

Indikation für immunmodulierende Medikamente zur Behandlung der Multiplen Sklerose

Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates der Schweizerischen Multiple Sklerose Gesellschaft

Ludwig Kappos, Karsten Beer, Serafin Beer, Myriam Schluep, Claude Vaney
für den Wissenschaftlichen Beirat* der Schweizerischen MS-Gesellschaft;
unter Mitarbeit von Marcus D'Souza

Einleitung

1995 wurde Interferon β 1b als erstes partiell wirksames Präparat zur vorbeugenden Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) in der Schweiz verordnungsfähig. Die Rahmenbedingungen für die Verordnung dieser damals neuen, aber auch kostenintensiven Therapie wurden in einer Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates der Schweizerischen MS-Gesellschaft und der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)¹ sowie in einer Vereinbarung mit dem Schweizerischen Verband für Gemeinschaftsaufgaben der Krankenversicherer (SVK) abgesteckt.

Die Kostenübernahme durch alle dem SVK angeschlossenen Krankenversicherer der Schweiz erfolgt auf der Basis eines von der betreuenden Neurologin oder vom betreuenden Neurologen einzureichenden Formulars mit Angaben über Diagnose, bisherigen Verlauf und Krankheitsaktivität. Die Indikation zur Fortsetzung der Therapie wird jährlich entschieden, ebenfalls anhand eines Antrags der behandelnden Neurologin bzw. des behandelnden Neurologen.

Mithilfe dieses Antragsverfahrens ist einerseits eine einheitliche Handhabung der Kostengutsprache gewährleistet und andererseits konnte dank der gewissenhaften Mitarbeit aller Beteiligten eine nahezu vollständige Dokumentation über wesentliche Krankheitscharakteristika der mit immunmodulierenden Medikamenten behandelten MS-Betroffenen aufgebaut werden. Erste Ergebnisse wurden bereits anlässlich wissenschaftlicher Tagungen vorgestellt, eine ausführlichere Publikation ist in Vorbereitung.

Seit der ersten Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates der MS-Gesellschaft und der SNG sind in der Schweiz zwei weitere Interferon β -Präparate sowie Glatirameracetat (Copaxone[®]) zugelassen und in das Verfahren über den SVK mit einbezogen worden. Ergänzt wurden die 4 Basis-Therapieoptionen 2008 durch Natalizumab (Tysabri[®]).

Gestützt auf neuere Studien wurde die Indikation für einzelne Präparate auf sekundär-progrediente Krankheitsverläufe und inzwischen auch auf Patientinnen und Patienten mit noch nicht gesicherter, aber doch sehr wahrscheinlicher Multipler Sklerose erweitert. Mit den sogenannten McDonald-Kriterien^{2,4} wurden von einer internationalen Kommission neue Kriterien für die Diagnose der MS formuliert, die in systematischer Weise auch die Informationen aus paraklinischen Untersuchungen, insbesondere der Magnetresonanztomografie (MRI), in den Diagnoseprozess einbeziehen.

Ziel dieser Stellungnahme ist es, die Auswirkungen dieser neuen Erkenntnisse, insbesondere auf die Indikationsstellung der einzelnen Medikamente zusammenzufassen.

Diagnosekriterien

Ein auf Initiative der Nationalen MS-Gesellschaft der USA und der Internationalen Föderation der MS-Gesellschaften (MSIF) gebildetes Komitee unter der Leitung von Ian McDonald hat die bisherigen diagnostischen Kriterien, wie sie früher von Schuhmacher et al und C.M. Poser et al formuliert waren, überprüft und den neuen Erkenntnissen angepasst.² 2005 wurden diese nach McDonald benannten diagnostischen Kriterien nochmals leicht revidiert.⁴ *Hauptsäulen der Diagnose bleiben* der Nachweis von mindestens zwei voneinander *örtlich* und hinsichtlich ihrer Entstehung *zeitlich* getrennten Herden innerhalb des ZNS sowie der sorgfältige Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen durch eine in dieser Hinsicht qualifizierte Fachperson (in der Regel eine Neurologin oder ein Neurologe).

