
156	0	120 AND CCT
157	334	120 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
158	9	120 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
159	1427	120 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
160	115	120 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
161	2282	153 TO 160
162	111	120 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
163	96	120 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
164	128	120 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
165	128	162 TO 164
166	2376	152 OR 161
167	852	152 OR 165
168	2331	161 OR 165
169	2423	152 OR 161 OR 165
170	6509	81
171	0	170 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
172	0	170 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
173	7	170 AND DT=VALIDATION STUDIES
174	0	170 AND DT=REPORT
175	439	170 AND DT=CLINICAL TRIAL
176	22	170 AND DT=EVALUATION STUDIES
177	0	170 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
178	129	170 AND DT=MULTICENTER STUDY
179	0	170 AND DT=TECHNICAL REPORT
180	3461	170 AND (STUDY OR STUDIE?)
181	1950	170 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
182	994	170 AND REPORT?
183	0	170 AND RESEARCH ARTICLE?
184	0	170 AND TECHNICAL REPORT?
185	4510	171 TO 184
186	4773	98 OR 119 OR 169 OR 185
187	6509	81
188	109	187 AND CT D ECONOMICS
189	102	187 AND CTG D ÖKONOMIE
190	10	187 AND CT D SOCIOECONOMICS
191	11	187 AND CT D MODELS, ECONOMIC
192	316	187 AND CT D ECONOMIC ASPECT
193	296	187 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
194	296	187 AND CT D HEALTH ECONOMICS
195	420	187 AND CT D COST?
196	86	187 AND CTG D KOSTEN?
197	52	187 AND CT D EFFICIENCY?
198	108	187 AND CT D COST ANALYSIS
199	357	187 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
200	0	187 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
201	47	187 AND EFFICIENC?
202	23	187 AND ECONOMIC EVALUATION?
203	7	187 AND HEALTH CARE FINANCING?
204	94	187 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
205	30	187 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
206	108	187 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
207	35	187 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
208	3	187 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
209	68	187 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
210	0	187 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
211	28	187 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
212	123	187 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))

Suchschritt	Treffer	Suchformulierung
213	46	187 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
214	0	187 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
215	0	187 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
216	0	187 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
217	0	187 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
218	22	187 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
219	695	188 TO 218
220	4	187 AND CT=PHARMACOECONOMICS
221	163	187 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
222	695	219 TO 221
223	11	222 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
224	11	222 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
225	0	222 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
226	0	222 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
227	4	222 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
228	0	222 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
229	0	222 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
230	11	222 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
231	3	222 AND HTA
232	0	222 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
233	11	222 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
234	0	222 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
235	0	222 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
236	0	222 AND EVALUATION #, MEDICAL?
237	7	222 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
238	0	222 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
239	12	223 TO 238
240	695	222
241	3	240 AND CT=REVIEW LITERATURE
242	7	240 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
243	0	240 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
244	0	240 AND DT=REVIEW LITERATURE
245	44	240 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
246	16	240 AND REVIEW / TI
247	1	240 AND REVIEW LITERATURE
248	0	240 AND REVIEW SYSTEMATIC
249	0	240 AND REVIEW ACADEMIC
250	1	240 AND LITERATURE REVIEW
251	12	240 AND SYSTEMATIC REVIEW
252	0	240 AND ACADEMIC REVIEW
253	0	240 AND UEBERSICHTSARBEIT
254	63	241 TO 253
255	16	240 AND CT=META ANALYSIS
256	16	240 AND CT=META-ANALYSIS
257	1	240 AND DT=META-ANALYSIS
258	18	240 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
259	18	255 TO 258
260	73	254 OR 259
261	695	222
262	3	261 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
263	12	261 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
264	2	261 AND CTG=RANDOMISIERUNG
265	2	261 AND CT D RANDOM ALLOCATION
266	2	261 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
267	1	261 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
268	1	261 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
269	6	261 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
270	7	261 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
271	33	261 AND CT D PLACEBO?
272	1	261 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
273	1	261 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
274	1	261 AND RCT
275	41	261 AND (RANDOMISIERUNG? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMISIERUNG? ? CONTROLLED? ? STUD?)
276	29	261 AND (RANDOMISIERUNG? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMISIERUNG? ? CLINICAL? ? STUD?)
277	48	261 AND (RANDOMISIERUNG? ? STUD? OR RANDOMISIERUNG? ? TRIAL?)
278	12	261 AND (RANDOMISIERUNG? ? STUDIE? OR RANDOMISIERUNG? ? VERSUCH?)
279	3	261 AND (RANDOMISIERUNG? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
280	2	261 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
281	15	261 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
282	0	261 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
283	0	261 AND EINFACH? ? ?BLIND?
284	1	261 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
285	0	261 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?

