



**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: 2021-B-213 Dimethylfumarat

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

Dimethylfumarat

zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit RRMS

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Nutzenbewertungsbeschlüsse nach § 35a SGB V

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

Therapiehinweise zu Arzneimittelanwendungen

Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016

Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand 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:	
Dimethylfumarat L04AX07 Tecfidera®	Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (MS) angewendet.
Interferon beta-1a, L03AB07 Avonex®	<p>AVONEX ist indiziert für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben. AVONEX verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben. – Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem, entzündlichen Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1). <p>AVONEX ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche:</u></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von AVONEX bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von AVONEX bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p>
Rebif®	<p>Rebif wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).</p>

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

Dimethylfumarat

zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit RRMS

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

	<p><u>Kinder und Jugendliche:</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Interferon beta-1b L03AB08 Betaferon [®] , Extavia [®]	<p>Betaferon wird angewendet zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none">- Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).- Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben.- Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren. <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>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 Betaferon bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine Daten vor. Daher sollte Betaferon bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden.</p>
Azathioprin L04AX01 Imurek [®]	<p>Imurek ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.</p>

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

Dimethylfumarat

zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit RRMS

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

	<p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Multiple Sklerose</p> <p>Erfahrungen zur Anwendung von Azathioprin bei Multipler Sklerose im Kindesalter liegen nicht vor. Daher wird die Anwendung von Azathioprin bei Kindern in dieser Indikation nicht empfohlen.</p>
Glatirameracetat L03AX13 Glatirameracetat AbZ	<p>Glatirameracetat AbZ wird angewendet zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Patientengruppe, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Glatirameracetat AbZ ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>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.</p>
Teriflunomid L04AA31 Aubagio®	<p>AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.</p>
Fingolimod L04AA27 Gilenya®	<p>Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-213 (Dimethylfumarat)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. August 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews.....	16
3.3 Systematische Reviews	16
3.4 Leitlinien.....	16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	20
Referenzen	22

Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse events
ARR	Annualised relapse rate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BID	Twice daily
CDP	confirmed disability progression
CIS	clinically isolated syndrome
CoI	Conflict of interest
DAE	discontinuations due to adverse events
DIC	disability improvement confirmed
DMD	Disease modifying drug
DMF	dimethyl fumarate
DMT	Disease modifying therapy
DPC	disability progression confirmed
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EOD	every other day
FGD	Fingolimod
GA	Glatiramer Acetate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HA	highly active
HD	High Dose
HDA	high disease activity
HR	Hazard Ratio
HRA+DAT	high disease activity
IFN- β	Beta-Interferone
IM	Intramuscular
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	indirect treatment comparison
JCV	John Cunningham virus
KI	Konfidenzintervall
LD	Low Dose
LoE	Level of Evidence

mcg	Mikrogramm
MRI	magnetic resonance imaging
MS	Multiple Sclerosis
n.s.	Nicht signifikant
NEDA	no evidence of disability progression
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkm-metaanalyse
NZT	Natalizumab
OR	Odds Ratio
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy
PRMS	progressive relapsing MS
RES	Rapidly evolving severe
RR	Relatives Risiko
RRMS	Schubförmig verlaufende MS („relapsing-remitting“, RRMS)
RTI	Respiratory tract infection
SAE	Serious AE
SC	Subcutaneous
SF-36	Short Form 36
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOT	sub-optimal therapy
SP	Secondary Progressive
SPMS	secondary progressive MS
TIW	three times a week
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.

Hinweis: Die Evidenzsynopse enthält, unabhängig vom Alter, für die Indikation der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) alle G-BA Beschlüsse bzw. IQWiG Berichte.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiple Sklerose* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 06.11.2020 durchgeführt, die Folgerecherche am 11.01.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1034 Referenzen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) von Februar 2021 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Insgesamt wurden 15 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2008 [7].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab vom 16. Oktober 2008

