Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2025-B-300 Ocrelizumab

Stand: Januar 2026

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Ocrelizumab **[Multiple Sklerose bei Kindern]** **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<u>Maßnahmen gemäß Heilmittel-Richtlinie bzw. Heilmittel-Katalog:</u> • Physiotherapie • Ergotherapie • Stimm-, Sprech-, Sprach- und Schlucktherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>Nutzenbewertungsbeschlüsse nach § 35a SGB V</u> • Teriflunomid: Beschluss vom 20. Januar 2022 • Dimethylfumarat: Beschlüsse vom 18. Januar 2024 und 16. Mai 2024 • Fingolimod: Beschluss vom 20. Juni 2019
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ocrelizumab L04AG08 Ocrevus®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: „Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) ”
Schubtherapie *Glukokortikoide*	
Methylprednisolon H02AB04 generisc	Dieses Arzneimittel ist zur kurzzeitigen Behandlung von akuten Schüben der Multiplen Sklerose (MS) indiziert. Methylprednisolon kann die Schubdauer verkürzen, hat jedoch keinen Einfluss auf die Schubrate oder auf die Behinderungsprogression.
Prednisolon H02AB06 generisch	Dieses Arzneimittel ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. […] - Multiple Sklerose (zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glucocorticoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes)
Immuntherapeutika *Beta-Interferone*	
Interferon beta-1a L03AB07 Rebif®	Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose verwendet. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert. Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden. <u>Abschnitt 4.2:</u> *Kinder und Jugendliche* Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Kindern und Jugendlichen wurden jedoch Sicherheitsdaten zu Rebif aus den Patientenakten von Kindern (n=52) und Jugendlichen (n=255) erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern (2 bis 11 Jahre alt) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm subkutan dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rebif bei Kindern im Alter von weniger als 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Rebif darf in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.
Interferon beta-1b L03AB08 Betaferon®	Dieses Arzneimittel ist indiziert zur Behandlung von: - Patienten mit erstmaligem demyelisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht. - Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben. - Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren. <u>Abschnitt 4.2</u> *Kinder und Jugendliche* Es wurden keine klinischen oder pharmakokinetischen Studien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In begrenztem Umfang vorliegende veröffentlichte Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12 – 16 Jahren, denen Betaferon 8,0 Mio. I.E. jeden zweiten Tag subkutan injiziert wird, ähnlich ist wie bei Erwachsenen. Zur Anwendung von diesem Arzneimittel bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine Daten vor, daher sollte dieses Arzneimittel bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden.
Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren	
Fingolimod L04AA27 generisch	Dieses Arzneimittel ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und **Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren** angezeigt: - Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie *oder* - Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen, bei einer Magnetresonanztomographie (MRT)des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.
Sonstige	
Azathioprin L04AX01 generisch	Azathioprin ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. <u>Abschnitt 4.2:</u> *Multiple Sklerose*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Azathioprin bei Multipler Sklerose im Kindesalter vor. Daher wird die Anwendung von Azathioprin bei Kindern in dieser Indikation nicht empfohlen.
Dimethylfumarat L04AX07 generisch	Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten sowie **Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren** mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.
Glatirameracetat L03AX13 generisch	Dieses Arzneimittel wird angewendet zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS). Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS. Abschnitt 4.2: *Kinder und Jugendliche* Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glatirameracetat bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Die in begrenztem Umfang vorhandenen veröffentlichten Daten weisen jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12 bis 18 Jahren, die täglich 20 mg Glatirameracetat subkutan erhalten, mit dem von Erwachsenen vergleichbar ist. Zur Anwendung von Glatirameracetat bei Kindern unter 12 Jahren liegen nicht genügend Daten vor, um eine Empfehlung zur Anwendung geben zu können. Daher ist Glatirameracetat bei dieser Patientengruppe nicht anzuwenden.
Teriflunomid L04AA31 generisch	Dieses Arzneimittel ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-300 (Beratung nach § 35a SGB V) Ocrelizumab

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	5. Dezember 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 5
3.3 Leitlinien 18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 23
Referenzen 25

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
ARR	Annualized relapse rate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DMT	Disease-modifying therapy
ECRI	Emergency Care Research Institute
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EG	Empfehlungsgrad
EMA	European Medicines Agency
ES	Evidenzstärke
FDA	Food and Drug Administration
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IA	Immunadsorption
KKP	Klinische Konsenspunkte
LoE	Level of Evidence
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NEDA	No evidence of disease activity
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
PE	Plasmapherese
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
POMS	Pediatric-onset multiple sclerosis
RCT	Randomised controlled trial
RRMS	Relapsing-remitting multiple sclerosis
SAE	Serious adverse event
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematischer Review
TRIP	Turn Research into Practice Database
V.a.	Verdacht auf
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von pädiatrischen Patienten ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS).

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die Literaturrecherche erfolgte am 25.08.2025 und am 11.11.2025 erfolgte eine Überprüfung der iterativen Handsuche. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2413 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt zwei Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Sladowska K et al., 2025 [2].

Efficacy and safety of disease-modifying therapies in pediatric-onset multiple sclerosis: A systematic review of clinical trials and observational studies

Fragestellung

To review the efficacy and safety profile of disease-modifying therapies (DMTs) in patients with relapsing pediatric-onset multiple sclerosis (POMS).

Methodik

Population:

- Pediatric patients (i.e., under the age of 18 years) with a diagnosis of RRMS or active secondary progressive MS

Intervention/Komparator:

- All DMTs approved by the EMA and/or FDA for the treatment of adults with relapsing course of MS (RMS): interferons beta (1a or 1b), peginterferon, glatiramer acetate, teriflunomide, fumarates (dimethyl fumarate or diroximel fumarate), ozanimod, ponesimod, ofatumumab, ocrelizumab, cladribine, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ublituximab, and also rituximab (not approved but used in clinical practice in adults with RMS)

Endpunkte:

- Relapse rate or annualized relapse rate (ARR)
- Percentage of relapse-free patients
- Disability progression as assessed by the Expanded Disability Status Scale (EDSS)
- Percentage of patients with no evidence of disease activity (NEDA)
- MRI findings (new gadoliniumenhancing [Gd+] lesions New or newly enlarging T2 lesions)
- Safety profile (adverse events [AEs], serious AEs [SAEs], discontinuation due to an AEs, individual most common AEs expressed as a percentage of patients with an outcome)

Recherche/Suchzeitraum:

- The search was conducted using MEDLINE (via PubMed), EMBASE, and the Cochrane Library databases from inception to July 2024. The search strategy was based on the medical subject heading (MeSH) terms or Emtree terms combined with Boolean logical operators. The reference lists of included studies were also searched. A study was included if it met the prespecified criteria.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of eligible RCTs was evaluated using the Cochrane risk-of-bias tool 2.0 for randomized trials. The tool allows the assessment of the following domains: allocation

sequence generation, allocation concealment, deviations from intended interventions, missing outcome data, outcome measurement, selective reporting, and "other issues". The domain-based assessment allows the following ratings to be assigned to each domain: low risk of bias ("+"), high risk of bias ("-"), or some concerns ("?"). The overall risk score was based on the highest level of risk identified in one of these domains. The robvis tool was used to graphically present the results of the risk of bias assessment for individual trials.

- The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (Wells et al., 2024) was used to assess the quality of nonrandomized studies with a control group (cohort studies), while the NICE scale was used for single-arm studies (case series).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 Studien (24 Publikationen)
- 1609 pediatric patients with MS

Charakteristika der Studien:

Table 1
Methodology of studies included in systematic review.

Study	Methodology	Assessed DMT(s) and number of patients (N)	Length of treatment/ follow-up
Randomized controlled trials			
TERIKIDS (Chitnis et al., 2021; Kuhle et al., 2023; Chitnis et al., 2024)	RCT, double blind, phase III, multi-center, parallel groups	*po* TER QD; in week run-in phase, patients received oral placebo or a half dose of TER (patients ≤40 kg, 3.5 mg TER; patients >40 kg, 7 mg TER). At the end of the run-in period, TER dosages were adjusted on the basis of individual pharmacokinetic parameters to ensure that patients reached exposure similar to that seen in adults treated with the 14 mg. If a patient's predicted pharmacokinetic parameters were equal to or less than the adult range of predicted parameters for a repeated dose of 7 mg, then such patients were assigned the 7 mg per-day dosage if body weight was 20–40 kg, or the 14 mg dosage if body weight was higher than 40 kg. If a patient's pharmacokinetic parameters were higher than the adult range of predicted parameters, then the assigned dosages per day were 3.5 mg (20–40 kg) and 7 mg (>40 kg) ($N = 109$) vs placebo ($N = 57$) Extension: *po* TER OD ($N = 152$)	96 weeks of RCT phase + up to 192 weeks open label extension (TER only)
CONNECT (Vermersch et al., 2022)	RCT, open-label, rather-blind, phase III, multi-center, parallel groups	*po* DMF 120 mg BID for the first 7 days and 240 mg BID thereafter ($N = 78$) vs *im* IFNβ–1a 7.5 μg once on day 1, with subsequent doses increased by 7.5 μg each week for 3 weeks until the recommended dose of 30 μg once weekly was achieved ($N = 72$)	96 weeks
PARADIGMS (Chitnis et al., 2018; Arnold et al., 2020; Krupp et al., 2022; Deiva et al., 2020)	RCT, double-blind, phase III, multi-center, parallel groups	*po* FTY QD 0.5 mg, or 0.25 mg QD for patients with a body weight of ≤40 kg ($N = 107$) vs *im* IFNβ–1a 30 μg QW ($N = 108$)	24 weeks
Pakdaman et al. 2006 (Pakdaman et al., 2006)	RCT, blinded only examiner of MRI, no information about phase, parallel groups	*im* IFNβ–1a 15μg QW ($N = 8$) vs no DMT ($N = 8$)	4 years
Other studies with a control group or large single-arm studies			
Nasr et al. 2024 (Z Nasr et al., 2024)	Observational, retrospective, multi-center, cohort study	OCR 600 mg Q24W ($N = 52$) or FTY (no information about dosing) ($N = 87$)	Median follow-up for OCR:15 months Median follow-up for FTY: 22 months
Huppke et al. 2019 (Huppke et al., 2019)	Observational, retrospective, single center, cohort study	NAT (no information about dosing; probably standard dosing) ($N = 68$, including $N = 55$ treated with ≥6 months follow-up) vs FTY (no information about dosing; probably standard dosing) ($N = 27$, including $N = 23$ treated with ≥6 months follow-up)	Minimum 12 months before and after NAT or FTY treatment; mean follow up for NAT: 21.8 months; mean follow up for FTY: 11 months