Suchschritt	Treffer	Suchformulierung
286	0	261 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
287	21	261 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
288	0	261 AND ZUFALL?
289	1	261 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
290	0	261 AND UEBERKREUZ?
291	49	261 AND PLA#EBO?
292	1	261 AND MASK?
293	84	262 TO 292
294	13	261 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
295	174	261 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
296	12	261 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
297	0	261 AND CCT
298	40	261 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
299	0	261 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
300	104	261 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
301	12	261 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
302	253	294 TO 301
303	4	261 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
304	3	261 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
305	6	261 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
306	6	303 TO 305
307	264	293 OR 302
308	88	293 OR 306
309	256	302 OR 306
310	267	293 OR 302 OR 306
311	695	222
312	0	311 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
313	0	311 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
314	1	311 AND DT=VALIDATION STUDIES
315	0	311 AND DT=REPORT
316	13	311 AND DT=CLINICAL TRIAL
317	6	311 AND DT=EVALUATION STUDIES
318	0	311 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
319	1	311 AND DT=MULTICENTER STUDY
320	0	311 AND DT=TECHNICAL REPORT
321	311	311 AND (STUDY OR STUDIE?)
322	258	311 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
323	72	311 AND REPORT?
324	0	311 AND RESEARCH ARTICLE?
325	0	311 AND TECHNICAL REPORT?
326	457	312 TO 325
327	474	239 OR 260 OR 310 OR 326
328	6509	81
329	31	328 AND CT D ETHICS
330	3	328 AND CT D MORALS
331	9	328 AND CT D INFORMED CONSENT
332	3	328 AND CT=MORALITY
333	0	328 AND CT=SOCIAL JUSTICE
334	0	328 AND CT=JUSTICE
335	11	328 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
336	11	328 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
337	0	328 AND CT=FREEDOM
338	1	328 AND CT=ALTRUISM
339	1	328 AND CT=HUMAN RIGHTS
340	31	328 AND ETHIC?
341	1	328 AND BIOETHIC?
342	1	328 AND HUMAN RIGHTS
343	3	328 AND MORAL?
344	1	328 AND JUSTICE
345	3	328 AND AUTONOMY
346	1	328 AND BENEFICENC?
347	6	328 AND ETHIK?
348	1	328 AND ETHISCH?
349	0	328 AND MENSCHENRECHTE
350	63	329 TO 349
351	4510	185
352	457	326
353	2423	169
354	267	310
355	771	119
356	73	260
357	13	98
358	12	239

Suchschritt	Treffer	Suchformulierung
359	4773	186
360	474	327
361	63	350
362	4798	359 TO 361

8.3 Ausgeschlossene Publikationen und Ausschlussgrund

8.3.1 Medizinische Aspekte

8.3.1.1 Ausgeschlossen aus dem Recherchemodul „Systematische Übersichten und HTA-Berichte“

Studie (Ref. Nr.)*	Ausschlussgrund
MS allgemein	
Arnason 2005 (7)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Bayas 2003 (10)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Boggild 2003 (17)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Bryant 2001 (19)	Nicht Interferon- oder Natalizumabbehandlung
Burks 2005 (20)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Cendrowski 2001 (21)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Francis 2004 (36)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Goodin 2005 (45)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
ICSI 2001 (1)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Javed 2006 (52)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Jeffery 2004 (53)	Kombinationstherapie, entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Kappos 2003 (57)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Kendrick 2000 (62)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Lublin 2005a (69)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
NICE 2002 (2)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Noseworthy 2003 (82)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
O'Connor 2002 (83)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Prieto 2003 (85)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Rio 2005 (91)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Sandberg-Wollheim 2005 (95)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Stuart 2004a (104)	Kombinationstherapie, entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Vartanian 2003 (111)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Weinstock-Guttman 2004 (114)	Kombinationstherapie, entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Schubförmig remittierende MS	
Antonetti 2002 (6)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Chofflon 2002 (23)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
ECRI 2002 (31)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Fernandez 2004 (33)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Galetta 2002 (37)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Grigoriadis 2002 (47)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Khan 2002 (56)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Lyseng-Williamson 2002 (71)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Mäurer 2001 (73)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
McCormack 2004a (74)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
McCormack 2004b (75)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Murdoch 2005 (80)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Revel 2003 (86)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Sellebjerg 2005 (97)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Sekundär progrediente MS	
Préscire 2000 (3)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Giovannoni 2004a (39)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Hughes 2003 (50)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Kappos 2004a (59)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Kappos 2004b (60)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Myers 2001 (81)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Rice 2005 (87)	Protokoll für SR, Arbeit noch nicht abgeschlossen
Primär progrediente MS	
Kilpatrick 2000 (63)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Leary 2005 (65)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Miller 2004 (76)	RCT