Fazit

- Für die Zulassung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab in zwei großen multizentrischen randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien geprüft. In beiden Studien wurden Patienten mit schubförmig verlaufender MS aufgenommen, die mindestens einen Schub im Jahr zuvor erlebt hatten. Die Diagnose einer MS war nach den Kriterien von Mc Donald et al. gesichert. Im MRT lagen mit einer MS vereinbare radiologische Veränderungen vor. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren und ein Score von 0 – 5 auf der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS). Ausschluss-kriterien waren eine immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten sechs Monate, ein entzündlicher Schub oder Gabe von Glucosteroiden in den letzten 50 Tagen sowie eine primär oder sekundär progressive Verlaufsform der MS.
- Bei der AFFIRM-Studie (Polman et al.) handelte es sich um eine Natalizumab-Monotherapie-Studie mit Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate nicht mit Interferonen behandelt worden waren und auch insgesamt nicht länger als sechs Monate Interferone erhalten hatten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen mit Natalizumab 300 mg (n = 627) bzw. Placebo (n = 315) alle vier Wochen zugeteilt.
- Primäre Endpunkte waren die Schubrate nach einem Jahr und die Progression der Behinderung nach zwei Jahren, definiert als eine für mindestens 12 Wochen anhaltende Erhöhung um mindestens 1,0 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS $\geq 1,0$ oder eine Erhöhung um mindestens 1,5 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS = 0. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil schubfreier Patienten sowie radiologische Veränderungen in der MRT.
- Nach einem Jahr reduzierte sich die Schubrate unter Natalizumab signifikant auf 0,26 gegenüber 0,81 unter Placebo entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 68 %. Diese Verminderung der Schubrate setzte sich im zweiten Behandlungsjahr fort.
- Nach zwei Jahren sank das Risiko einer Progression der Behinderung signifikant um 12 %. Während es unter Placebo bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab nur 17 %. Dies entspricht einer Number Needed to Treat (NNT) von 9 und einer relativen Risikoreduktion von 42 %.
- Der Anteil schubfreier Patienten betrug unter Placebo 41 % und unter Natalizumab 67 %. Unter Natalizumab zeigten im MRT 97 % der Patienten keine Gadolinium-anreichernden Läsionen, unter Placebo waren es 72 %. Das Ausbleiben neuer hyperintenser T2-Läsionen wurde bei 57 % der Patienten unter Natalizumab und bei 15 % unter Placebo beobachtet.

- Post-hoc-Subgruppenanalysen ergaben in der kleinen Gruppe von Patienten mit weniger als neun hyperintensiven T2-Läsionen keine Veränderung der Progression der Behinderung.
- In der Subgruppe von Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS, definiert durch mindestens zwei Schübe im vorangegangenen Jahr und mindestens eine Gadolinium- gegenüber 1,5 (n=61) unter Placebo. Die relative Risikoreduktion für eine Behinderungs-progression betrug 64 %.
- Die EMEA bewertet das Vorgehen einer nachträglichen Subgruppenanalyse durchaus kritisch. Der Therapieeffekt in der Subgruppe der Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS wurde jedoch als so hoch eingeschätzt, dass für diese Patientengruppe eine Zulassung auch ohne Vortherapie mit Immunmodulatoren erging.
- Bei der SENTINEL-Studie (Rudick et al.) handelte es sich um eine Kombinationstherapie-Studie, in der Patienten, die trotz einer Behandlung mit Interferon Beta mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr erlitten hatten, zusätzlich Natalizumab erhielten. Hierunter traten zwei Fälle einer PML auf, sodass aus Sicherheitsgründen eine Zulassung für diese Kombination nicht erfolgte. Die Studie hatte die gleichen Endpunkte wie die AFFIRM Studie.
- Das Risiko einer Behinderungsprogression wurde nach zwei Jahren ebenfalls signifikant – jedoch weniger stark – um 6 % gesenkt. Während es unter Monotherapie mit Interferon Beta bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab in Kombination mit Interferon Beta nur 23 %. Dies entspricht einer NNT von 17 und einer relativen Risiko-reduktion von 24 %.
- Nach Einschätzung der EMEA ist der Anteil, den Natalizumab an diesem Ergebnis hat, nicht bestimmbar, da ein Natalizumab-Monotherapiearm in der Studie fehlte. Dennoch war dieses Studienergebnis Grundlage der Zulassung als Monotherapie für Patienten mit nur einem Schub im vorangegangenen Jahr unter Interferontherapie.
- Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise
- Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon (IFN) beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon Beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind.

G-BA, 2012 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2012 - Fampridin

Anwendungsgebiet

Fampyra® ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung indiziert (EDSS 4-7)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) ist Krankengymnastik entsprechend der

Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika).

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt

G-BA, 2014 [15].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. März 2014 - Teriflunomid

Anwendungsgebiet

Teriflunomid (Aubagio®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS).