ITEMS (Ghezzi et al., 2009; Ghezzi, 2005; Ghezzi et al., 2005; Ghezzi et al., 2007)*	Multi-center, cohort, Italian database	*im* IFNβ−1a 30 µg QW ($N = 77$) or *sc* IFNβ−1a 22 µg TIW ($N = 36$) vs *sc* IFNβ−1b 8 million IU Q2D ($N = 3$) vs *sc* GA 20 mg QD ($N = 14$). Usually the treatment with interferon beta was started with 25–50 % of the whole dose which was reached in all cases within 1–2 months.	Mean (SD) treatment duration of 53.6 ± 27.0 months for IFNβ−1a, 59.9 ± 39.5 months for IFNβ−1b and 74.6 ± 35.5 months for GA
Saponaro et al. 2023 (Saponaro et al., 2023)	Observational, retrospective, multi-center, cohort study	IFNβ−1a ($N = 54$; no information about dosing) or newest DMTs (no information about dosing; FTY $N = 35$, TER $N = 16$, DMF $N = 15$ or NAT $N = 13$, rituximab or OCR, $N = 3$, GA $N = 2$) [including switching between DMTs] (all patients $N = 78$)	Median follow up [IQR]: 4.1 years (2.8–6.4)
Abdel-Mannan 2021 (Abdel-Mannan et al., 2021)	Observational, retrospective, multi-center, cohort study	IFNβ, GA, DMF, FTY, NAT, TER, ALZ [including switching between DMTs; no information about dosing] ($N = 103$)	Median follow-up from first clinical presentation [IQR]: 3.8 (3–7) and from DMT initiation: 2.8 years (2.1–3.6) years
BETAPAEDIC (Gäartner et al., 2017)	Observational, prospective, open-label, multi-center, single-arm study	*sc* IFNβ−1b 250 µg EOD ($N = 67$)	Up to 2 years
Baroncini et al. 2022 (Baroncini et al., 2022) **(extended results of** (Ghezzi et al., 2013, 2010, 2013, 2015)*)	Observational, retrospective, multi-center, single-arm study	*iv* NAT 300 mg, every 28 days ($N = 92$) 27 % of patients were shifted to extended-dose regimen at some point	Up to 11 years; patients received 61.9 ± 35.2 (range 6–140) NAT infusions, staying on treatment for 67.5 ± 38.6 months (range 6–136).
REPLAY - 2013 (Tenembaum et al., 2013)	Retrospective, multi-center, single-arm phase IV trial	*sc* IFNβ−1a (at treatment initiation, doses were 44 µg TIW for $N = 145$ patients, 22 µg TIW for $N = 38.1$ %), $N = 307$, analysis for $N = 298$ with MS	In the MS analysis set, the median (range) follow-up: 1.13 years (1 day to 13.8 years) prior to *sc* IFNβ−1a initiation and 2.03 (0–12.5) years after starting *sc* IFNβ−1a. Mean (SD) time on interferon beta-1a therapy in the total analysis set was 2.12 (2.11) years; median 1.3 years (range, 1 day to 12.5 years).
Pohl et al. 2005 (Pohl et al., 2005)	Retrospective, single-center, single-arm	In most patients ($n = 46$), treatment was initiated with 22 µg IFNβ−1a TIW. In five patients with highly active disease, treatment was started with 44 µg IFNβ−1a TIW. Patients receiving the low dose were switched to the high dose in the presence of disease activity, $N = 51$	IFNβ−1a treatment for a mean (range) 1.8 years (1 month to 4.4 years).

ALZ – alemtuzumab; BID – two times a day; DMF – dimethyl fumarate; DMT – disease modifying therapy; FTY – fingolimod; GA – glatiramer acetate; *im* – intramuscular; IFNβ−1a – interferon beta-1a; IFNβ−1b – interferon beta-1b; IQR – interquartile range; IU – international units; *iv* – intravenous; MRI – magnetic resonance imaging; N – number of randomized or included patients; NAT – natalizumab; OCR – ocrelizumab; *po* – orally; QW – once weekly; Q24W – once every 24 weeks; QD – once daily; Q2D – every other day; *sc* – subcutaneously; RCT – randomized controlled trial; SD – standard deviation; TIW – 3 times a week; TER – teriflunomide. * Due to the availability of several references to the study, the results of the most recent one, concerning the largest number of patients and with the longest follow-up period, were included.

Charakteristika der Studienpopulationen:

Trial	Trial arms	Diagnosis – type of MS	N	Age, mean (±SD) [years]	Sex, % of female	Duration of MS from first symptoms, mean (±SD) [years] unless otherwise specified	Number of relapses in last year, mean (±SD) unless otherwise specified	Baseline EDSS, mean (±SD) unless otherwise specified	Previous DMT /patients previous treated with DMT therapies, n (%)	
RCT										
TERIKIDS	TER	RMS	109	14.6±2.0	66%	2.4±2.1	1.6±0.7	1.2±0.9	In past 2 years:	19 (17%), mainly IFNβ-1a (10%)
	Placebo		57	14.7±2.1	68%	2.3±2.2	1.4±0.7	1.4±0.9		14 (25%), mainly IFNβ-1a (18%)
CONNECT	DMF	RRMS	78	14.9±1.6	66.7%	1.7±1.9	1.6±1.0	1.1±1.0	31.9%, mainly IFNβ-1a (5.6%)	
	im IFNβ-1a)		72	15.0±1.6	68.1%	1.2±1.3	11.5±0.7	1.2±1.1	29.5%, mainly IFNβ-1a (12.8%)	
PARADIGMS	FTY	RMS	107	15.2±2.0	65.4%	1.9±1.7	2 years before screening: 2.4±1.4	1.5	35.5%, mainly any interferon (31.8%)	
	im IFNβ-1a		108	15.4±1.6	59.3%	2.4±2.1	2 years before screening: 2.5±1.3	1.6	32.4%, mainly any interferon (32.4%)	
Pakdaman et al. 2006	*im* IFNβ-1a	RRMS	8	13.2	-	1.8	Range: 2-4 relapses before study; at least 2 in prior two years	Range: 0-3	-	
	No DMT		8	11.2	-	1.6	Range: 2-3 relapses before study; at least 2 in prior two years			
Studies with control groups										
Nasr et al. 2024	OCR	RMS	52	16.5 (1.4)	75%	-	RR (mean): 0.64	Median: 1 (IQR: 0-1.5)	6 months pre-initiation of treatment, n (%): 52%, mainly DMF (9%), NAT (8%)	
	FTY		87	15.6 (1.9)	62%	-	RR (mean): 0.43	Median: 1 (IQR: 0-1.5)		
Huppke et al. 2019	NAT	Highly active RMS	55	15 (range: 2-83)	40%^	24.7 (range: 2-83) months	Mean ARR: 2.1	1.6 (range: 0-6)	47 (78.3%) patients preatreated with first-line DMTs	