Studie (Ref. Nr.)*	Ausschlussgrund
Montalban 2004 (78)	RCT
Spezifische Endpunkte	
Pierson 2006 (84)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Rovaris 2003 (93)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Siebert 2005 (99)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Interferon Antikörperbildung	
Bagnato 2003 (8)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Bertolotto 2004a (13)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Bertolotto 2004b (14)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Giovannoni 2003 (40)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Giovannoni 2004b (41)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Hemmer 2005 (49)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Rossmann 2004 (92)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Sorensen 2005 (101)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Vartanian 2004a (109)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Vartanian 2004b (110)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Unerwünschte Wirkungen allgemein	
Bayas 2000 (11)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Feinstein 2000 (32)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Galetta 2005 (38)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Langer-Gould 2004 (64)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Monzani 2004 (79)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Tremlett 2004 (107)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Spezielle Patientengruppen	
Banwell 2005 (9)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Bitsch 2002 (5)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Stuart 2004b (103)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Tardieu 2004 (105)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Tedeschi 2005 (106)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Waldman 2006 (112)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Waubant 2003 (113)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Dosierung	
Blumhardt 2002 (16)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Cook 2003 (28)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Durelli 2004 (30)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Goodin 2001 (43)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Goodin 2004a (44)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Jeffery 2000 (54)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Karussis 2006 (61)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Rich 2004 (88)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Rieckmann 2002 (89)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Rieckmann 2004 (90)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Applikation	
Jarius 2004 (51)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Behandlungsbeginn	
Bosley 2002 (18)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Comi 2000 (25)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Comi 2006 (26)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Coyle 2002 (29)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Flachenecker 2003 (34)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Flachenecker 2004 (35)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Montalban 2004b (77)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Sorensen 2004 (100)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
MS Vorstadium	
Clerico 2005 (24)	Protokoll für SR, Arbeit noch nicht abgeschlossen
Siddiqui 2005 (98)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Natalizumab	
Horizon Scanning 2002 (4)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Adis R&D profile 2004 (5)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Chaudhuri 2006 (22)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Kachuck 2005 (55)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA

Studie (Ref. Nr.)*	Ausschlussgrund
Rudick 2004b (94)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Schreiner 2005 (96)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Steinman 2005 (102)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Ursell 2005 (108)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Unerwünschte Wirkungen Natalizumab	
Bennett 2006 (12)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Methodische Fragen	
Comi 2005 (27)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Goodin 2004b (42)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Greenstein 2001 (46)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Liu 2000 (66)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Lublin 2005b (68)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Macciardi 2005 (72)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Wiendl 2002 (115)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Wingerchuk 2002 (116)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Wirkungsmechanismus	
Hartung 2004 (48)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Kappos 2005b (58)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Linker 2005 (67)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
Lutton 2004 (70)	Entspricht nicht den Qualitätskriterien für SR oder HTA
* Referenznummer in der unten stehenden Liste	

HTA = Health Technology Assessment. MS = Multiple Sklerose. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SR = Systematische Übersichtsarbeit.

Liste

1. N. N. Interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer acetate, and mitoxantrone (for treatment of multiple sclerosis) (Structured abstract). Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) 2001.
2. N. N. Guidance on the use of beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis (Structured abstract). National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2002; 22.
3. N. N. Interferon beta-1b and secondary progressive multiple sclerosis. Useful, but further assessment required. *Prescrire International* 2000; 9: 110-111.
4. N. N. Natalizumab for multiple sclerosis - horizon scanning review (Brief record). National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2002.
5. N. N. Natalizumab: AN 100226, anti-4alpha integrin monoclonal antibody. *Drugs in R&D* 2004; 5(2): 102-107.
6. Antonetti F, Finocchiaro O, Mascia M, Terlizzone MG, Jaber A. A comparison of the biologic activity of two recombinant IFN-beta preparations used in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Interferon & Cytokine Research* 2002; 22(12): 1181-1184.
7. Arnason BG. Long-term experience with interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2005; 252 (Suppl. 3): iii28-iii33.
8. Bagnato F, Pozzilli C. Pharmacological methods to overcome IFN-beta antibody formation in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2003; 12(7): 1153-1163.
9. Banwell B. Treatment of children and adolescents with multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2005; 5(3): 391-401.
10. Bayas A, Gold R. Lessons from 10 years of interferon beta-1b (Betaferon/Betaseron) treatment. *Journal of Neurology* 2003; 250 (Suppl. 4):iv3-iv8.
11. Bayas A, Rieckmann P. Managing the adverse effects of interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Drug Safety* 2000; 22(2): 149-159.
12. Bennett JL. Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy: migrating towards safe adhesion molecule therapy in multiple sclerosis. *Neurological Research* 2006; 28(3): 291-298.
13. Bertolotto A, Deisenhammer F, Gallo P, Sölberg SP. Immunogenicity of interferon beta: differences among products. *Journal of Neurology* 2004; 251 (Suppl. 2):ii15-ii24.
14. Bertolotto A. Neutralizing antibodies to interferon beta: implications for the management of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 2004; 17(3): 241-246.
15. Bitsch A, Brück W. Differentiation of multiple sclerosis subtypes: implications for treatment. *CNS Drugs* 2002; 16(6): 405-418.
16. Blumhardt LD. Once weekly interferon beta for multiple sclerosis is superseded by higher and more frequent dosing. *International Journal of Clinical Practice* 2002;131(Suppl.): 9-16.
17. Boggild M, Ford H. Multiple sclerosis. *Clinical Evidence* 2003; (9): 1459-1473.
18. Bosley EB, Capildeo R. Early use of interferon beta patients with multiple sclerosis. *International Journal of Clinical Practice* 2002;131(Suppl.): 17-22.
19. Bryant J, Clegg A, Milne R. Systematic review of immunomodulatory drugs for the treatment of people with multiple sclerosis: Is there good quality evidence on effectiveness and cost? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2001; 70(5): 574-579.
20. Burks J. Interferon-beta1b for multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2005; 5(2): 153-164.