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) ist Beta-Interferon (IFN- β) 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [12].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 / 8. Januar 2015 / 23. Juni 2015 / 7. Januar 2016 - Dimethylfumarat

Anwendungsgebiet

Dimethylfumarat (Tecfidera®) wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) ist:

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen gegenüber Beta-Interferon 1a ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [9].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2015 / 19. Mai 2016 - Fingolimod

Anwendungsgebiet

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

a) Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie

oder

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

Vergleichstherapie

a) Glatirameracetat oder Interferon-beta (IFN- β) 1a oder 1b, Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie, ggf. Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie

b) Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [14].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - **Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose)**

Beschluss vom: 20. Juni 2019

Anwendungsgebiet

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt: –

Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

oder

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

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 22. November 2018, d.h. auf **Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose.**

Vergleichstherapie

a1) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

a2) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

b1) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

b2) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-

Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT trotz krankheitsmodifizierender Therapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- a1) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.
- b1) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.
- b2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [3,4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab vom 15. September 2016

Fazit

Am 12. September 2013 wurde Alemtuzumab mit dem Handelsnamen Lemtrada® zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Die Anwendung von Alemtuzumab wird nicht empfohlen bei Patientinnen und Patienten, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (*Auszug*)

Vor der Behandlung müssen die Patientinnen und Patienten über

- die Risiken und den Nutzen der Behandlung sowie
- die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten Alemtuzumab-Infusion aufgeklärt werden.

Mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten müssen

- die Packungsbeilage,
- die Patientenkarte und
- der Leitfaden für Patientinnen und Patienten ausgehändigt werden.

G-BA, 2018 [13].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 / 21. Juni 2018 - Cladribin

Anwendungsgebiet

MAVENCLAD wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cladribin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, ist:

- a) für Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben
 - Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
- b) für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie
 - Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 01. November 2018 - Extrakt aus Cannabis Sativa (Neubewertung nach Fristablauf).

Anwendungsgebiet

Sativex wird angewendet zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben, in der mindestens zwei verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt wurden und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen

- Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. Es sollen mindestens zwei vorangegangene Therapien erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Extrakt aus Cannabis Sativa gegenüber einer optimierten Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2018 [11].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Ocrelizumab

Anwendungsgebiet

Ocrevus® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung
Ocrevus® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind

Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist
 - Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
- b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie
 - Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)
- c) Erwachsene Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind:
 - Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Beleg für einen geringen Zusatznutzen.
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- c) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [6].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

nach § 35a SGB V Siponimod (Sekundär progrediente Multiple Sklerose) vom 20. August 2020

Anwendungsgebiet

Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität (siehe Abschnitt 5.1).

Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, mit aufgesetzten Schüben.

- Interferon-beta 1a oder Interferon-beta 1b oder Ocrelizumab

b) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, ohne aufgesetzte Schübe.

- Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2021 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose) vom 07.01.2021

Anwendungsgebiet

Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.

a) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

b) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie¹.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung

- b) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie¹.
- Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews in der vorliegenden Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit RRMS) identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews in der vorliegenden Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit RRMS) identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Hemmer B et al., 2021 [2] und Leitlinienreport [1].

DGN deutsche Gesellschaft für Neurologie

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Wirksamkeitskategorien der Immuntherapeutika und der Empfehlung zu Ozanimod und ihrer Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Keine Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; siehe unten s2k Leitlinie
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Alle Statements und Empfehlungen beruhen auf der im Dezember 2020 verfügbaren Evidenz. Auch die europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der MS wurden berücksichtigt.
- Eine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz war für die gewählte Leitlinien-Entwicklungsstufe S2k nicht obligatorisch. Ausgangspunkt der Leitlinienentwicklung war für das Kapitel A eine ausführliche Analyse der 2018 erschienenen europäischen Leitlinie ECTRIMS/EAN Leitlinie zur pharmakologischen Therapie der MS1. Darüber hinaus liegen den Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie Pubmed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde (Originalarbeiten und klinische Studien; Suchergebnisse bis zum 01.12.2020).Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur

Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen und dies im Text entsprechend kenntlich gemacht. Dieses Vorgehen war insbesondere für das Kapitel D „Symptombezogene Therapie“ notwendig.