Trial	Trial arms	Diagnosis – type of MS	N	Age, mean (±SD) [years]	Sex, % of female	Duration of MS from first symptoms, mean (±SD) [years] unless otherwise specified	Number of relapses in last year, mean (±SD) unless otherwise specified	Baseline EDSS, mean (±SD) unless otherwise specified	Previous DMT /patients previous treated with DMT therapies, n (%)
	FTY		23	16 (range: 4-18)	26.1%^	41 (range: 10-119) months	Mean: 1.69	0.75 (range: 0-2.5)	
ITEMS *	*im* or *sc* IFNβ-1a	RMS	77	At disease onset: 11.4 (3.1)	M: F: 30/47	23.3 (15.9) months	ARR: 2.5 (1.9)	1.3 (1.0)	No information, probably patients naïve to DMT
	sc IFNβ-1b		39	At disease onset: 12.6 (2.6)	M:F: 14/25	19.0 (17.2) months	ARR: 3.2 (2.5)	1.7 (0.8)	
	GA		14	At disease onset: 13.1 (1.5)	M:F: 3/11	10.9 (8.0) months	Mean ARR: 2.9 (1.8)	1.1 (0.4)	
Single-arm studies									
Saponaro et al. 2023	IFNβ-1a (no information about dosing) or newest DMTs no information about dosing	RMS	78	Median age at onset [IQR]: 14.1 [12.2-15.0]	74%	-	Mean ARR including first episode: 1.65	-	Most patients switched between DMTs; in 67% of cases, the first treatment given is IFNβ -1a. NAT was used as second- or third-line treatment for 12 patients (92.3%). Nine patients (11.5%) were first treated with FTY, but most patients in this group (51.4%) received it as second-line treatment. TER and DMF were used as first-line treatments for eight (10.3%) and as second-line treatments for six (7.7%) patients.
Abdel-Mannan 2021	IFNβ, GA, DMF, FTY, NAT, TER, ALZ [including switching between DMTs]	RRMS	103	At presentation: mean (IQR): 14.0 (12.0-14.8)	M:F 1:2.7	Time from initial presentation to DMT, median (IQR): 1.2 (0.7-2.0)	Relapses before DMT, median (IQR): 2 (1-3)	Before DMT median (IQR): 1.0 (0-1.5)	Sixty-three (61%) patients were treated with 1 DMT, 37 (36%) were treated with 2 DMTs, and 3 (3%) were treated with 3 or more DMTs.
BETAPAEDIC	*sc* IFNβ-1b	RRMS	65	14.2 (1.3)	50 (76.9%)	Time since disease onset: 10.8 (18.0) months	Number of clinical events in the previous 24 months: 2.2 (1.4)	0.6 (1.0)	All patients treatment-naive

Trial	Trial arms	Diagnosis – type of MS	N	Age, mean (±SD) [years]	Sex, % of female	Duration of MS from first symptoms, mean (±SD) [years] unless otherwise specified	Number of relapses in last year, mean (±SD) unless otherwise specified	Baseline EDSS, mean (±SD) unless otherwise specified	Previous DMT /patients previous treated with DMT therapies, n (%)
Baroncini et al. 2022 [68] (extended results of *)	NAT	RRMS	92	14.7 (2.4)	55 (60%)	Time since disease onset – median [IQR]: 17.5 [10.2-32.7] months	Mean ARR 1 year before treatment (SD): 2.2 (1.2)	2.5 (0.9)	Naive to DMT: 34 (37%)
REPLAY	*sc* IFNβ-1a	RRMS (99.0%)	307	14.0 (3.0)	190 (61.9%)	-	Mean ARR: 1.79	-	-
Pohl et al. 2005	*sc* IFNβ-1a	RRMS	51	At disease onset: 13.4 (range: 6.8-15.8) years	36 (70.6%)	2.0 (range: 0.1-6.7)	Mean ARR: 1.9 (range: 0.4-7.6)	Median: 1.5 (range: 0.0-5.5)	-

ALZ – alemtuzumab; ARR – annualized relapse rate; DMF – dimethyl fumarate; DMT – disease modifying therapy; EDSS - Expanded Disability Status Scale; FTY – fingolimod; GA – glatiramer acetate; MS – multiple sclerosis; im – intramuscular; IFNβ-1a – interferon beta-1a; IFNβ-1b – interferon beta-1b; IQR – interquartile range; NAT – natalizumab; OCR – ocrelizumab; RCT – randomized controlled trial; RR – relapse rate; RMS – relapsing multiple sclerosis; RRMS – relapsing-remitting multiple sclerosis; sc – subcutaneously; SD – standard deviation; TER – teriflunomide

*Due to the availability of several references to the study, the results of the most recent one, concerning the largest number of patients and with the longest follow-up period, were included. ^Calculated based on available data

Qualität der Studien:

- RCTs:
  - The overall risk of bias of all the included RCTs TERIKIDS, CONNECT, PARADIGMS and Pakdaman et al. 2006 was assessed as “some concerns”. Three RCT provided data on the intention-to-treat analysis TERIKIDS, CONNECT, PARADIGMS, except for the Pakdaman et al. 2006, which did not provide information about the assessment on the effect of assignment to intervention. In one of the studies, Pakdaman et al. 2006 we found “some concern” regarding the randomization process, authors did not describe the randomization procedure in detail. All studies also indicate “some concern” in terms of deviations from intended interventions – especially the studies CONNECT and Pakdaman et al. 2006 were open-label studies. Due to the same reason in the CONNECT in the case of domain measurement of the outcome we also found “some concern”. Generally, all trials were described as randomized and in the two of them (TERIKIDS and PARADIGMS) patients and both assessors and/or investigators were blinded.

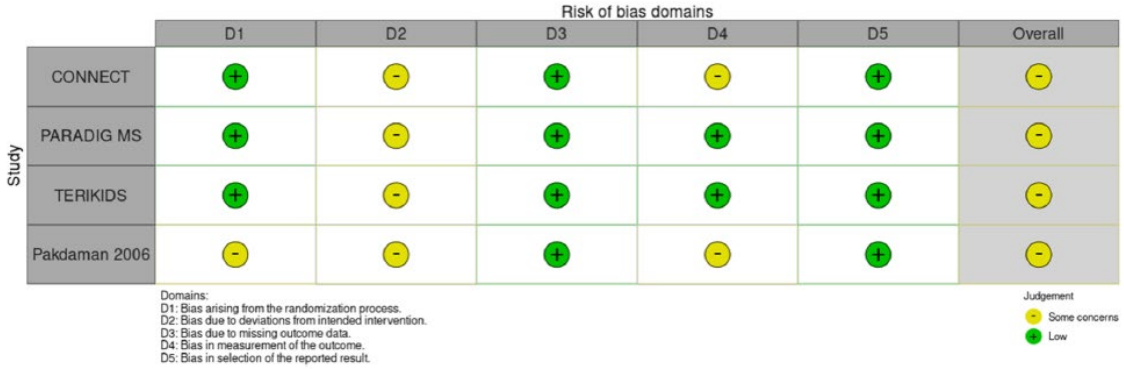


Fig. 2. Risk of bias assessment of included published randomized trials, using Cochrane risk-of-bias tool 2.0.

- Beobachtungsstudien:
  - The quality of three retrospective cohort studies Nasr et al. 2024, Huppke et al. 2019, ITEMS was assessed using a NOS. The reliability of cohort studies was assessed as high (Nasr et al., 2024 – 9/9, and Huppke et al. 2019, ITEMS – 8/9). We identified some concerns regarding the lack of confirmation that the demonstration of the outcome of interest was not present at the start of the study.
  - The remaining single-arm studies were rated on the NICE scale. All studies lost 1 point due to lack of information about the inclusion of consecutive patients in the study. The NICE quality rating ranged between 7 and 2 points. BETAPAEDIC study received 7 points, REPLAY study received 6 points, Saponaro et al. 2023 and Baroncini et al. 2022 received 5 points each, Abdel-Mannan 2021 received 4 points, and Pohl et al. 2005 received the lowest score (2 points).

Studienergebnisse:

- As 4 RCTs were identified, we assessed the feasibility of conducting an indirect comparison between the TERIKIDS and Pakdaman et al. 2006 trials as well as between the TERIKIDS and CONNECT trials. However, after assessing the homogeneity of the trials, an indirect comparison was found to have a high risk of bias due to significant differences in blinding and common comparator (placebo vs no DMT in TERIKIDS and Pakdaman et al. 2006) or different doses of the potential common comparator interferon beta-1a (TERIKIDS vs CONNECT), as well as significant differences in treatment or follow-up duration. Similarly, a reliable meta-analysis or an indirect

comparison was not considered feasible due to the small number of nonrandomized studies with a control group and the heterogeneity of study designs, interventions, and treatment or follow-up duration.

- Ergebnisse zur Wirksamkeit

Table 2
Efficacy outcomes of included studies.