Neu und strenger definiert werden die Bedingungen, unter welchen paraklinische Untersuchungen, insbesondere die Kernspintomografie, als Evidenz zur Bestätigung der Multiplizität bezüglich Ort und Zeit anerkannt werden können. Damit ist es auch möglich, ohne einen zweiten klinischen Schub (bei schubförmiger MS) bzw. ohne die klinische Beobachtung einer kontinuierlichen Progression über ein Jahr (primär-progredientem Verlauf) eine sichere Diagnose MS zu stellen.^{2,4}

Dies ist insofern von Bedeutung, als zum einen klinische und experimentelle Daten für eine bessere Wirksamkeit der verfügbaren immunmodulierenden Therapien bei möglichst frühem Behandlungsbeginn sprechen;³ andererseits haben MRI-Befunde gerade zu Beginn der MS noch am ehesten eine prognostische Bedeutung für den weiteren Verlauf.

Verfügbare Therapien

Tab. 1 gibt die verfügbaren immunmodulierenden Präparate und die zugelassenen Dosierungen zur vorbeugenden Therapie der MS wieder. Angestrebtes Ziel einer solchen Behandlung ist einerseits die Verminderung der Schubfrequenz und andererseits ein Aufhalten der Krankheitsprogression im Sinne von stetig oder jeweils nach Schüben akkumulierenden neurologischen Defiziten und daraus resultierender Behinderung. Seit 2008 steht auch das Präparat Natalizumab (Tysabri[®]) für die Behandlung von unzureichend auf eine Interferontherapie reagierender oder auch ohne Therapie besonders aktiv verlaufender schubförmiger Multipler Sklerose zur Verfügung. Die besonderen klinischen und bildgebenden Voraussetzungen für die Kostengutsprache sind in der Tabelle 2 enthalten (siehe auch die Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der MS Gesellschaft zu Natalizumab und PML).

Tab. 2 gibt eine Übersicht über die Indikation der einzelnen Präparate bei schubförmig und sekundär-progredient verlaufender MS. Für die Behandlung der primär-progredienten Multiplen Sklerose, d.h. von MS-Betroffenen, die ohne eigentliche Schübe von Anfang an eine mehr oder weniger stetige Progression ihrer Symptomatik erleben, ist in Ermangelung von Wirksamkeitsdaten bisher keine dieser Therapien zugelassen.

Dank der seit Frühjahr 1995 bestehenden guten Zusammenarbeit mit dem SVK sind in der Schweiz wissenschaftlich fundierte Therapien für MS unter weitestgehender Kostenübernahme im Rahmen der Krankenversicherung schneller als in den anderen europäischen Ländern verfügbar gewesen. Diese für alle MS-Betroffenen günstige Situation erfordert eine vertrauensvolle Zusammenarbeit zwischen uns Ärzten und den Vertretern der Krankenkassen. Unsere Gegenleistung besteht in einer regelmässig (initial und jährlich) erfolgenden Dokumentation des Krankheitsbildes durch die betreuenden Neurologinnen und Neurologen. Durch Aushandeln von Gruppenverträgen seitens des SVK mit den Herstellern dieser Medikamente können für die Krankenversicherer gewisse Kosteneinsparungen realisiert werden. Als Nebeneffekt dieser Regelung besteht in der Schweiz eine seit Einführung dieser Behandlungen 1995 eine nahezu vollständige Dokumentation der diese Therapien nutzenden Patientinnen und Patienten, die nicht nur von gesund-

heitsökonomischem, sondern auch von wissenschaftlichem Interesse ist. Wir denken, dass damit ein Modell für den verantwortungsvollen Umgang mit innovativen, aber auch überdurchschnittlich teuren Therapien entstanden ist. Die geltenden Regelungen lassen der Ärztin einen möglichst weiten Spielraum in ihren Entscheidungen für, aber auch gegen eine immunmodulierende Therapie, die innerhalb dieses Rahmens verantwortungsvoll unter Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten indiziert werden sollte.