GoR

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

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

Sonstige methodische Hinweise

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

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

Die Konsensstärken wurden nach AWMF-Regelwerk wie folgt klassifiziert:

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

Empfehlungen

C2.2 Multiple Sklerose im Kindes-/Jugendalter

Bei 3–7 % aller MS-Patienten tritt die Erkrankung vor dem 18. Lebensjahr auf und weist wichtige Unterschiede in ihrem Verlauf im Vergleich zu Erwachsenen auf: Polyfokale Manifestation und Enzephalopathien sind häufiger, die Schubrate in den ersten sechs Jahren und die Läsionslast sind höher, die Phase bis zum Erreichen einer relevanten Behinderung ist länger, und eine primär-progressive Verlaufsform ist extrem selten (Renoux et al. 2007; Krupp et al. 2013; Aubert-Broche et al. 2014; Belam et al. 2016; Gorman et al. 2009). Weiterhin muss bei Kindern mit MS differenzialdiagnostisch an ein breiteres Spektrum von entzündlichen und neurometabolischen ZNS-Erkrankungen gedacht werden (Rostasy et al. 2016).

Seit Kurzem gelten die McDonald-Kriterien von 2017 (Thompson et al. 2018) auch für die Diagnose einer MS bei Kindern und Jugendlichen (Fadda et al. 2018). Auch für die

Schubtherapie gelten grundsätzlich vergleichbare Empfehlungen wie für Erwachsene (S1-Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose, 2016):

- **Empfehlung C34 (starker Konsens): Die Therapie eines akuten Schubs bei Kindern soll wie bei Erwachsenen erfolgen. Methylprednisolon soll dabei gewichtsadaptiert in einer Dosis von 20 mg/kg KG/d (Maximaldosis 1.000 mg/d) gegeben werden.**

Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit oder Verträglichkeit der verschiedenen Immuntherapien bei Kindern stammen bis auf eine Ausnahme (Fingolimod, siehe unten) aus retrospektiven und Open-label-Studien (Kornek et al. 2003; Chitnis et al. 2012; Tenembaum et al. 2013). Aufgrund dieser Studien wurden die verschiedenen Beta-Interferone (u. a. ab dem 2. Lebensjahr) und Glatirameracetat (ab dem 12. Lebensjahr) für die Anwendung bei Kindern von der EMA zugelassen (Ghezzi et al. 2016). Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Teriflunomid und Ocrelizumab sowie Rituximab haben dagegen für die Behandlung von Kindern keine Zulassung. Studien zu Dimethylfumarat (10–17 Jahre, aktiver Komparator Interferon-beta 1a i.m.) und Teriflunomid (TERIKIDS, 10–18 Jahre, plazebokontrolliert) werden aktuell bei Kindern mit MS durchgeführt (Waubant et al. 2019). Für die Anwendung von Natalizumab und Rituximab bei Kindern liegen retrospektive Daten vor, die nahelegen, dass die Behandlung mit diesen Medikamenten die jährliche Schubrate und das Auftreten von neuen T2-Läsionen günstig beeinflusst (Huppke et al. 2017; Krysko et al. 2020).

Die Immuntherapie bei Kindern orientiert sich damit im Prinzip an der Therapie der MS im Erwachsenenalter. Allerdings sollte nur ein Teil der Medikamente bei Kindern zum Einsatz kommen.

- **Empfehlung C35 (Konsens): Bei Kindern und Jugendlichen mit der Diagnose einer RRMS und leichten oder mittelschweren Verlaufsformen soll zunächst eine Therapie mit einem der Beta-Interferon-Präparate oder einem Glatirameroid begonnen werden.**

Die einzige prospektive, randomisierte und verblindete Studie, die die Wirksamkeit eines MS-Immuntherapeutikums bei Kindern bzw. Jugendlichen untersucht hat, ist bis dato die PARADIGMS-Studie. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Fingolimod im Vergleich zu Interferon-beta 1a i. m. an 190 Kindern untersucht (Chitnis et al. 2018). Auf dem Boden dieser Studiendaten wurde Fingolimod Ende 2018 in der EU für die Behandlung der RRMS bei Kindern ab zehn Jahren mit hochaktiver schubförmiger MS zugelassen, die trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen hochaktiven Krankheitsverlauf haben, oder zur Primärtherapie von Patienten gleichen Alters mit rasch fortschreitender schubförmiger MS mit zwei oder mehr Schüben mit Behinderungsprogression in einem Jahr.