Trial	Trial arms	N	ARR or RR		Patients relapse-free		Disability progression	NEDA	Gd+ lesions in MRI	New or enlarging T2 lesions in MRI
RCT										
TERIKIDS (Chitnis et al., 2021; Kuhle et al., 2023; Chitnis et al., 2024)	TER	109	–		Relapse free after 96 weeks: 59 % Probability of confirmed clinical relapse at week 96 (95 % CI): 0.39 (0.29–0.48)	HR=0.66 [95 % CI 0.39–1.11], $p > 0.05$	EDSS change vs baseline after 96 weeks (mean, SD): 0.0 (0.8)	12 %	Number of Gd+ lesions per MRI scan was reduced by teriflunomide compared with placebo by 75 % (relative risk 0.25, 0.13–0.51; $p < 0.0001$	Number of new or enlarged T2 lesions was reduced by teriflunomide compared with placebo by 55 % (relative risk: 0.45, 95 % CI: 0.29–0.71; $p = 0.0006$)
	Placebo	57	–		Relapse free after 96 weeks: 46 % Probability of confirmed clinical relapse at week 96 (95 % CI): 0.53 (0.36–0.68)		EDSS change vs baseline after 96 weeks (mean, SD): 0·1 (0·8)	4 %		
	Extension: TER (results from randomization up to 192 weeks)	152	–		–	Clinical relapse risk for TER/TER vs placebo/TER: HR (95 % CI): 0.62 (0.39–0.98; $p = 0.11$)	Risk of 24-week sustained disability progression for TER/TER vs placebo/TER: HR (95 % CI): 0.47 (0.23–0.96)	–	Number of Gd+ lesions for TER/TER vs placebo/TER -relative risk (95 % CI) 0.570 (0.33–0.98); $p = 0.043$	New or enlarging T2 lesions for placebo/TER - relative risk (95 % CI): 0.511 (0.34–0.76) $p = 0.001$
CONNECT (Vermersch et al., 2022)	DMF	78	Adjusted ARR: 0.24	Rate ratio: 0.46; $p = 0.006$	Relapse free: 66.2 %		EDSS change vs baseline (mean, SD): −0.03 (1.05) % of patients with disability progression: 9 %	–	–	Reduction in the number of lesions with DMF vs IFNβ−1a (95 % CI): 62.0 % (37.9 %–76.7 %); $p < 0.001$
	im IFNβ−1a	72	Adjusted ARR: 0.53		Relapse free: 52.3 %		EDSS vs baseline (mean, SD): 0.13 (0.75) % of patients with disability progression: 5.6 %	–	–	
PARADIGMS (Chitnis et al., 2018; Arnold et al., 2020; Krupp et al., 2022; Deiva et al., 2020)	FTY	107	ARR: 0.12	Rate ratio: 0.18; $p < 0.001$	Relapse free after 2 years: 85.7 %	Relative difference: 82 %; absolute difference: 0.55; $p < 0.001$	–	–		Annualized rate of new or newly enlarged T2 lesions (95 % CI)* Rate ratio: 0.47 (0.36–0.62)
	im IFNβ−1a	108	ARR: 0.67		Relapse free after 2 years: 38.8 %		–	–		
Pakdaman et al. 2006 (Pakdaman et al., 2006)	*im* IFNβ−1a	8	–		After: 1 year: 87.5 % 2 years: 50 % 4 years: 0 %	$p = 0.04$	EDSS after 4 years (mean): 2.4	$p = 0.01$ –	–	No changes between groups after 1 and 2 year, significantly less lesions after 3 and 4 years for interferon, compared to no DMT, $p = 0.006$
	no DMT	8	–		After: 1year: 62.5 % 2 years: 25 % 4 years: 0 %		EDSS after 4 years (mean): 3.3	–	–	
Studies with control groups and single-arm studies										
Nasr et al. 2024 (Nasr et al., 2024)	OCR	52	ARR before and after therapy: 0.64 (95 % CI: 0.38–1.09) vs 0.09 (95 % CI: 0.04–0.21)		–		EDSS before and after therapy (median, IQR): 1 (0–1.5) vs 1 (0–1.5)	–	% patients with Gd+ lesions before and after therapy: 71 % vs 7 %	% patients with T2 lesions before and after therapy: 83 % vs 0 %
	FTY	87	ARR before and after therapy: 0.43 (95 % CI: 0.29–0.65) vs 0.12 (95 % CI: 0.08–0.19)		–		EDSS before and after therapy (median, IQR): 1 (0–1.5) vs 1 (0–1.5)	–	% patients with Gd+ lesions before and after therapy: 63 % vs 28 %	% patients with T2 lesions before and after therapy: 78 % vs 47 %

Table 2 (*continued*)

Trial	Trial arms	N	ARR or RR	Patients relapse-free	Disability progression	NEDA	Gd+ lesions in MRI	New or enlarging T2 lesions in MRI
Huppke et al. 2019 (Huppke et al., 2019)	NAT	55	ARR before and after therapy: 2.14 vs 0.13; 94 % reduction, $p <$ 0.001	–	EDSS before and after therapy (mean): 1.6 vs 1.2; 25 % reduction, $p =$ 0.011	–	Gd+ lesions before and after therapy (mean): 6 vs 0.0.2, 97 % reduction, $p <$ 0.001	New T2+ lesions before and after therapy (mean): 13 vs 0.42, 96.8 % reduction, $p <$ 0.001
	FTY	23	ARR before and after therapy: 3 vs 2, 85 % reduction; $p <$ 0.002	–	–	–	Gd+ lesions before and after therapy (mean): 4.2 vs 0.28, 93 % reduction, $p <$ 0.001	New T2+ lesions before and after therapy (mean): 6 vs 1, 81 % reduction, $p <$ 0.001
ITEMS (Ghezzi et al., 2009, 2005, 2005, 2007)	*im* or *sc* IFNβ−1a	77	RR (relapse rate) before and during therapy (mean, SD): 2.9 ± 2.2 vs 0.3 ± 0.4 ($p < 0.0001$) in subjects who continued the treatment; 2.0 ± 1.4 vs 0.6 ± 0.7 ($p < 0.0001$) in those who were shifted to other drugs, 2.3 ± 1.9 vs 0.5 ± 0.7 ($p < 0.0001$) in those who subsequently stopped the therapy or were lost to follow up	–	EDSS before and during therapy (mean, SD): 1.2 ± 0.8 vs 1.3 ± 0.9 in subjects who continued the treatment; 1.7 ± 1.3 vs 1.3 ± 1.1 in those who were shifted to other drugs; 1.6 ± 1.5 vs 1.5 ± 1.1 in those who subsequently stopped the therapy or were lost to follow up	–	–	–
	sc IFNβ−1b/ IFNβ−1a	39 ($N = 36$ for IFNβ−1a and $N = 3$ for IFNβ−1b)	RR (relapse rate) before and during therapy (mean, SD): 3.2 ± 2.6 vs 1.0 ± 1.6 ($p = 0.011$) in subjects who continued the treatment; 3.2 ± 2.5 vs 0.8 ± 0.7 ($p < 0.0001$) in those who were shifted to other drugs	–	EDSS before and during therapy (mean, SD): 1.9 ± 0.9 vs 1.9 ± 1.0in subjects who continued the treatment; 2.1 ± 1.7 vs 1.6 ± 0.7 in those who were shifted to other drugs;	–	–	–
	GA	14	RR (relapse rate) before and during therapy (mean, SD): 3.1 ± 2.4 vs 0.2 ± 0.3 ($p = 0.012$) in subjects who continued the treatment; 2.7 ± 1.0 vs 0.4 ± 0.3 ($p = 0.028$) in those who were shifted to other drugs	–	EDSS before and during therapy (mean, SD): 0.7 ± 0.8 vs 1.0 ± 0.5 in subjects who continued the treatment; 1.5 ± 0.8 vs 1.3 ± 0.3 in those who were shifted to other drugs	–	–	–
Saponaro et al. 2023 (Saponaro et al., 2023)	IFNβ−1a	–	ARR before and after therapy: 1.65 vs 0.45, $p <$ 0.001	–	–	–	Risk of new Gd+ lesions before and after therapy: 0.51 vs 0.33, $p =$ 0.064	Risk of new Gd+ lesions before and after therapy: 0.95 vs 0.76, $p =$ 0.007
	FTY	–	ARR IFNβ−1a vs FTY: 0.45 vs 0.27, $p =$ 0.013	–	–	–	Risk of new Gd+ lesions IFNβ−1a vs FTY: 0.33 vs 0.26, $p =$ 0.180	Risk of new T2 lesions IFNβ−1a vs FTY: 0.76 vs 0.48, $p =$ 0.013
	TER	–	ARR IFNβ−1a vs TER: 0.45 vs 0.25, $p =$ 0.225	–	–	–	Risk of new Gd+ lesions IFNβ−1a vs TER: 0.33 vs 0.17, $p =$ 0.057	Risk of new T2 lesions IFNβ−1a vs TER: 0.76 vs 0.42, $p =$ 0.081

Table 2 (*continued*)

Trial	Trial arms	N	ARR or RR	Patients relapse-free	Disability progression	NEDA	Gd+ lesions in MRI	New or enlarging T2 lesions in MRI
	DMF	–	ARR IFNβ−1a vs DMF: 0.45 vs 0.14, p = 0.045	–	–	–	Risk of new Gd+ lesions IFNβ−1a vs DMF: 0.33 vs 0.27, p = 0.435	Risk of new T2 lesions IFNβ−1a vs DMF: 0.76 vs 0.52, p = 0.0002
	NAT	–	ARR IFNβ−1a vs NAT: 0.45 vs 0.03, p = 0.007	–	–	–	Risk of new Gd+ lesions IFNβ−1a vs NAT: 0.33 vs 0.1, p = 0.018	Risk of new T2 lesions IFNβ−1a vs NAT: 0.76 vs 0.2, p < 0.001
Abdel-Mannan 2021 (Abdel-Mannan et al., 2021)	IFNβ and GA	89	ARR before and after therapy: 1.9 vs 1.1, p < 0.001	–	–	–	–	–
	DMF	12	ARR before and after therapy: 1.1 vs 0.7, p = 0.3	–	–	–	–	–
	FTY	21	ARR before and after therapy: 1.9 vs 0.3, p = 0.01	–	–	–	–	–
	NAT	15	ARR before and after therapy: 1.7 vs 0.3, p = 0.04	–	–	–	–	–
	TER	3	ARR before and after therapy: 0.5 vs 0.5, p = 0.5	–	–	–	–	–
	ALZ	2	ARR before and after therapy: 1.2 vs 0.0, p = 0.1	–	–	–	–	–
BETAPAEDIC (Gäartner et al., 2017)	*sc* IFNβ−1b	65	ARR before and after therapy: 2.2 (SD: 1.4) vs 0.7 (1.1.)	28 (49.1 %) relapse free up to their last follow-up visit	% of patients with no EDSS progression: 40/52 (76.9 %)	23 (41.1 %) with NEDA-2 (relapse- and EDSS progression-free at last follow-up visit)	29 (52.7 %) had new Gd+ lesions up to the last visit	43 (78.2 %) had new T2 lesion up to the last visit
BETAPAEDIC (Gäartner et al., 2017)	*sc* IFNβ−1b	65	ARR before and after therapy: 2.2 (SD: 1.4) vs 0.7 (1.1.)	28 (49.1 %) relapse free up to their last follow-up visit	% of patients with no EDSS progression: 40/52 (76.9 %)	23 (41.1 %) with NEDA-2 (relapse- and EDSS progression-free at last follow-up visit)	29 (52.7 %) had new Gd+ lesions up to the last visit	43 (78.2 %) had new T2 lesion up to the last visit
Baroncini et al. 2022 (Baroncini et al., 2022) **(extended results of** (Ghezzi et al., 2013, 2010, 2013, 2015**)**	NAT	92	ARR before and after therapy: 2.2 (1.2) vs 0.08 (0.23), p < 0.001	–	EDSS before and at last infusion (median, IQR): 2.5 [2.0–3.0] vs 1.5 [1.0–2.5], p < 0.001 At last NAT infusion: 7 (8 %) had an EDSS worsened, 41 (44 %) were stable, and 44 (48 %) improved of at least 1 point	–	–	–
REPLAY (Tenembaum et al., 2013)	*sc* IFNβ−1a		ARR before and during therapy: 1.79 vs 0.47	–	–	–	–	–
Pohl et al. 2005 (Pohl et al., 2005)	*sc* IFNβ−1a	51	ARR before and during therapy: 1.9 vs 0.8	21 (41.2 %) relapse free	EDSS before and during therapy: median 1.5 vs 1.5	–	–	–

ALZ – alemtuzumab; ARR – annualized relapse rate; CI – confidence interval; DMF – dimethyl fumarate; DMT – disease modifying therapy; EDSS – Expanded Disability Status Scale; FTY – fingolimod; GA – glatiramer acetate; Gd+ - gadolinium-enhancing lesions on brain MRI; HR – hazard ratio; *im* – intramuscular; IFNβ−1a – interferon beta-1a; IFNβ−1b – interferon beta-1b; IQR – interquartile range; MRI – magnetic resonance imaging; NAT – natalizumab; NEDA – no evidence of disease activity; OCR – ocrelizumab; RCT – randomized controlled trial; RR – relapse rate; *sc* – subcutaneously; SD – standard deviation; TER – teriflunomide; T2 - T2-weighted images in MRI scans.

* Due to the availability of several references to the study, the results of the most recent one, concerning the largest number of patients and with the longest follow-up period, were included.

- Ergebnisse zur Sicherheit

Table 3
Safety outcomes of included studies.

Trial	Trial arms	AEs (%)	SAEs (%)	3 most common AE	Discontinuation due to AEs (%)	PML (%)
RCT						
TERIKIDS (Chitnis et al., 2021; Kuhle et al., 2023; Chitnis et al., 2024)	TER	88 %	11 %	Nasopharyngitis, hair thinning, upper respiratory tract infection	6 %	–
	Placebo	82 %	11 %	Hair thinning, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis	0 %	–
	Extension: TER (results from randomization up to 192 weeks)	TEAE: TER/TER: 81.0 % Placebo/ TER: 90.4 %	TER/TER: 14.0 % Placebo/TER: 28.8 %	Nasopharyngitis, alopecia, headache	TER/TER: 5.0 % Placebo/TER: 13.5 %	–
CONNECT (Vermersch et al., 2022)	DMF	TEAE: 94.9 %	23.1 %	Abdominal pain, flushing, MS relapse	6.4 %	–
	im IFNβ−1a	TEAE: 95.8 %	29.2 %	Influenza-like illness, MS relapse, headache	11.1 %	–
PARADIGMS (Chitnis et al., 2018; Arnold et al., 2020; Krupp et al., 2022; Deiva et al., 2020)	FTY	88.8 %	16.8 %	Headache, viral upper respiratory tract infection, upper respiratory tract infection,	4.7 %	–
	im IFNβ−1a	95.3 %	6.5 %	Influenza-like illness, viral upper respiratory tract infection, pyrexia,	2.8 %	–
Pakdaman et al. 2006 (Pakdaman et al., 2006)	*im* IFNβ−1a	–	–	Flu-like symptoms, isolated myalgia,	0 %	–
	no DMT	–	–	injection site reaction	0 %	–
Studies with control groups and single-arm studies						
Huppke et al. 2019 (Huppke et al., 2019)	NAT	–	–	Infusion related reaction	1.8 %^	–
	FTY	–	0 %	Transient lymphopenia, burning sensation in the legs	4.3 %^	–
ITEMS (Ghezzi et al., 2009; Ghezzi, 2005; Ghezzi et al., 2005; Ghezzi et al., 2007)*	IFNβ−1a	39 %	–	Flu-like syndrome, headache, myalgia	–	–
	IFNβ−1b/ IFNβ−1a	–	–	Injection skin reaction, flu-like syndrome, headache	–	–
	GA	28.6 %	–	Skin injection reaction, dyspnea, fatigue	–	–
Saponaro et al. 2023 (Saponaro et al., 2023)	IFNβ−1a	48 %	Severe (≥3 severity): 8 %	Flu-like illness, headache, injection site reaction, nausea/vomiting	–	–
	FTY	10 %	Severe (≥3 severity) 10 %	Nausea/vomiting, lymphopenia, headache	–	–
	TER	40 %	Severe (≥3 severity) 0 %	Hair loss, headache	–	–
	DMF	53.9 %	Severe (≥3 severity) 0 %	Flush, nausea/vomiting, headache	–	–
	NAT	0 %	0 %	–	–	–
BETAPAEDIC (Gäartner et al., 2017)	*sc* IFNβ−1b	91.0 %	4.1 %	Influenza-like illness, headache, injection-site reactions	3 %	–
Baroncini et al. 2022 (Baroncini et al., 2022) **(extended results of (** Ghezzi et al., 2013, 2010, 2013, 2015))*	NAT	–	0 %	–	0 %	–
REPLAY (Tenembaum et al., 2013)	*sc* IFNβ−1a	61.9 %	3.9 %	Injection site reaction, influenza-like symptoms, hepatic disorders; increased level of liver transaminases	11.7 %	–
Pohl et al. 2005 (Pohl et al., 2005)	*sc* IFNβ−1a	–	3.9 %	Injection-site reaction, flu-like symptoms, gastrointestinal symptoms	17.6 %	–

AE(s) – adverse event(s), DMF – dimethyl fumarate; DMT – disease modifying therapy; FTY – fingolimod; GA – glatiramer acetate; *im* – intramuscular; IFNβ−1a – interferon beta-1a; IFNβ−1b – interferon beta-1b; MS – multiple sclerosis; NAT – natalizumab; OCR – ocrelizumab; PML – progressive multifocal leukoencephalopathy; RCT – randomized controlled trial; SAE – serious adverse events; *sc* – subcutaneously; TEAE – treatment-emergent adverse events; TER – teriflunomide.
* Due to the availability of several references to the study, the results of the most recent one, concerning the largest number of patients and with the longest follow-up period, were included. ^percentage calculated from available data in reference.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, there is a lack of high-quality evidence for most DMTs in POMS and there is a high unmet need for conducting RCTs in this area. The efficacy and safety profile of 8 DMTs assessed in the included studies is similar to that reported for adults with relapsing MS. Despite limitations inherent to the methodological quality of the included studies, this systematic review provides the most up-to-date results for DMTs used in current clinical practice.

Kommentare zum Review

In diesem systematischen Review (SR) wurden sowohl RCTs als auch Beobachtungsstudien eingeschlossen. Einige der RCTs werden auch in der S1 Leitlinie der AWMF genannt (siehe

unten), teilweise enthält der SR aber aktuellere Publikationen/Analysen zu diesen RCTs. Es wird darauf hingewiesen, dass die Wirkstoffe Alemtuzumab, Natalizumab und Ocrelizumab, welche teilweise in den im SR eingeschlossenen Beobachtungsstudien untersucht wurden, für Kinder/Jugendliche mit RRMS nicht zugelassen sind.

Wie die Autoren des SR in ihrem Fazit bereits erwähnen, ist die Evidenz zu Therapien für die pädiatrische MS sehr begrenzt. Es gilt zu beachten, dass sowohl bei den RCTs als auch den Beobachtungsstudien die Patientenzahl pro Behandlungsarm teils sehr gering ist.

Referenzen aus SR

- Abdel-Mannan, O.A., Manchoon, C., Rossor, T., et al., 2021. Use of disease-modifying therapies in pediatric relapsing-remitting multiple sclerosis in the United Kingdom. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 8, e1008. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001008.
- Arnold, D.L., Banwell, B., Bar-Or, A., et al., 2020. Effect of fingolimod on MRI outcomes in patients with paediatric-onset multiple sclerosis: results from the phase 3 PARADIGMS study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 91 (5), 483‑492. https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322138.
- Baroncini, D., Zafaroni, M., Moiola, L., et al., 2019. Long-term follow-up of pediatric MS patients starting treatment with injectable frstline agents: a multicentre, Italian, retrospective, observational study. Mult. Scler. 25 (3), 399‑407. https://doi.org/10.1177/13524.
- Chitnis, T., Arnold, D.L., Banwell, B., et al., 2018. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. N. Engl. J. Med. 379 (11), 1017‑1027. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800149.
- Chitnis, T., Banwell, B., Kappos, L., et al., 2021. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 20 (12), 1001‑1011. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00364-1.
- Chitnis, T., Banwell, B., Kappos, L., et al., 2024. Teriflunomide in pediatric patients with relapsing multiple sclerosis: open-label extension of TERIKIDS. Mult. Scler. 30 (7), 833‑842. https://doi.org/10.1177/13524585241242050.
- Deiva, K., Huppke, P., Banwell, B., et al., 2020. Consistent control of disease activity with fingolimod versus IFN β-1a in pediatric-onset multiple sclerosis: further insights from PARADIGMS. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 91 (1), 58‑66. https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321124.
- Gäartner, J., Brück, W., Weddige, A., et al., 2017. Interferon beta-1b in treatment-naïve paediatric patients with relapsing‑remitting multiple sclerosis: two-year results from the BETAPAEDIC study. Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin. 3 (4), 1‑9. https://doi.org/10.1177/2055217317747623.
- Ghezzi, A., 2005. Immunomodulatory Treatment of Early Onset MS (ITEMS) Group. Immunomodulatory Treatment of Early Onset MS (ITEMS) Group. Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian Co-operative Study. Neurol. Sci. 26 (Suppl 4), S183‑S186. https://doi.org/10.1007/s10072-005-0512-8.
- Ghezzi, A., Amato, M.P., Annovazzi, P., et al., 2009. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. Neurol. Sci. 30 (3), 193‑199. https://doi.org/10.1007/s10072-009-0083-1.
- Ghezzi, A., Amato, M.P., Capobianco, M., et al., 2005. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. Mult. Scler. 11 (4), 420‑424. https://doi.org/10.1191/1352458505ms1206oa.
- Ghezzi, A., Amato, M.P., Capobianco, M., et al., 2007. Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferonbeta-1a: long-term results. Neurol. Sci. 28 (3), 127‑132. https://doi.org/10.1007/s10072-007-0804-2.
- Ghezzi, A., Banwell, B., Boyko, A., et al., 2010a. The management of multiple sclerosis in children: a European view. Mult. Scler. 16, 1258‑1267. https://doi.org/10.1177/1352458510375568.
- Ghezzi, A., Moiola, L., Pozzilli, C., et al., 2015. Natalizumab in the pediatric MS population: results of the Italian registry. BMC. Neurol. 15, 174. https://doi.org/10.1186/s12883-015-0433-y.
- Ghezzi, A., Pozzilli, C., Grimaldi, L.M., et al., 2013b. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. Mult. Scler. 19, 1106‑1112.
- Ghezzi, A., Pozzilli, C., Grimaldi, L.M., et al., 2013a. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. Mult. Scler. 19, 1106‑1112. https://doi.org/10.1177/1352458512471878.
- Ghezzi, A., Pozzilli, C., Grimaldi, L.M.E., et al., 2010b. Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. Neurology. 75 (10), 912‑917. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f11daf.
- Huppke, P., Huppke, B., Ellenberger, D., et al., 2019. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal 25 (1), 72‑80. https://doi.org/10.1177/1352458517732843.

- Krupp, L., Banwell, B., Chitnis, T., et al., 2022. Effect of fingolimod on health-related quality of life in paediatric patients with multiple sclerosis: results from the phase 3 PARADIGMS Study. BMJ Neurol. Open 4 (1), e000215. https://doi.org/10.1136/bmjno-2021-000215.
- Kuhle, J., Chitnis, T., Banwell, B., et al., 2023. Plasma neurofilament light chain in children with relapsing MS receiving teriflunomide or placebo: a post hoc analysis of the randomized TERIKIDS trial. Mult. Scler. 29 (3), 385‑394. https://doi.org/10.1177/13524585221144742.
- Nasr, Z., Charles Casper, T., Waltz, M., et al., 2024b. Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in pediatric-onset MS patients on fingolimod and ocrelizumab. Mult. Scler. Relat. Disord. 87, 105647. https://doi.org/10.1016/j. msard.2024.105647.
- Pakdaman, H., Fallah, A., Sahraian, M.A., et al., 2006. Treatment of early onset multiple sclerosis with suboptimal dose of interferon beta-1a. Neuropediatrics. 37 (4), 257‑260. https://doi.org/10.1055/s-2006-924723.
- Pohl, D., Rostasy, K., Gartner, J., Hanefeld, F., 2005. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. Neurology. 64, 888‑890. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000153570.33845.6A.
- Saponaro, A.C., Tully, T., Maillart, E., et al., 2023. Treatments of pediatric multiple sclerosis: efficacy and tolerance in a longitudinal follow-up study. Eur. J. Paediatr. Neurol. 5, 22‑28. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2023.05.001.
- Tenembaum, S.N., Banwell, B., Pohl, D., et al., 2013. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. J. Child Neurol. 28 (7), 849‑856. https://doi.org/10.1177/0883073813488828.
- Vermersch, P., Scaramozza, M., Levin, S., et al., 2022. Effect of dimethyl fumarate vs interferon β -1a in patients with pediatric-onset multiple sclerosis: the CONNECT randomized clinical trial. JAMa Netw. Open. 5 (9), e2230439. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.30439.

3.3 Leitlinien

Hinweis zur dt. Leitlinie der AWMF

Die AWMF S2k Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Living Guideline“ ist zum 30.11.2025 abgelaufen. Zum 30.11.2025 sollte laut Angaben auf der Webseite der AWMF eine aktualisierte Version der Leitlinie veröffentlicht werden, jedoch ist dies zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Evidenzsynopse nicht geschehen. Die S2k Leitlinie verweist in Bezug auf Multiple Sklerose im Kindes-/ Jugendalter auf die S1 Leitlinie „Pädiatrische Multiple Sklerose“, die nachfolgend ergänzend dargestellt wird.

AWMF, 2023 [1].

Gesellschaft für Neuropädiatrie, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

Pädiatrische Multiple Sklerose – S1 Leitlinie, Version 5.2

Zielsetzung/Fragestellung

Die Leitlinie fokussiert auf die wichtigsten Aspekte der Diagnostik und Therapie der pädiatrischen Multiplen Sklerose. Dabei hat sie den Schwerpunkt im Bereich der Therapieempfehlungen.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz hinsichtlich der Behandlung pädiatrischer Patienten mit RRMS, wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

Manuskript wurde im Umlaufverfahren per E-Mail mehrfach mit allen beteiligten Experten diskutiert und konsentiert. Die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften haben der Leitlinie in der vorliegenden Form zugestimmt.

- Repräsentatives Gremium: **Trifft teilweise zu** – Es gab keine Patientenbeteiligung und keine Beteiligung von Methodikern.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: **Trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: **Trifft teilweise zu** – siehe Recherche/Suchzeitraum.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: **Trifft teilweise zu** – Der Konsensusprozess erfolgte via E-Mail. Angaben zu einem externen Begutachtungsverfahren werden nicht gemacht.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **Trifft teilweise zu** – nicht alle Empfehlungen sind eindeutig mit entsprechenden Quellen belegt und Empfehlungsgrade werden nicht angegeben für einzelne Empfehlungen.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **Trifft zu** – Die Leitlinie ist bis 31. Januar 2028 gültig und zu diesem Datum wird eine Überprüfung der Aktualität der Leitlinie durchgeführt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die Suchstrategie in Pubmed und Cochrane bezog sich auf die Stichworte Multiple sclerosis, pediatric, childhood, diagnostic criteria, definition adolescent, treatment, therapy, immunmodulation. Die Literatursuche in PubMed (2000-2021) wurde weiter durch das Altersspektrum (child 6-12 years; adolescents 13-18 years“) limitiert.

LoE

- Keine Angaben

GoR

- Der jeweilige Empfehlungsgrad (EG) für die besprochenen Maßnahmen leitet sich aus der Evidenzstärke (ES) ab: A „Soll“-Empfehlung (starke Empfehlung), B „Sollte“-Empfehlung (Empfehlung), O „Kann“-Empfehlung (offen). Die Einschätzung der Evidenzstärke basiert auf dem System des "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence". Zusätzlich werden klinische Konsenspunkte (KKP) - wie in vielen anderen Leitlinien üblich - formuliert. Ein KKP entspricht guter klinischer Praxis („Good Clinical Practice Point“) und wird im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe als ein Standard angesehen.

Tab. 1: Verwendete orientierende Zuordnung von Evidenzstärke zu Empfehlungsgrad

Evidenzstärke		Empfehlungsgrad
Ia	Systematischer Review randomisierter, kontrollierter Studien mit Homogenität	A
Ib	Mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie	
Ic	Alles-oder-Nichts-Effekt	
IIa	Systematischer Review kontrollierter Studien ohne Randomisierung	B
IIb	Mindestens eine Kohortenstudie	
IIc	Studie mit quasi-experimentellem Ansatz, z.B. Vorher-Nachher-Untersuchungen	
III	Systematischer Review von Fall-Kontroll-Studien	0
IV	Fall-Kontroll-Studie	
V	Expertenkomitee/Expertenmeinung	KKP

Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie nimmt Bezug auf die S2k Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen“, welche zum 30.11.2025 abgelaufen ist (siehe oben).