Tab. 1: Verfügbare Präparate und zugelassene Dosierungen für die immunmodulierende Behandlung der MS

Präparat	Dosierung	Applikation	Frequenz
IFN beta-1b (Betaferon®)	0.25 mg (8 MIU)	s.c.	Jeden 2. Tag
IFN beta-1a (Rebif®)	44 oder 22 µg (6 MIU)	s.c.	3 x/Woche
IFN beta-1a (Avonex®)	30 µg (6 MIU)	i.m.	1 x/Woche
Glatirameracetat (Copaxone®)	20 mg	s.c.	Täglich
Natalizumab (Tysabri®)	300 mg	i.v.	1 x/Monat

Tab. 2: Empfehlung zur Beurteilung von Kostengutsprache gesuchen für MS-Medikamente

Die Beurteilung erfolgt nach:

- I Verlaufsform der MS
- II Ausmass der Behinderung und
- III Zusatzkriterien der MS

I Verlauf der Multiplen Sklerose

a) schubförmig*

Avonex®	Zustimmung	nach einem ersten auf MS hochgradig verdächtigen Schub (CIS: Clinically Isolated Syndrome) ³ bei gesicherter schubförmiger MS (McDonald-Kriterien) ^{6,7}
Betaferon®	Zustimmung	nach einem ersten auf MS hochgradig verdächtigen Schub (CIS) ⁸ bei gesicherter schubförmig verlaufender MS (McDonald-Kriterien) ⁹
Copaxone®	Zustimmung	bei gesicherter schubförmig verlaufender MS (McDonald-Kriterien) ^{10,11}
Rebif®	Zustimmung	bei gesicherter schubförmig verlaufender MS (McDonald-Kriterien) ¹³⁻¹⁵
Natalizumab (Tysabri®)	Zustimmung**	≥ 1 Schub innerhalb der letzten 12 Monate unter Therapie mit Interferon β1 a/b und ≥ 1 Gadolinium aufnehmende Läsion oder ≥ 9 T2-Läsionen ²⁴ oder: ≥ 2 Schübe mit Behinderungsprogression innerhalb der letzten 12 Monate und ≥ Gadolinium aufnehmende Läsion oder eine signifikante Zunahme der T2 Läsionen ²⁴

b) sekundär-progredient (SP)*

Avonex®	Ablehnung	1 Studie mit positivem Effekt auf Schübe, MRT-Parameter und MSFC, aber nicht auf EDSS bei 60 µg-Dosierung ¹⁶
Betaferon®	Zustimmung	1 positive Studie, 1 negative, Metaanalyse positiv, insbesondere bei überlagerten Schüben und/oder rascher EDSS-Verschlechterung ¹⁷⁻²⁰
Copaxone®	Ablehnung	1 negative Studie publiziert ²¹
Rebif®	Zustimmung nur, wenn überlagerte Schübe das Geschehen prägen	1 negative Studie, in der Subgruppen-Analyse positiver Effekt auf EDSS nur bei Vorhandensein überlagerter Schübe, in Gesamtgruppe positiver Effekt auf Schübe und MRT-Parameter ²²

* Bei Verlängerungsgesuchen bzw. bei Patientinnen/Patienten, die *während der Behandlung* von der schubförmigen in die SP MS-Verlaufsform kommen oder sich im EDSS über die Limite verschlechtern (s. unten), kann das bisherige Präparat weiterhin genehmigt werden, wenn die/der Antragstellende durch die definierten Zusatzkriterien (III) einen gesamthaft positiven Effekt der Medikation bestätigt.

** Ein zusätzliches Blatt des Kostengutspracheantrags ist auszufüllen.

c) primär-progredient:

Ablehnung aller 4 Medikamente (noch keine positiv ausgefallenen Studien publiziert, aktuell eine Phase-II/III-Studie mit einem neuen, noch nicht zugelassenen Präparat in der Schweiz aktiv (Fingolimod)).

II Ausmass der bestehenden Behinderung zum Zeitpunkt der ersten Antragsstellung (erfasst anhand des EDSS [Expanded Disability Status Scale]²³ im schubfreien Intervall oder mindestens 4 Wochen nach Beginn des letzten Schubes)

EDSS 0.0-5.5: (Patient noch ohne Hilfe mindestens 100 m gehfähig)
Zustimmung auf Basis des üblichen Kostengutspracheantrags-Formulars *für alle 4 Präparate*

EDSS 6.0-6.5: (Patient noch mit ein- oder beidseitiger Hilfe mindestens 10 m gehfähig)
Zustimmung auf Basis des üblichen Kostengutspracheantrags-Formulars für Interferon beta-1b (*Betaferon*®) und Interferon beta-1a (*Rebif*®); für übrige Präparate Angaben entsprechend III erforderlich.

EDSS 7.0: (Patient rollstuhlabhängig, Transfers jedoch ohne Hilfe möglich)
Für alle Präparate: Zustimmung nur in seltenen Einzelfällen nach Prüfung durch die Kommission des Wissenschaftlichen Beirates der Schweiz. MS-Gesellschaft entsprechend III

EDSS ≥7.5: (Patient rollstuhlabhängig oder bettlägerig, Transfers nur mit Hilfe möglich)
Für alle Präparate: In der Regel Ablehnung (siehe auch III)

III Zusatzkriterien***

Sind die unter I und II aufgeführten Kriterien nicht erfüllt oder in Zweifelsfällen, werden in der Gesamtbeurteilung ergänzend noch die folgenden Kriterien berücksichtigt. Diese Beurteilung erfolgt zunächst durch den vertrauensärztlichen Dienst des SVK, in Zweifelsfällen oder bei Rekurs der Antragsstellenden durch eine Kommission des Wissenschaftlichen Beirates der Schweiz. MS-Gesellschaft, welche dem vertrauensärztlichen Dienst beratend zur Seite steht.

- a) Nebenwirkungsprofil der Behandlung. Bei Antrag auf Präparatewechsel, ev. Unverträglichkeit der bisherigen Behandlung.
- b) Selbstständigkeit des Patienten im Alltag, ev. fortbestehende berufliche Aktivität.
- c) Einschätzung der Progression während der Behandlung und spezieller im Vergleich zur Zeit vor Therapiebeginn durch die betreuende Neurologin, sowohl quantitativ (Progressionstempo: verlangsamt, gleichbleibend, beschleunigt) als auch qualitativ (welche Funktionen sind betroffen?).
- d) Motivation des Patienten zur Weiterbehandlung.
- e) Stellungnahme der betreuenden Neurologin, inwiefern aus ihrer Sicht die Behandlungsbilanz gesamthaft positiv ist.

*** Diese Angaben können als kurzer formloser Brief an den vertrauensärztlichen Dienst erfolgen, sinnvollerweise ergänzt durch aktuelle und für die Beurteilung bedeutsame zusätzliche Unterlagen wie Arztbriefe.

♦ **Die Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirates der Schweiz. MS-Gesellschaft:**

Prof. Burkhard Becher, Universität Zürich
Dr. Karsten Beer, Kantonsspital St. Gallen, **Ausschussmitglied**
Dr. Serafin Beer, Rehabilitationszentrum Valens, **Ausschussmitglied**
PD Dr. Michel Chofflon, Hôpital Universitaire de Genève
Prof. Britta Engelhardt, Universität Bern
Dr. Walter Fierz, LogoLab AG, Zürich
Prof. Achim Gass, Universitätsspital Basel
Dr. Claudio Gobbi, Ospedale Civico Lugano
Prof. Norbert Goebels, Universitätsspital Zürich
Dr. Margrit Götschi-Fuchs, Reha-Klinik Walenstadtberg, Knoblisbühl
Prof. Ludwig Kappos, Universitätsspital Basel, **Präsident, Ausschussmitglied**
Prof. David Leppert, GE Healthcare, UK-Buckinghamshire
Dr. Patrice Lalive d'Epinay, Hôpital Universitaire de Genève
Dr. Carmen Lienert, Inselspital Bern
Prof. Heinrich Mattle, Inselspital Bern
Prof. Renaud du Pasquier, CHUV Lausanne
Prof. Ernst-Wilhelm Radü, Universitätsspital Basel
Dr. Serge Roth, Clinique de Corouge
Dr. Myriam Schluep, CHUV Lausanne, **Vizepräsidentin, Ausschussmitglied**
Dr. Guido Schwegler, Kantonsspital Aarau
Dr. Yvonne Spiess, Zürich
Regula Steinlin Egli, Binningen
Dr. Max Wiederkehr, Luzern
Dr. Claude Vaney, Berner Klinik Montana, **Ausschussmitglied**

Literatur:

1. Kappos L, Steck AJ. Einsatz von rekombinantem Beta-Interferon bei Multipler Sklerose. Schweiz Ärztezeitung 1995;76:187-189. (Im Auftrag des Vorstands der Schweiz. Neurologischen Gesellschaft, der Konferenz der Chefarzte der Schweiz. Neurologischen Kliniken und des Ärztlichen Beirats der Schweiz. MS-Gesellschaft).
2. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin F, McFarland H, Paty D, Polman CH, Reingold S, Sandberg-Wollheim M, Sibley WA, Thompson AJ, van den Noort S, Weinshenker BG, and Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001;50:121-127.
3. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel PhR, Brownscheidle CM, Murray TJ et al. The Effect of Intramuscular Interferon beta-1a Treatment Initiated at the Time of a First Acute Clinical Demyelinating Event on the Rate of Development of Clinically Definite Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2000; 343:898-904.
4. Polman C, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin F, Metz LA, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BY, Wolinsky JA. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revision to the "McDonald" criteria. Ann Neurol 2005;58:840-846.
5. Beck RW, Chandler DL, Cole SR, Simon JH, Jacobs LD, Kinkel RP et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. Ann Neurol 2002; 51:481-490.
6. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 1996; 39:285-294.
7. Simon JH, Jacobs LD, Champion MK, Wende K, Simonian N, Cookfair DL et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 1998; 43:79-87.

8. Kappos L, Polman C, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R, for the BENEFIT Study Group: Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-1249.
9. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Radü EW, Bauer L, Dahms S, Lanius V, Pohl C, Sandbrink R; BENEFIT Study Group: Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007; 370(9585):389-97.
10. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 1995; 45:1277-1285.
11. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, Myers LW, Panitch H, Pruitt A, Rose JW, Kachuck N, and Wolinsky JS. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Multiple Sclerosis* 6:255-266, 2000.
12. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch H, Rose JW, Schiffer RB, Vollmer T, Weiner LP, Wolinsky JS, and The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 45:1268-1276, 1995.
13. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez J et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 57:1576-1582.
14. The PRISMS Study. Randomized double-blind placebo-controlled study of Interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1498-1504.
15. Li DKB, Paty DW, the UBC MS/MRI Analysis Research Group and the PRISMS Study Group. Magnetic Resonance Imaging Results of the PRISMS Trial: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Interferon beta-1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46:197-206.
16. The PRISMS Study Group, and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56 (12):1628-1636.
17. Cohen J.A., Cutter G, Fischer J, Goodman A, Heidenreich F, Kooijmans MF et al. Benefit of Interferon beta-1a on MSFC progression and quality of life in secondary progressive MS. *Neurology* 2002; 59:679-87.
18. The European Study Group on IFN beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1491-1497.
19. Kappos L, Polman CH, Pozzilli C, Thompson A.J., Beckmann K, Dahlke F et al. Final analysis of the European multicenter trial on IFN beta-1b in secondary progressive MS. *Neurology* 2001; 57:1969-1975.
20. Miller DH, Molyneux PD, Barker GJ, MacManus DG, Moseley IF, Wagner K and the European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Effect of interferon beta-1b on MRI outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: Results of a European multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1999;46:850-59.
21. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K, Polman C, McFarland H, for the European (EU-SPMS) and North-American (NA-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Boards. Interferon beta-1b in secondary progressive MS - a combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004;63:1779-1787.
22. Bornstein M, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Drexler E, Keilson M, Spada V, Weiss W, Appel S.H., Rolak L, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41:533-539.
23. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS - Clinical results. *Neurology* 2001; 56:1496-1504.
24. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33:1444-1452, 1983.
25. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Basel: Documed, 2009.