21. Cendrowski W. Terapeutyczny potencjal interferonu beta-1b i pokrewnych leków w stwardnieniu rozsianym: porównawcza meta-analiza [Therapeutic potential of interferon beta-1b and related drugs in multiple sclerosis: comparative meta-analysis]. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2001; 35(Suppl. 4): 125-138.
22. Chaudhuri A. Lessons for clinical trials from natalizumab in multiple sclerosis. *British Medical Journal* 2006; 332(7538): 416-419.
23. Chofflon M, Ben-Amor AF. Long-term benefits of early and high doses of interferon beta-1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2002; 104(3): 244-248.
24. Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintorè M, Durelli L, Clerico M. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(2006 Issue 3):CD005278.
25. Comi G, Colombo B, Martinelli V. Prognosis-modifying therapy in multiple sclerosis. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2000; 21(Suppl. 2): S893-S899.
26. Comi G. Early treatment. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2006; 27(Suppl. 1):S8-12.
27. Comi G, Filippi M. Clinical trials in multiple sclerosis: Methodological issues. *Current Opinion in Neurology* 2005; 18(3): 245-252.
28. Cook SD. Advancing treatment with interferon beta-1b (Betaferon/Betaseron) in the next decade-thinking beyond the standard dose. *Journal of Neurology* 2003; 250(Suppl 4): iv15-iv20.
29. Coyle PK, Hartung HP. Use of interferon beta in multiple sclerosis: rationale for early treatment and evidence for dose- and frequency-dependent effects on clinical response. *Multiple Sclerosis* 2002; 8(1): 2-9.
30. Durelli L. Is multiple sclerosis a disease that requires frequent beta interferon dosing? *Journal of Neurology* 2004; 251(Suppl. 4): iv13-iv24.
31. ECRI. Interferon beta [IFNβ] -1a and -1b for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (Brief record). *ECRI* 2002;54.
32. Feinstein A. Multiple sclerosis, disease modifying treatments and depression: a critical methodological review. *Multiple Sclerosis* 2000; 6(5): 343-348.
33. Fernández O. Interferons in relapsing-remitting multiple sclerosis: are there benefits from long-term use? *CNS Drugs* 2004; 18(15): 1057-1070.
34. Flachenecker P, Rieckmann P. Early intervention in multiple sclerosis: better outcomes for patients and society? *Drugs* 2003; 63(15): 1525-1533.
35. Flachenecker P. Disease-modifying drugs for the early treatment of multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2004; 4(3): 455-463.
36. Francis GS. Importance of benefit-to-risk assessment for disease-modifying drugs used to treat MS. *Journal of Neurology* 2004; 251(Suppl. 5):v42-v49.
37. Galetta SL, Markowitz C, Lee AG. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review. *Archives of Internal Medicine* 2002; 162(19): 2161-2169.
38. Galetta SL, Markowitz C. US FDA-approved disease-modifying treatments for multiple sclerosis: review of adverse effect profiles. *CNS Drugs* 2005; 19(3): 239-252.
39. Giovannoni G. Management of secondary-progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004; 18(10): 653-669.
40. Giovannoni G. Strategies to treat and prevent the development of neutralizing anti-interferon-beta antibodies. *Neurology* 2003; 61(Suppl. 5): S13-S17.
41. Giovannoni G. Optimising MS disease-modifying therapies: antibodies in perspective. *Journal of neurology* 2004; 251(Suppl. 5):v30-v35.

42. Goodin DS. Disease-modifying therapy in MS: A critical review of the literature. Part I: Analysis of clinical trial errors. *Journal of Neurology*, 2004; 251(Suppl 5): v3-v11.
43. Goodin DS. Interferon-beta therapy in multiple sclerosis: evidence for a clinically relevant dose response. *Drugs* 2001; 61(12): 1693-1703.
44. Goodin DS. Disease-modifying therapy in MS: A critical review of the literature. Part II: Assessing efficacy and dose-response. *Journal of Neurology* 2004; 251(Suppl. 5): v50-v 56.
45. Goodin DS. Treatment of multiple sclerosis with human beta interferon. *International MS Journal - MS Forum* 2005; 12(3): 96-108.
46. Greenstein JI. Appropriate design and outcome measures in multiple sclerosis clinical trials. *European Journal of Neurology* 2001; 8(5): 503-506.
47. Grigoriadis N. Interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. A review. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2002; 104(3):2 51-258.
48. Hartung HP, Bar-Or A, Zoukos Y. What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS? *Journal of Neurology* 2004; 251(Suppl. 5): v12-v29.
49. Hemmer B, Stüve O, Kieseier B, Schellekens H, Hartung HP. Immune response to immunotherapy: the role of neutralising antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2005; 4(7): 403-412.
50. Hughes RA. Interferon beta 1a for secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 2003; 206(2):199-202.
51. Jarius S, Hohlfeld R. Interferontherapie der Multiplen Sklerose. Synopsis der verschiedenen Applikationsformen Interferon therapy of multiple sclerosis. Synopsis of various dosage forms. *Nervenarzt* 2004; 75(12): 1226-1230.
52. Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics* 2006; 110(1): 35-56.
53. Jeffery DR. Use of combination therapy with immunomodulators and immunosuppressants in treating multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(Suppl. 6): S41-S46.
54. Jeffery DR. Relationship between disease activity and dose-response relationships with beta interferon therapies in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2000; 178(1): 2-9.
55. Kachuck NJ. Challenges and opportunities: what we are learning from the clinical natalizumab experience. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2005; 5(5): 605-615.
56. Khan O, Zabad R, Caon C, Zvartau-Hind M, Tselis A, Lisak R. Comparative assessment of immunomodulating therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2002; 16(8): 563-578.
57. Kappos L, Kesselring J. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 361(9371): 1821-1822.
58. Kappos L, Achtnichts L, Dahlke F, Kuhle J, Naegelin Y, Sandbrink R, Lindberg RL. Genomics and proteomics: role in the management of multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2005; 252 (Suppl. 3): iii21-iii27.
59. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K, Polman C, McFarland H. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004; 63(10): 1779-1787.
60. Kappos L. Effect of drugs in secondary disease progression in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004; 10(Suppl 1):S46-S54.
61. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, Boiko A, Chofflon M, Fazekas F, Freedman M, Gebeily S, Gouider R, Havrdova E, Jakab G, Karabudak R, Miller A. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *European Journal of Neurology* 2006; 13(1): 61-71.