- **Empfehlung C36 (Konsens): Bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von zehn Jahren mit der Diagnose einer RRMS und Hinweisen auf einen aktiven Krankheitsverlauf (Schub oder wiederholte MRT-Aktivität) unter einer Immuntherapie sollte ein Therapiewechsel auf Fingolimod erfolgen.**
- **Empfehlung C37 (Konsens): Bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von zehn Jahren mit einer rasch fortschreitenden RRMS mit zwei oder mehr Schüben mit Behinderungsprogression in einem Jahr und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT kann eine Therapie primär mit Fingolimod erfolgen.**

Referenzen aus Leitlinie:

1. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*. 2007. 356(25):2603-13.

2. Krupp L B, Tardieu M, Amato M P et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*, 2013. 19:1261-7.
3. Aubert-Broche B, Fonov V, Narayanan S et al. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth. *Neurology*, 2014. 83:2140-46.
4. Belam A L, Krupp L B, Olsen C S et al. Characteristics of children and adolescents with multiple sclerosis. *Pediatrics*, 2016. 138(1):e20160120.
5. Chitnis T, Arnold D L, Banwell B et al. PARADIGMS: a randomized, double-blind study of fingolimod versus interferon beta-1a in paediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2018. 379:1017-27.
6. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2012. 18:116-27.
7. Tenenbaum S N, Banwell B, Pohl D et al. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol*, 2013. 28:849-56.
8. Ghezzi A, Amato M P, Makhani N et al. Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Neurology*, 2016. 87:S97-S102.
9. Huppke P, Huppke B, Ellenberger D et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2017. 25(1):72-80.
10. Krysko K M, Graves J S, Rensel M et al. US network of pediatric MS centers. Real-world effectiveness of initial disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2020. 88(1):42-55.
11. Kornek B, Bernert G, Balassy C et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*, 2003. 34(3):120-26.
12. Fadda G, Brown RA, Longoni G et al.; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018. 2(3):191-204.
13. Thompson A J, Banwell B L, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018. 17(2):162-73.
14. Rostasy K, Mader S, Hennes E M et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2013. 19:1052-59.
15. Gorman M P, Healy B C, Polgar-Turcsanyi M et al. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009. 66:54-9.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2021)
am 11.01.2021

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

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 11.01.2021

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

	OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
9	(#8) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.01.2021

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis[mh]
2	multiple scleros*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen; S2k-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 030-050. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGm_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf.
2. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen; S2k-Living Guideline, Version 1 [online]. AWMF-Registernummer 030-050. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGI_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab vom 15. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2715/2016-09-15_AM-RL-IV_TH-Ergaenzung_Alemtuzumab_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV (Therapiehinweise) – Alemtuzumab vom 16. April 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4253/2020-04-16_AM-RL-IV_TH-Alemtuzumab_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose) vom 07.01.2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4651/2021-01-07_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Siponimod (Sekundär progrediente Multiple Sklerose) vom 20. August 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4420/2020-08-20_AM-RL-XII_Siponimod_D-513_BAnz.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

- Therapiehinweis zu Natalizumab vom 16. Oktober 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_BAnz.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. November 2018 - Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-362/2018-11-01_Geltende-Fassung_Cannabis-AB_D-358.pdf.
 9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2015 / 19. Mai 2016 - Fingolimod [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-202/2016-05-19_Geltende-Fassung_Fingolimod_D-157_D-198.pdf.
 10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2012 - Fampridin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-14/2012-08-02_Geltende-Fassung_Fampridin_D-013.pdf.
 11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Ocrelizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-343/2018-08-02_Geltende-Fassung_Ocrelizumab_D-332.pdf.
 12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 / 8. Januar 2015 / 23. Juni 2015 / 7. Januar 2016 - Dimethylfumarat [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-111/2016-01-07_Geltende-Fassung_Dimethylfumarat_D-100.pdf.
 13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 / 21. Juni 2018 - Cladribin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-334/2018-06-21_Geltende-Fassung_Cladribin_D-327.pdf.

14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-425/2019-06-20_Geltende-Fassung_Fingolimod_D-412.pdf.