Empfehlungen

Es gibt derzeit nur wenige kontrollierte prospektive klinische Studien für die Behandlung der pädiatrischen MS. Die Therapie erfolgt daher weitgehend in Anlehnung an die Leitlinien der MS im Erwachsenenalter, wobei bei Kindern und Jugendlichen verschiedene Besonderheiten zu beachten sind.

Immuntherapie:

Es hat sich gezeigt, dass die Prognose der MS durch eine effektive Therapie in den ersten Jahren der Erkrankung entscheidend verbessert werden kann. Gerade dann ist die Entzündung am stärksten und kann durch moderne Immuntherapeutika deutlich reduziert werden. Die Indikation zu einer Immuntherapie besteht daher, sobald die Diagnose MS gestellt wurde. Ziel der Immuntherapie ist eine möglichst komplette Unterdrückung der klinisch und radiologisch nachweisbaren Krankheitsaktivität.

Wahl des Immuntherapeutikums:

- Die Patient*innen werden bei Diagnosestellung einer milden / moderaten Verlaufsform oder einer (hoch-) aktiven Verlaufsform zugeordnet und entsprechend behandelt.
- Patient*innen, die der milden / moderaten Verlaufsform zugeordnet wurden, die aber in den Verlaufskontrollen einen klinischen oder radiologischen Progress zeigen, werden sekundär der (hoch-) aktiven Verlaufsform zugeordnet und entsprechend behandelt.
- Patient*innen, bei denen eine Immuntherapie aufgrund von Nebenwirkungen beendet werden muss, werden mit einem anderen Medikament derselben Wirksamkeitskategorie behandelt.

Milde/moderate Verlaufsform:

- Patient*innen mit leichter oder moderater Verlaufsform werden mit Medikamenten der Kategorie 1 (siehe unten) behandelt. Für die pädiatrischen MS sind zugelassen:
  - Rekombinante Interferon-beta-Präparate → Kommen in Deutschland regelmäßig zum Einsatz
  - Glatirameracetat → Kommt in Deutschland regelmäßig zum Einsatz
  - Teriflunomid → Erst seit 2021 in Deutschland ab 10 Jahren zugelassen, daher bestehen wenig Erfahrungen
  - Dimethylfumarat → Erst seit 2022 in Deutschland ab 13 Jahren zugelassen, daher bestehen wenig Erfahrungen

(Hoch-) aktive Verlaufsform:

- In Deutschland ist nur Fingolimod (Gilenya®) bei Patient*innen < 18 Jahren für die Behandlung der (hoch-) aktiven Verlaufsform zugelassen. Fingolimod ist der Wirksamkeitskategorie 2 zugeordnet und ist ab dem Alter von 10 Jahren zugelassen. Kommt es unter der Therapie mit Fingolimod zu einer objektivierbaren Krankheitsaktivität sollte die Therapie in Absprache mit erfahrenen Zentren auf ein Medikament der Wirksamkeitskategorie 3 umgestellt werden. Auch bei Fingolimod ist aber zu beachten, dass die volle Wirksamkeit erst 3 Monate nach Therapiebeginn anzunehmen ist.
- Besteht bei Diagnosestellung der V.a. eine hochaktive MS kann schon primär mit einem Präparat aus der Wirksamkeitskategorie 3 therapiert werden. Derzeit werden in Deutschland vor allem Natalizumab (Tysabri®) und Ocrelizumab (Ocrevus®) eingesetzt.

Für das Kindes- und Jugendalter besteht derzeit die meiste Erfahrung mit Natalizumab; hierzu liegen Ergebnisse aus kleineren Fallserien vor [17, 18]. Die Therapie mit Natalizumab führt in der Regel zu einem weitgehenden Stillstand der Krankheitsaktivität. Patient*innen, die mit Natalizumab behandelt werden, müssen engmaschig betreut werden, da unter der Therapie eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) auftreten kann. Es gibt Hinweise aus Studien an Erwachsenen, dass eine Verlängerung des Injektionsintervalls auf 6 Wochen bei ähnlicher Wirkung das Risiko einer PML reduziert.[19] Auch bei pädiatrischen Patient*innen wird daher häufig das Injektionsintervall auf 6 Wochen verlängert. Diese Therapie ist dann aber off label. Für das Risiko an einer PML zu erkranken ist entscheidend, ob im Blut Antikörper gegen das JC Virus nachweisbar sind. Dies ist in Deutschland in ca. 50% der Patient*innen mit pädiatrischer MS der Fall [20]. Bei Patient*innen, denen Antikörper gegen den JC Virus nachgewiesen werden können, wird in der Regel keine Therapie mit Natalizumab initiiert. Patient*innen mit hochaktiver pädiatrischer MS, bei denen JCV Antikörper nachgewiesen wurden, erhalten in der Regel eine Therapie mit Ocrelizumab oder Rituximab. Beide Immuntherapien sind ähnlich gut wirksam wie Natalizumab.

Immuntherapeutika nach Kategorien:

- **Kategorie 1**: Relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30–50%
  - Beta-Interferone:
    - IFN-ß1b z.B. Betaferon®/Bayer-Schering bioidentisch zu Extavia®/Novartis: Zugelassen ab 12 Jahren
    - IFN-ß1a Avonex®/Biogen Idec: Zugelassen ab 18 Jahren
    - IFN-ß1a Rebif®/Merck Serono: Zugelassen ab 2 Jahren
  - Dimethylfumarat (Tecfidera®): Zugelassen ab 13 Jahren
    - FOCUS Studie: Open label Studie mit 20 Patient*innen im Alter von 10 bis 17 Jahren über 24 Wochen. Ergebnis: Signifikante Reduktion neu entstehender T2 Läsionen im MRT. Häufigste Nebenwirkungen: Gastrointestinale Probleme, Flushing[12]
    - CONNECTED Studie: Extension der FOCUS Studie. Ergebnis: Signifikante Reduktion der Schubrate verglichen mit vor Beginn der Therapie[13]
    - CONNECT Studie: Open-label Studie über 96 Wochen, in der die Wirkung von Dimethylfumarat und IFN-ß1a (Avonex®) verglichen wurden. Ergebnis: Schubrate und Anzahl neuer T2 Läsionen bei den mit Dimethylfumarat behandelten Patient*innen signifikant geringer[14]
  - Diroximelfumarat (Vumerity®) – Keine Erfahrungen bei pädiatrischer MS und keine Zulassung < 18 Jahre.
  - Glatirameracetat: (Copaxone®, CLIFT®): Zugelassen ab 12 Jahren.
  - Teriflunomid (Aubagio®): Zugelassen ab 10 Jahren
    - TERICIDS Studie: Doppelblindstudie, randomisiert, placebokontrolliert mit 166 Patient*innen im Alter von 10-17 Jahren über 96 Wochen. Ergebnis: Keine signifikante Reduktion der Zeit bis zum nächsten Schub, aber signifikant weniger neue T2 Läsionen und Gadolinium aufnehmende Läsionen im MRT in der Gruppe der mit Teriflunomid behandelten Patient*innen [15].
- **Kategorie 2**: Relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 50–60%:
  - Fingolimod (Gilenya®): Zugelassen ab 10 Jahren

        - PARADIGMS Studie: Randomisierte doppelblinde Studie, in der die Wirksamkeit von Fingolimod gegenüber Interferon-β1a untersucht wurde. Die Patient*innen, die Fingolimod erhielten, hatten eine signifikant niedrigere Schubrate und weniger neue T2 Läsionen in MRT Kontrollen [16].
    - Cladribin (Mavenclad®) – Keine Erfahrungen bei pädiatrischer MS und keine Zulassung < 18 Jahre
    - Ozanimod (Zeposia®) – Keine Erfahrungen bei pädiatrischer MS und keine Zulassung < 18 Jahre
- **Kategorie 3:** (Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Placebo oder > 40% im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1:
    - Natalizumab (Tysabri®) – Zahlreiche retrospektive Studien haben bei pädiatrischen MS Patient*innen eine ähnlich gute Wirkung gezeigt wie bei der adulten MS. Das Medikament wird regelmäßig bei pädiatrischer MS eingesetzt, es gibt aber keine Zulassung < 18 Jahre.
    - Ocrelizumab (Ocrevus®) – wenig Erfahrung bei pädiatrische MS und keine Zulassung < 18 Jahre. Pädiatrische klinische Studie (OPERETTA 2) wird derzeit durchgeführt.
    - Ofatumumab (Kesimpta®) - wenig Erfahrung bei pädiatrische MS und keine Zulassung < 18 Jahre. Pädiatrische klinische Studie (NEOS) wird derzeit durchgeführt.
    - Alemtuzumab (Lemtrada®) - wenig Erfahrung bei pädiatrischer MS und keine Zulassung < 18 Jahre. Pädiatrische klinische Studie (LEMKIDS) ist abgeschlossen. Die Ergebnisse stehen noch aus.

Auch pädiatrische MS Patient*innen, die jünger als 12 Jahre sind, sollten zeitnah nach Diagnosestellung behandelt werden. Problematisch ist dabei, dass nur IFN-ß1a (Rebif®) eine Zulassung ab 2 Jahren hat. Da die Erwachsenendosis der Immuntherapeutika zu schweren Nebenwirkungen führen kann, muss für jeden Patient*innen die individuell verträgliche Dosis gefunden werden. Die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit MS sollte daher spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben.