62. Kendrick M, Johnson KI. Long-term treatment of multiple sclerosis with interferon-beta may be cost effective. *Pharmacoeconomics* 2000; 18(1): 45-53.
63. Kilpatrick TJ, Butzkueven H. Immunosuppressive therapy is valuable in aggressive multiple sclerosis. *Journal of Clinical Neuroscience* 2000; 7(6): 561-563.
64. Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(Suppl. 5): S35-S41.
65. Leary SM, Thompson AJ. Primary progressive multiple sclerosis: current and future treatment options. *CNS Drugs* 2005; 19(5): 369-376.
66. Liu C, Blumhardt LD. Disability outcome measures in therapeutic trials of relapsing-remitting multiple sclerosis: effects of heterogeneity of disease course in placebo cohorts. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2000; 68(4): 450-457.
67. Linker RA, Stadelmann C, Diem R, Bähr M, Brück W, Gold R. Fortschritte in Pathogeneseforschung und Therapie der Multiplen Sklerose. Recent advances in pathogenesis and therapy of multiple sclerosis. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2005; 73(12): 715-727.
68. Lublin F. Multiple sclerosis trial designs for the 21st century: building on recent lessons. *Journal of Neurology* 2005; 252(Suppl. 5):v46-v53.
69. Lublin F. History of modern multiple sclerosis therapy. *Journal of Neurology* 2005; 252(Suppl. 3): iii3-iii9.
70. Lutton JD, Winston R, Rodman TC. Multiple sclerosis: etiological mechanisms and future directions. *Experimental Biology and Medicine* 2004; 229(1): 12-20.
71. Lyseng-Williamson KA, Plosker GL. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: defining the role of subcutaneous recombinant interferon-beta-1a (Rebif®) (Brief record). *Disease Management & Health Outcomes* 2002; 10(5): 307-325.
72. Macchiardi F, Boneschi FM, Cohen D. Pharmacogenetics of autoimmune diseases: research issues in the case of Multiple Sclerosis and the role of IFN-beta. *Journal of Autoimmunity* 2005; 25(Suppl.): 1-5.
73. Mäurer M, Gold R, Toyka KV, Rieckmann P. Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose mit rekombinanten Interferon-beta-Präparaten. Aspekte zur Pharmakologie und Dosierung Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with recombinant interferon-beta preparations. *Nervenarzt* 2001; 72(2): 108-116.
74. McCormack PL, Scott LJ. Interferon-beta-1b: a review of its use in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004; 18(8): 521-546.
75. McCormack PL, Scott LJ. Spotlight on Interferon-beta-1b in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *BioDrugs - Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy* 2004; 18(5): 343-347.
76. Miller DH, Leary SM, Thompson AJ. Overview of London trial of intramuscular interferon-beta 1a in primary-progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004; 10(Suppl. 1): S56-S57.
77. Montalban X. The pros and cons of early treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Journal of neurology* 2004; 251(Suppl. 4): iv30-iv34.
78. Montalban X. Overview of European pilot study of interferon beta-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004; 10(Suppl. 1):S62.
79. Monzani F, Caraccio N, Dardano A, Ferrannini E. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clinical and Experimental Medicine* 2004; 3(4): 199-210.
80. Murdoch D, Lyseng-Williamson KA. Subcutaneous recombinant interferon-beta-1a (Rebif): a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs* 2005; 65(9): 1295-1312.
81. Myers LW. Immunologic therapy for secondary and primary progressive multiple sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2001; 1(3): 286-293.

82. Noseworthy JH. Management of multiple sclerosis: current trials and future options. *Current Opinion in Neurology* 2003; 16(3):289-297.
83. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology* 2002; 59(Suppl. 3): S1-33.
84. Pierson SH, Griffith N. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Behavioural Neurology* 2006; 17(1): 53-67.
85. Prieto JM, Lema M. Interferon beta en la esclerosis multiple Interferon beta in multiple sclerosis. *Revista de Neurologia* 2003; 36(10): 980-990.
86. Revel M. Interferon-beta in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics* 2003; 100(1): 49-62.
87. Rice GP, Ebers GC, Fredrikson S, Mason D, Tesser F, Filippini G, Rice George PA. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(2006 Issue 3):CD005181.
88. Rich SR, Coleman IC, Cook R, Hum DS, Johnson B, Maves T, Mazanec WJ, Miller JR, Proveaux WJ, Rossman HS, Stuart WH. Stepped-care approach to treating MS: a managed care treatment algorithm. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2004; 10(Suppl. B): S26-S32.
89. Rieckmann P, Toyka KV. Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis: new aspects and practical application. *Nervenarzt* 2002; 73(6): 556-563.
90. Rieckmann P, Toyka KV. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis: New aspects and practical application. *Journal of Neurology* 2004; 251(11): 1329-1339.
91. Río J, Montalban X. Interferon-beta 1b in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2005; 6(16): 2877-2886.
92. Rossman HS. Neutralizing antibodies to multiple sclerosis treatments. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2004; 10(Suppl. B): S12-S19.
93. Rovaris M, Filippi M. Interventions for the prevention of brain atrophy in multiple sclerosis : current status. *CNS Drugs* 2003; 17(8): 563-575.
94. Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab: alpha 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2004; 4(4): 571-580.
95. Sandberg-Wollheim M. Interferon-beta1a treatment for multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2005; 5(1): 25-34.
96. Schreiner B, Kieseier BC, Hartung HP, Hohlfeld R, Wiendl H. Blockade von Adhäsionsmolekülen mit Natalizumab in der Therapie der Multiplen Sklerose. Aktueller Studienstand Blocking adhesion molecules with natalizumab in multiple sclerosis. *Nervenarzt* 2005; 76(8): 999-1005.
97. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, Selmaj K, Visser LH, Sørensen PS. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: Report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *European Journal of Neurology* 2005; 12(12): 939-946.
98. Siddiqui MA, Wellington K. Intramuscular interferon-beta-1a: in patients at high risk of developing clinically definite multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2005; 19(1):55-61.
99. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005; 76(4):469-475.
100. Sorensen P. Early-stage multiple sclerosis: what are the treatment options? *Drugs* 2004; 64(18):2021-2029.
101. Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, Polman C, Pozzilli C, Ross C. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2005; 12(11): 817-827.
102. Steinman L. Blocking adhesion molecules as therapy for multiple sclerosis: natalizumab. *Nature Reviews Drug Discovery* 2005; 4(6): 510-518.

103. Stuart WH. Clinical management of multiple sclerosis: the treatment paradigm and issues of patient management. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2004; 10(Suppl. B): S19-S25.
104. Stuart WH, Vermersch P. Concomitant therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(Suppl. 5): S28-S34.
105. Tardieu M, Mikaeloff Y. Multiple sclerosis in children. *International MS Journal - MS Forum* 2004; 11(2): 36-42.
106. Tedeschi G, Gallo A. Multiple sclerosis patients and immunomodulation therapies: the potential role of new MRI techniques to assess responders vs. non-responders. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2005; 26(Suppl 4): S209-S212.
107. Tremlett H, Oger J. Hepatic injury, liver monitoring and the beta-interferons for multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2004; 251(11):1297-1303.
108. Ursell MR, O'Connor PW. Natalizumab and other monoclonal antibodies. *Neurologic Clinics* 2005; 23(1):233-46.
109. Vartanian T, Sölberg SP, Rice G. Impact of neutralizing antibodies on the clinical efficacy of interferon beta in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2004; 251(Suppl. 2):ii25-ii30.
110. Vartanian TK, Zamvil SS, Fox E, Sorensen PS. Neutralizing antibodies to disease-modifying agents in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(Suppl. 5): S42-S49.
111. Vartanian T. An examination of the results of the EVIDENCE, INCOMIN, and phase III studies of interferon beta products in the treatment of multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics* 2003; 25(1): 105-118.
112. Waldman A, O'Connor E, Tennekoon GI. Childhood multiple sclerosis: A review. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2006; 12(2): 147-156.
113. Waubant E, Vukusic S, Gignoux L, Dubief FD, Achiti I, Blanc S, Renoux C, Confavreux C. Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology* 2003; 61(2): 184-189.
114. Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Combination therapy for multiple sclerosis: the treatment strategy of the future? *CNS Drugs* 2004; 18(12): 777-792.
115. Wiendl H, Hohlfeld R. Therapeutic approaches in multiple sclerosis: lessons from failed and interrupted treatment trials. *BioDrugs – Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy* 2002; 16(3): 183-200.
116. Wingerchuk DM, Noseworthy JH. Randomized controlled trials to assess therapies for multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 58(Suppl. 4): S40-S48.

8.3.1.2 Ausgeschlossen aus Recherchemodul „Primärstudien“

Studie (Ref Nr.)*	Ausschlussgrund
Baum 2006 (1)	Studiendauer weniger als ein Jahr
Byrne 2003 (2)	Kein RCT
de Jong 2005 (3)	Kein RCT
Graber 2004 (4)	Studiendauer weniger als ein Jahr
Kalanie 2004 (5)	Interferon vs. Immunglobulin
Kappos 2002 (6)	Kein RCT
Lin 2003 (7)	Kein RCT
Murray 2004 (8)	Kein RCT
Patten 2002 (9)	Kein RCT
Patti 2004 (10)	Keine Interferon-Natalizumabtherapie
Paty 2002 (11)	Kein RCT
Pozilli 2002 (12)	Keine Interferon-Natalizumabtherapie
Pryse-Phillips 2001 (13)	Kein RCT
Ross 2000 (14)	Kein RCT
Rudick 2000 (15)	Kein RCT
Rudick 2001 (16)	Kein RCT
Ruggieri 2003 (17)	Kein RCT
Salama 2003 (18)	Kein RCT
Shinto 2005a (19)	Kein RCT
Shinto 2005b (20)	Kein RCT
Siddiqui 2005 (21)	Kein RCT
Sleijfer 2005 (22)	Kein RCT
Tremlett 2003 (23)	Kein RCT
Tremlett 2005 (24)	Kein RCT
Trojano 2003 (25)	Kein RCT
Ulvestad 2004 (26)	Interferon alpha-2a
Vermersch 2005 (27)	Studiendauer weniger als ein Jahr
Wroe 2005 (28)	Studiendauer weniger als ein Jahr
* Referenznummer in der unten stehenden Liste	

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Liste

1. Baum K, Baumhackl U, Schautzer F, Seeldrayers P, Moonen G, Dive D, Decoo D, D'Hooghe M, Brochet B, Confavreux C, Roullet E, Edan G, Einhaeupl K, Gehlen W, Schimrigk S, Sindern E, Koelmel W, Hufnagel A, Hoffmann F, Heidenreich F, Petereit H, Sommer N, Zettl U, Komoly S, Csiba L, Vecsei L, Trojano M, Marrosu MG, Mancardi G, Pedrosa R, Genis D, Arbizu T, Merino AG, Kappos L, Bannermerschult R. Safety and tolerability of a 'refrigeration-free' formulation of interferon beta-1b - Results of a double-blind, multicentre, comparative study in patients with relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of International Medical Research* 2006; 34(1): 1-12.
2. Byrne E, Panitch H, Coyle P, Goodin D, O'Connor P, Weinshenker B, Li D, Francis G, Chang P, Monaghan E, Lublin FD, Kiebertz K, McDermott M, Griggs RC. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE trial [5] (multiple letters). *Neurology* 2003; 60(11): 1872-1873.
3. De Jong BA, Engelen M, Van S, I, Vermeulen M. Confusing Cochrane reviews on treatment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2005; 4(6): 330-331.
4. Graber J, Zhan M, Ford D, Kursch F, Francis G, Bever C, Panitch H, Calabresi PA, Dhib-Jalbut S. Interferon-beta-1a induces increases in vascular cell adhesion molecule: implications for its mode of action in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 2005; 161(1-2): 169-176.
5. Kalanie H, Gharagozli K, Hemmatie A, Ghorbanie M, Kalanie AR. Interferon Beta-1a and intravenous immunoglobulin treatment for multiple sclerosis in Iran. *European Neurology* 2004; 52(4): 202-206.
6. Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahlke F. Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001; 57(11): 1969-1975.
7. Lin X, Tench CR, Turner B, Blumhardt LD, Constantinescu CS. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis over four years: application of a reproducible automated technique in monitoring disease progression in a cohort of the interferon beta-1a (Rebif) treatment trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2003; 74(8): 1090-1094.
8. Murray TJ. Rationale and design of the prospective and retrospective observational study of Avonex and Rebif (PROOF) for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion* 2004; 20(1): 25-30.
9. Patten SB, Metz LM. Hopelessness ratings in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 2002; 32(2): 155-165.
10. Patti F, Amato MP, Filippi M, Gallo P, Trojano M, Comi GC. A double blind, placebo-controlled, phase II, add-on study of cyclophosphamide (CTX) for 24 months in patients affected by multiple sclerosis on a background therapy with interferon-beta study denomination: CYCLIN. *Journal of the Neurological Sciences* 2004; 223(1):69-71.
11. Paty DW. The importance of long-term follow-up in patients from clinical trials. *International MS Journal – MS Forum* 2002; 9(3): 76-78.
12. Pozzilli C, Antonini G, Bagnato F, Mainero C, Tomassini V, Onesti E, Fantozzi R, Galgani S, Pasqualetti P, Millefiorini E, Spadaro M, Dahlke F, Gasperini C. Monthly corticosteroids decrease neutralizing antibodies to IFNbeta1 b: a randomized trial in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2002; 249(1): 50-56.
13. Pryse-Phillips W. Ethical considerations for clinical trial design in MS. *International MS Journal – MS Forum* 2002; 9(1): 9-15.

14. Ross C, Clemmesen KM, Svenson M, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, Skovgaard GL, Bendtzen K. Immunogenicity of interferon-beta in multiple sclerosis patients: influence of preparation, dosage, dose frequency, and route of administration. Danish Multiple Sclerosis Study Group. *Annals of Neurology* 2000; 48(5): 706-712.
15. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Duda JT, Simon J. Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon beta-1a. *Multiple Sclerosis* 2000; 6(6): 365-372.
16. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Simonian NA, Campion MK, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownschidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Weistock-Guttman B, Whitham RH. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. 1997. *Neurology* 2001; 57(Suppl. 5): S25-S30.
17. Ruggieri RM, Settipani N, Viviano L, Attanasio M, Giglia L, Almasio P, La B, V, Piccoli F. Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2003; 24(5): 361-364.
18. Salama HH, Kolar OJ, Zang YC, Zhang J. Effects of combination therapy of beta-interferon 1a and prednisone on serum immunologic markers in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2003; 9(1): 28-31.
19. Shinto L, Sinsheimer S, Bourdette D. Complementary therapies in multiple sclerosis. *Integrative Medicine* 2005; 4(6): 30-37.
20. Shinto L, Yadav V, Morris C, Lapidus JA, Senders A, Bourdette D. The perceived benefit and satisfaction from conventional and complementary and alternative medicine (CAM) in people with multiple sclerosis. *Complementary Therapies in Medicine* 2005; 13(4): 264-272.
21. Siddiqui MA, Wellington K. Intramuscular interferon-beta-1a: in patients at high risk of developing clinically definite multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2005; 19(1): 55-61.
22. Sleijfer S, Bannink M, Van Gool AR, Kruit WHJ, Stoter G. Side effects of interferon-alpha therapy. *Pharmacy World and Science* 2005; 27(6): 423-431.
23. Tremlett H, Oger J. Adherence from across the pond: Six years of experience with beta-interferons for multiple sclerosis. *Pharmaceutical Journal* 2003; 271(7274): 649-653.
24. Tremlett H. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology* 2005; 64(1): 174-175.
25. Trojano M, Liguori M, Paolicelli D, Zimatore GB, De RF, Avolio C, Giuliani F, Fuiani A, Livrea P. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: an independent postmarketing study in southern Italy. *Multiple Sclerosis* 2003; 9(5): 451-457.
26. Ulvestad E, Aarseth JH, Vedeler C, Nyland H, Myhr KM. The effects of interferon-alpha2a on concentrations of immunoglobulins, complement and lymphocytes in patients with multiple sclerosis. *Scandinavian Journal of Immunology* 2004; 59(1): 103-108.
27. Vermersch P, Waucquier N, Michelin E, Bourteel H, Stojkovic T, De SJ. Beta1a interferon (Avonex®)-mycophenolate-mofetil (Cellcept®) association in multiple sclerosis: Result of study in phase II. *Revue Neurologique* 2005; 161(Suppl. 1): 1S36-1S37.
28. Wroe SJ. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. *Journal of International Medical Research* 2005; 33(3): 309-318.

8.3.1.3 Nicht-erhältliche Publikationen

1. Derwenskus J, Lublin FD. Use of interferon-beta in the treatment of multiple sclerosis. *Advances in Neurology* 2006; 98: 257-271.
2. Ford H, Nicholas R. Multiple sclerosis. *Clinical evidence* 2005;(14):1637-1651.
3. N. N. Interferon beta for multiple sclerosis (Brief record). HAYES, Inc 2004; 29.
4. Keeley KA, Rivey MP, Allington DR. Natalizumab for the treatment of multiple sclerosis and Crohn's disease. *Annals of Pharmacotherapy* 2005; 39(11): 1833-1843.
5. Rudick RA. Impact of disease-modifying therapies on brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging* 2004; 14(Suppl. 3): 54S-64S.
- 6.

8.3.2 Gesundheitsökonomische Aspekte**8.3.2.1 Ausgeschlossene Literatur der gesundheitsökonomischen Evaluation**

Studie (Ref Nr.)*	Ausschlussgrund
Clegg 2001 (1)	Technologie nicht relevant (keine IFNB)
Flachenecker 2003 (2)	Unsystematische Review
Flachenecker 2004 (3)	Unsystematische Review
* Referenznummer in der unten stehenden Liste	

IFNB = Interferon beta.

Liste

1. Clegg A, Bryant J, Milne R. Systematic Review of immunomodulatory drugs for the treatment of people with multiple sclerosis: Is there good quality evidence on effectiveness and cost? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2001; 70: 574-579.
2. Flachenecker P, Rieckmann P. Early intervention in multiple sclerosis. Better outcomes for patients and society? *Drugs* 2003; 63: 1525-1533.
3. Flachenecker P, Rieckmann P. Health outcomes in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 2004; 17: 257-261.

8.3.2.2 Nicht-erhältliche Publikationen

1. N. N. Neues aus Arzneimittel-Forschung und -Entwicklung. [News from drug research and development]. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2004;144: 21-33.
2. Fletcher G. Beta interferon and glatiramer acetate: A novel approach to ensuring cost effectiveness. *Scottish Medical Journal* 2002; 47: 1.
3. Erlanger SR, Inzerillo MT. Natalizumab (Tysabri) for relapsing multiple sclerosis. *P and T* 2006; 31: 376-378.
4. Tatarinova MY, Fokin IV, Boiko AN. The quality of life in multiple sclerosis and pharmaco-economical studies. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2002; 1(Suppl.): 76-80.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.