15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. März 2014 - Teriflunomid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-81/2014-03-20_Geltende-Fassung_Teriflunomid_D-078.pdf.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-213

Kontaktdaten

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Indikation gemäß Beratungsantrag

... wird zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Behandlungsstandard

- Ziel der Behandlung ist eine Verhinderung bzw. Reduktion klinischer Krankheitsaktivität und in der Kernspintomographie sichtbarer subklinischer Krankheitsaktivität.
- Die Immuntherapie wird nach Diagnosestellung begonnen.
- Die Immuntherapie soll an die Krankheitsaktivität angepasst erfolgen.
- Für die Beurteilung der Krankheitsaktivität werden die Schubrate, die Schubschwere und die Krankheitsaktivität in der Kernspintomographie herangezogen.
- Bei mildem oder moderaten Krankheitsverlauf werden Beta-Interferone oder Glatirameroide eingesetzt.
- Bei hochaktivem Verlauf werden Fingolimod, Natalizumab, Rituximab oder Ocrelizumab eingesetzt.
- Patienten, bei denen ein milder oder moderater Krankheitsverlauf angenommen wurde, bei denen dann aber klinische oder relevante subklinische Krankheitsaktivität unter der Immuntherapie besteht, werden sekundär mit Fingolimod, Natalizumab, Rituximab oder Ocrelizumab behandelt.

Versorgungspraxis in Deutschland

- Es gibt keine Erhebung der Versorgungspraxis in Deutschland.
- Von 65 Patienten, die 2020 im Deutschen Zentrum für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter in Göttingen behandelt wurden, erhielten 7 Glatiramacetat, 6 Interferon beta-1b, 5 Interferon beta-1a, 19 Fingolimod und 27 Natalizumab.

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

- Pathophysiologisch unterscheidet sich die MS bei Kindern und Jugendlichen nicht von der bei Erwachsenen.
- Die einzige bei Kindern und Jugendlichen gesehene Verlaufsform ist die schubförmig remittierende MS
- Bei Kindern und Jugendlichen mit MS besteht in der Regel eine höherer Schubrate und eine höhere in der Kernspintomographie sichtbare subklinische Krankheitsaktivität. Die Erholung nach einem Schub ist aber schneller und vollständiger und die Zunahme des Behinderungsgrades langsamer. Trotzdem erreichen Kinder und Jugendliche mit MS, wenn diese unzureichend behandelt werden, aufgrund des frühen Erkrankungsalters einen vergleichbaren Behinderungsgrad 10 Jahre früher als erwachsene MS Patienten.

Kontaktdaten
<i>Gesellschaft für Neuropädiatrie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag
... wird zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.
<ul style="list-style-type: none">- Aufgrund der hohen Krankheitsaktivität und der schlechteren Prognose werden anteilmäßig mehr Kinder und Jugendliche mit MS dem hochaktiven Krankheitsverlauf zugeordnet als Erwachsenen mit MS und dementsprechend behandelt. <p><i>(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)</i></p> <p>Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T (2009). Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. Arch Neurol 66(1): 54–59.</p> <p>Mowry EM, Pesic M, Grimes B, et al. (2009). Demyelinating events in early multiple sclerosis have inherent severity and recovery. Neurology 72(7): 602–608.</p> <p>Renoux C, Vukusic S, Confavreux C (2007). Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. N Engl J Med 356(25): 2603–2613.</p> <p>Stark W, Huppke P, Gärtner J (2008). Paediatric multiple sclerosis: The experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. J Neurol 255 (Suppl 6): 119–122.</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit RRMS, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Definition hochaktive Verlaufsform:</p> <ul style="list-style-type: none">- Ein Schub, der zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat- Schlechte Erholung von den ersten beiden Schüben- Schubfrequenz: ≥ 3 in den ersten zwei Jahren oder ≥ 2 im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn- EDSS $\geq 3,0$ im ersten Jahr- Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr <p>Definition „entzündlich aktiv“ bei behandelten Patienten</p> <p>Auftreten von (zu einem Zeitpunkt nach dem sechsten Monat nach dem Beginn einer Immuntherapie):</p> <ul style="list-style-type: none">- ≥ 1 klinisch eindeutigem objektivierbarem Schub- 1 klinischem Schub und ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT- zu ≥ 2 Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT in einem Zeitraum von bis zu zwei Jahren <p>Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen</p> <p>In Ermangelung klinischer Daten für Kinder und Jugendliche mit MS erfolgen die Therapieempfehlungen auf Grundlage der AWMF Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen</p>

Kontaktdaten
<i>Gesellschaft für Neuropädiatrie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag ... wird zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.
<i>(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)</i> Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien