



Stand: 13.11.2023

# Dokumentation der Rückmeldungen

zum Beschluss des Innovationsausschusses beim  
Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 92b Absatz 3 SGB V  
zum abgeschlossenen Projekt *KuMS (01VSF17022)*

Der Innovationsausschuss berät bei geförderten Projekten der Versorgungsforschung innerhalb von drei Monaten nach Eingang der jeweiligen bewertbaren Schluss- und Ergebnisberichte über die darin dargestellten Erkenntnisse. Dabei kann er eine Empfehlung zur Überführung in die Regelversorgung beschließen. Dies kann auch eine Empfehlung zur Nutzbarmachung der Erkenntnisse zur Verbesserung der Versorgung sein. In seinem Beschluss konkretisiert der Innovationsausschuss, wie die Überführung in die Regelversorgung erfolgen soll. Zudem stellt er fest, welche Organisation der Selbstverwaltung oder welche andere Einrichtung für die Überführung zuständig ist.



Stand: 13.11.2023

## **A. Beschluss mit Begründung**

Der Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2022 zum Projekt KuMS - Kinderwunsch und Multiple Sklerose - Ein Balanceakt für werdende Mütter und ihre Kinder? (01VSF17022) folgenden Beschluss gefasst:

- I. Die Empfehlung zu den Ergebnissen des Projekts KuMS wird wie folgt gefasst:
  - a) Die in dem Projekt erzielten Erkenntnisse werden an die Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) weitergeleitet mit der Bitte um Prüfung, inwiefern die Ergebnisse der vorliegenden Studie bei der Ausgestaltung und Weiterentwicklung der S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ Berücksichtigung finden können. Darüber hinaus, wird die DGN um Weiterleitung der Erkenntnisse an die an der Leitlinienentwicklung beteiligten Fachgesellschaften gebeten.
  - b) Die Ergebnisse werden zur Information an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) weitergeleitet.
  - c) Die Ergebnisse werden an die zentralen Anbieter von evidenzbasierten Informationen weitergeleitet: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) und Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin als Betreiber der Internetplattform „embryotox.de“.
  - d) Die Ergebnisse werden zur Information an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) weitergeleitet.

## **Begründung**

Das Projekt KuMS hat erfolgreich anhand einer ausgewählten Medikamentenauswahl untersucht, wie sich die Vorbehandlung und das Absetzen von neueren, potentiell plazentagängigen Medikamenten bei Multipler Sklerose (MS) auf die Krankheitsaktivität



Stand: 13.11.2023

während und nach der Schwangerschaft auf Mutter und Kind auswirken. Konkret wurden die Folgen der Vorbehandlung und des Absetzens neuer Medikamente auf die Krankheitsaktivität, das Risiko für Komplikationen bei Geburt und beim Neugeborenen sowie die Auswirkungen des Stillverhaltens auf die Schubrate untersucht. Außerdem wurden Kleinkinder (> 6) von Müttern mit MS bzgl. möglicher Entwicklungsverzögerungen oder Infektanfälligkeiten betrachtet. Datengrundlage bildete das deutschsprachige Multiple Sklerose und Kinderwunsch Register (DMSKW), welches um eine neue prospektive Patientinnengruppe, die erstmalig Marker der Behinderung und der Kleinkindnachbeobachtung beinhaltet, ergänzt wurde, sowie Routinedaten der AOK Rheinland/Hamburg. Die angewandten Methoden waren geeignet zur Beantwortung der Fragestellungen.

Die Variablen wurden überwiegend angemessen operationalisiert und mit adäquaten statistischen Methoden ausgewertet. Als Studiendesign wurde hier eine prospektive Kohortenstudie gewählt. Die Ergebnisse unterliegen den allgemeinen Limitationen von Registerdaten.

Die Ergebnisse erweitern die bisherige Evidenz zu den Auswirkungen einer MS-Therapie auf Schwangerschaft, Geburt und Kind. Sie zeigen unter anderem auch, dass eine Schwangerschaft keinen ausreichenden Schutz für Schübe bewirkt. Nach Absetzen der MS-Therapien erlitt ein Großteil der Frauen Schübe in der Schwangerschaft als auch nach der Geburt. Wurden diese Schübe mit hochdosiertem Kortison behandelt, zeigte sich ein Effekt auf die Frühgeburtlichkeit und auch auf das Geburtsgewicht des Kindes. Weder ausschließliches Stillen noch andere frühe Therapiestrategien reduzierten bei MS-aktiven Patientinnen das frühe postpartale Schubrisiko. In den Primärdaten zeigte sich, dass sich eine krankheitsmodifizierende Therapie in der Schwangerschaft nicht negativ auf die Prävalenz von Entwicklungsverzögerungen oder Krankenhausaufenthalten auswirkt. In der Routinedatenanalyse zeigten Kinder von an MS-erkrankten Müttern keine höhere Prävalenz bzw. kein erhöhtes Risiko für psychische und Verhaltensstörungen, Heilmittelverordnungen, Antibiotikagaben und Krankenhausaufenthalte.

Insgesamt hat das Projekt neue Erkenntnisse bezüglich Frauen mit MS und Kinderwunsch generiert, die in die evidenzbasierte Beratung und Entscheidungsfindung einfließen können. Gleichzeitig haben die Ergebnisse des Projekts auch weiteren Forschungsbedarf bezüglich Therapiealternativen während der Schwangerschaft und der postpartalen Therapie bei hochaktiven Verläufen verdeutlicht. Vor diesem Hintergrund sollen die



Stand: 13.11.2023

Ergebnisse auch bei der Aktualisierung der aktuellen S2k-Leitlinie Beachtung finden und demzufolge an die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. als Herausgeber der Leitlinie weitergeleitet werden. Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) und das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin als zentrale Anbieter von evidenzbasierten Informationen erhalten die Ergebnisse zur Information. Darüber hinaus werden die Ergebnisse zur Information an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als zuständige Bundesoberbehörden für die Bewertung der im Projekt untersuchten Medikamente weitergeleitet. Außerdem werden die Ergebnisse zur Information an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) weitergeleitet.



Stand: 13.11.2023

## B. Dokumentation der Rückmeldungen

Nachfolgend aufgeführt die zur Veröffentlichung freigegeben Rückmeldungen der einzelnen Adressaten:

Adressat	Datum	Inhalt
Pharmakovigilanz - und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie	19.01.2023	<p>„Das Projekt umfasste Fragestellungen zu Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit und erbrachte klinisch relevante Ergebnisse, die nachfolgend grob skizziert werden.</p> <p>Bei der Fragestellung 1 wurde basierend auf den Daten des DMSKW untersucht, inwieweit sich Vorbehandlung bzw. Absetzen von Natalizumab und Fingolimod auf die Krankheitsaktivität während bzw. nach der Schwangerschaft auswirken. Das Absetzen von Natalizumab (n=274 Schwangerschaften) geht während der Schwangerschaft bzw. im Jahr nach der Geburt mit einer hohen Schubrate einher (66,8% mind. ein Schub), das Absetzen von Fingolimod (n=213 Schwangerschaften) führte ebenso zu einer hohen Schubrate (31,5% mind. ein Schub). Eine bleibende funktionell relevante, schwere Einschränkung bzw. Progression wurde in 11% nach Natalizumab-Absetzen und in 6% nach Fingolimod-Absetzen auch noch ein Jahr nach der Geburt beobachtet.</p> <p>Fragestellung 2a untersuchte auf Basis der DMSKW-Kohorte den Einfluss einer Hochdosis-Kortisontherapie, ggf. wiederholte Zyklen (n=245 exponiert in der Schwangerschaft vs. 235 nicht-</p>



Stand: 13.11.2023

Adressat	Datum	Inhalt
		<p><i>exponiert). Die Auswertung hinsichtlich des Endpunktes angeborene Fehlbildungen war unauffällig, wobei die Fallzahl der im 1. Trimenon exponierten Schwangerschaften im Ergebnisteil nicht ablesbar ist. Eine Hochdosis-Kortisontherapie war mit Frühgeburtlichkeit und einem etwas geringeren Geburtsgewicht verbunden. Die Fragestellung 2b untersuchte zudem den Einfluss einer Plasmapherese- oder Immunadsorptionsbehandlung bei n=28 Schwangerschaften.</i></p> <p><i>Fragestellung 3 betrachtete den Einfluss des Stillens bei einer DMSKW-Kohorte von Patientinnen mit Natalizumab oder Fingolimod-Therapie vor der Schwangerschaft und hochaktiver Multiple Sklerose-Erkrankung (n=911). Die Auswertung des heterogenen Patientenkollektivs lässt schlussfolgern, dass ausschließliches Stillen bei hochaktiver Erkrankung den Patientinnen keinen ausreichenden Schutz vor Schüben bietet. In Fragestellung 4a wird untersucht, ob eine medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft bei an Multiple Sklerose erkrankten Frauen mit negativen Auswirkungen auf die intrauterin exponierten Kinder verbunden ist (DMSKW-Kohorte: n=734 Fälle exponierte Kohorte, verschiedene Arzneimittelexpositionen während der Schwangerschaft vs. n=299 Fälle ohne entsprechende Arzneimittelexposition). Für das Kleinkindalter bis zu 6 Jahren wurden auf Basis dieser Daten unterschiedliche Parameter ausgewertet, wie Entwicklungsstörungen, Infektanfälligkeit, Antibiotikatherapie, Krankenhausaufenthalte. Die Auswertungen ergaben keine nennenswerten Unterschiede oder waren biologisch nicht plausibel (Antibiotikatherapie und Infekte im 2. Lebensjahr). Anzumerken ist, dass, wie im Bericht selbst kritisch diskutiert, die Aussagekraft begrenzt ist. Unter anderem ist die</i></p>



Stand: 13.11.2023

Adressat	Datum	Inhalt
		<p><i>Arzneimittlexposition (Substanz und Therapiezeitpunkt/-dauer) in der Schwangerschaft heterogen, es gibt Unterschiede in den Charakteristika zwischen exponierter und nicht-exponierter Studienkohorte und die Anzahl der abgeschlossenen Verlaufsbeobachtungen (Follow-up) sinkt nach dem 4. Lebensjahr ab. In Fragestellung 4b wurden Krankenkassendaten der AOK Rheinland/Hamburg aus der Zeitspanne 7/2013 bis 12/2019 ausgewertet. Zu diesem Zweck wurden Algorithmen und Codes für die Generierung der Studienkohorten und die Auswertung der Endpunkte definiert. Die untersuchten Endpunkte waren ähnlich den in 4a genannten Parametern und bezogen sich auf die Zeit der frühkindlichen Entwicklung; zudem wurden Codes von Schwangerschaftsoutcomes und angeborenen Fehlbildungen ausgewertet. Tatsächlich ist es eine wirkliche Herausforderung, konkrete Fragestellungen zu Auswirkungen von Arzneistoffen in der Schwangerschaft und beim Kind über Sekundärdaten wie Krankenkassendaten zu beantworten. So lassen sich ICD-10-Diagnosen zu Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten beim Kind nicht immer ohne weiteres den hierfür relevanten Kategorien entsprechend der EUROCAT-Klassifikationsleitlinie zuordnen, die eine Einteilung in große Fehlbildungen (major), kleine Fehlbildungen/Anomalien (minor) und Chromosomenstörungen/genetische Störungen vorsieht. Zudem ist die Frage, mit welcher Trennschärfe ICD-10-Kodierungen die „real bestehenden“ angeborenen Fehlbildungen/Anomalien überhaupt abbilden. Diese entscheidenden Limitationen von Versorgungsdaten müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Auch sind insbes. Spontanaborte in der Frühschwangerschaft und elektive Schwangerschaftsabbrüche nur</i></p>



Stand: 13.11.2023

Adressat	Datum	Inhalt
		<p><i>unzureichend in den Routinedaten abgebildet, so dass die Auswertung in Bezug auf die Prävalenz nur bedingt erfolgen kann und die Ergebnisse zurückhaltend interpretiert werden müssen. Um eine differenzierte Risikobewertung der einzelnen Therapieoptionen zu ermöglichen, sind weitere Studien bzw. andere Forschungsansätze nötig.</i></p> <p><i>Am Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie melden sich telefonisch sowohl Patientinnen als auch die behandelnden Ärzte/Ärztinnen, um Informationen insbesondere zur Arzneimittelsicherheit und zu Risiken bei Arzneimitteltherapie bei Kinderwunsch, in Schwangerschaft und Stillzeit zu erfragen. Die Behandlung von an Multiple Sklerose erkrankten Frauen ist oftmals komplex, die Auswahl von Therapiemöglichkeiten richtet sich u.a. nach Verlaufsform und Begleitsymptomatik der Erkrankung sowie nach der individuellen Situation der Patientin. Die klinische Versorgung inkl. der Therapieentscheidungen erfolgt deshalb durch die behandelnden Ärzte/Ärztinnen vor Ort.</i></p> <p><i>Gerne nimmt das Embryotox-Team die aus dem Projekt KuMS hervorgegangenen Erkenntnisse auf, um diese in die Beratung von Patientinnen bzw. behandelnden Ärztinnen/Ärzten und die Risiko-Nutzen-Abwägung einfließen zu lassen. Wir werden mit großem Interesse die weiteren Publikationen zu den einzelnen Teilprojekten verfolgen und die Projektergebnisse bei der Aktualisierung der wirkstoffspezifischen Seiten von <a href="http://embryotox.de">embryotox.de</a> prüfen und berücksichtigen.“</i></p>