Referenzen aus Leitlinie

12. Alroughani, R., et al., Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS). Pediatr Neurol, 2018. 83: p. 19-24.
13. Alroughani, R., et al., Delayed-Release Dimethyl Fumarate Safety and Efficacy in Pediatric Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Front Neurol, 2020. 11: p. 606418.
14. Vermersch, P., et al., Effect of Dimethyl Fumarate vs Interferon beta-1a in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: The CONNECT Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open, 2022. 5(9): p. e2230439.
15. Chitnis, T., et al., Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol, 2021. 20(12): p. 1001-1011.
16. Chitnis, T., et al., Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. N Engl J Med, 2018. 379(11): p. 1017-1027.
17. Huppke, P., et al., Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. Arch Neurol, 2008. 65(12): p. 1655-8.
18. Margoni, M., et al., No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naivepediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. J Neurol, 2020. 267(1): p. 100-105.
19. Foley, J.F., et al., Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuingwith 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): arandomised, controlled, open-label, phase 3b trial. Lancet Neurol, 2022. 21(7): p. 608-619.
20. Huppke, P., et al., JC virus antibody status in a pediatric multiple sclerosis cohort: Prevalence,conversion rate and influence on disease severity. Multiple sclerosis, 2014.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2025) am 22.08.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2	(multiple NEXT scleros*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Aug 2020 to present
5	#4 with Cochrane Library publication date from Aug 2023 to present
6	#4 NOT #5

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 22.08.2025

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

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	multiple sclerosis[mh]
2	multiple scleros*[tiab]
3	**#1 OR #2**
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2020/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
7	(ms[tiab] OR rms[tiab] OR rrms[tiab] OR spms[tiab] OR ppms[tiab]) AND multiple scleros*[tiab]
8	#3 OR #7
9	(#8) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative

#	Suchschritt
	review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR ((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
10	(#9) AND ("2020/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
13	(#12) NOT (#6)
14	(#13) AND ("2023/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	#13 NOT #14

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.11.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP).** Pädiatrische Multiple Sklerose; S1-Leitlinie, Langfassung, Version 5.2 [online]. AWMF-Registernummer 022-014. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 11.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/022-014l_S1_Paediatrische-Multiple-Sklerose_2023-12.pdf.

2. **Śladowska K, Moćko P, Brzostek T, Kawalec P.** Efficacy and safety of disease-modifying therapies in pediatric-onset multiple sclerosis: a systematic review of clinical trials and observational studies. Mult Scler Relat Disord 2025;94:106263.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-300

Verfasser	
Name der Institution	Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Datum der Erstellung	24. November 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung von pädiatrischen Patienten ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Für die Behandlung der pädiatrischen Multiplen Sklerose gibt es eine aktuelle AWMF Leitlinie „S1-Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose“ (Registernummer 022 – 014)(1).

Die *Diagnose* einer pädiatrischen multiplen Sklerose erfolgt anhand der 2024 revidierten McDonald Kriterien (2).

- Bei der Diagnosestellung insbesondere jüngerer Patienten muss immer eine MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankung (MOGAD) ausgeschlossen werden.

Die *Therapie* der pädiatrischen multiplen Sklerose unterscheidet sich im Wesentlichen nicht von der Therapie der multiplen Sklerose bei Erwachsenen (3).

- Die Schubtherapie wird mit intravenösem Methylprednisolon in einer **an das Gewicht des Kindes angepassten Dosis** über 3-5 Tage durchgeführt und bei sehr schweren Fällen durch eine Plasmapherese oder Immunadsorption ergänzt.
- Die Indikation zu einer Immuntherapie besteht, sobald die Diagnose gesichert ist.
- Ziel der Immuntherapie ist es, die klinische und radiologische Krankheitsaktivität möglichst vollständig zu unterdrücken.
- Der altersbezogene Zulassungsstatus der Immuntherapeutika ist: Beta-Interferone: unterschiedlich, ab dem 2. Lj.; Glatirameracetat: ab dem 12. Lj., Dimethylfumarat: ab dem 13. Lj.; Teriflunomid: ab dem 10. Lj.; Fingolimod: ab dem 10. Lj.; Natalizumab: ab dem 18. Lj.; Ocrelizumab: ab dem 18. Lj..
- Die Immuntherapeutika werden in 3 Wirksamkeitskategorien eingeteilt.

Im Folgenden sind nur solche Medikamente genannt, die auch regelmäßig bei pädiatrischer multipler Sklerose in Deutschland eingesetzt werden. Wenn klinische Studien zu den Medikamenten durchgeführt wurden, sind diese als Referenz genannt. Bezüglich

der Häufigkeit, mit der die verschiedene Medikamente in Deutschland eingesetzt werden, gibt es keine Literatur. Die Angaben hierzu im Folgenden beruhen auf den Erfahrungen der Autoren.

- Kategorie 1: Beta Interferone, Dimethylfumarat (4, 5, 6), Glatirameracetat, Teriflunomid (6). Interferone und Glatirameracetat werden wegen ihrer Anwendungsform (Injektionen) und Nebenwirkungen nur noch selten angewendet.
- Kategorie 2: Fingolimod (7)
- Kategorie 3: Natalizumab, Ocrelizumab, Rituximab (auch wenn formal off-label, wird es von verschiedenen Kliniken regelmäßig eingesetzt).
- Patient*innen mit einer *wahrscheinlich nicht hochaktiven* Verlaufsform (Definition s.u.) werden mit einem Medikament der Kategorie 1 behandelt.
- Patient*innen mit einer *wahrscheinlich hochaktiven* Verlaufsform werden mit einem Medikament der Kategorie 2 oder 3 behandelt.
- Patient*innen, die unter einer Therapie mit einem Medikament der Kategorie 1 oder 2 einen klinischen oder radiologischen Progress zeigen, werden sekundär der *hochaktiven* Verlaufsform zugeordnet und entsprechend behandelt.
- Patient*innen, bei denen eine Immuntherapie aufgrund von Nebenwirkungen beendet werden muss, werden mit einem alternativen Präparat derselben Wirksamkeitskategorie behandelt.

Da Patienten mit pädiatrischer MS eine höhere Entzündungsaktivität zeigen, die sich in eine höheren Schubrate und Läsionsanzahl in der MRT zeigt, werden die Mehrzahl der Patient*innen in Deutschland mit einem Präparat der Kategorien 2 oder 3 behandelt (7).

In den Zentren, die die Autoren überblicken, werden die Mehrzahl der Patient*innen zunächst mit Fingolimod behandelt, weil dieses als einziges Präparat in der Kategorie 2 und 3 für die pädiatrische MS zugelassen ist. Bei ca. 30% der Patienten kommt es zu einem ungenügenden Ansprechen auf die Therapie (s.u.) und die Behandlung wird auf eine Off Label Therapie eines Medikaments der Kategorie 3 umgestellt. Dabei wird bei Patienten mit Antikörpern gegen das JC Virus in der Regel Ocrelizumab oder Rituximab gewählt, während bei Patientinnen, bei den die JC Virus Antikörper negativ sind, auch Natalizumab eingesetzt wird.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Laut Leitlinie (1) gelten für Wahl der Wirksamkeitskategorie folgende Kriterien:

Hinweisend auf eine *wahrscheinlich hochaktive* MS, bei der schon bei Diagnosestellung die Indikation zu einer Therapie mit Medikamenten der Wirksamkeitskategorien 2 und 3 besteht, ist:

- wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat und/oder
- bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben* und/oder
- bei hoher Schubfrequenz: ≥ 3 in den ersten ca. zwei Jahren* oder ≥ 2 im ca. ersten Jahr nach Krankheitsbeginn*und/oder
- bei EDSS ≥ 3,0 im ca. ersten Jahr und/oder
- bei Pyramidenbahnbeteiligung im ca. ersten Krankheitsjahr und/oder

- wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt: ≥ 2 Gd+ Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen

*Bei retrospektiver Beurteilung zum Entscheidungszeitpunkt, keine prospektive Beobachtung bzw. kein Abwarten.

Kriterien für eine aktive Verlaufsform unter Therapie (mindestens 6 Monate) und damit für einen Wechsel in eine höhere Wirksamkeitskategorie sind:

- mindestens ein klinisch eindeutig objektivierbarer Schub oder
- ein klinischer Schub und ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT oder
- zu mindestens zwei Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT in einem Zeitraum von bis zu ca. zwei Jahren oder
- zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT nachweisbar

Referenzliste:

(1) AWMF-Leitlinie: Multiple Sklerose, pädiatrische, Registernummer 022 – 014, Klassifikation S1,
(2) Montalban et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol . 2025 Oct;24(10):850-865. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00270-4
(3) AWMF-Leitlinie: S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Living Guideline, Registernummer 030 - 050
(4) Alroughani, R., et al., Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS). Pediatr Neurol, 2018. 83: p. 19-24.
(5) Alroughani, R., et al., Delayed-Release Dimethyl Fumarate Safety and Efficacy in Pediatric Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Front Neurol, 2020. 11: p. 606418.
(6) Vermersch, P., et al., Effect of Dimethyl Fumarate vs Interferon beta-1a in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: The CONNECT Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open, 2022. 5(9): p. e2230439.
(7) Gorman, M.P., et al., Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. Arch Neurol, 2009. 66(1): p. 54-9.
(8) Chitnis, T., et al., Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol, 2021. 20(12): p. 1001-1011.
(9) Chitnis, T., et al., Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. N Engl J Med, 2018. 379(11): p. 1017-1027.