

Expertenperspektive zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei schubförmig verlaufender MS: Von derzeitigen oralen krankheitsmodifizierenden Therapien zu entstehenden therapeutischen Möglichkeiten



Prof. Patricia K. Coyle
Professorin für Neurologie,
MS Comprehensive Care Center,
Stony Brook University Hospital,
Stony Brook, NY, USA

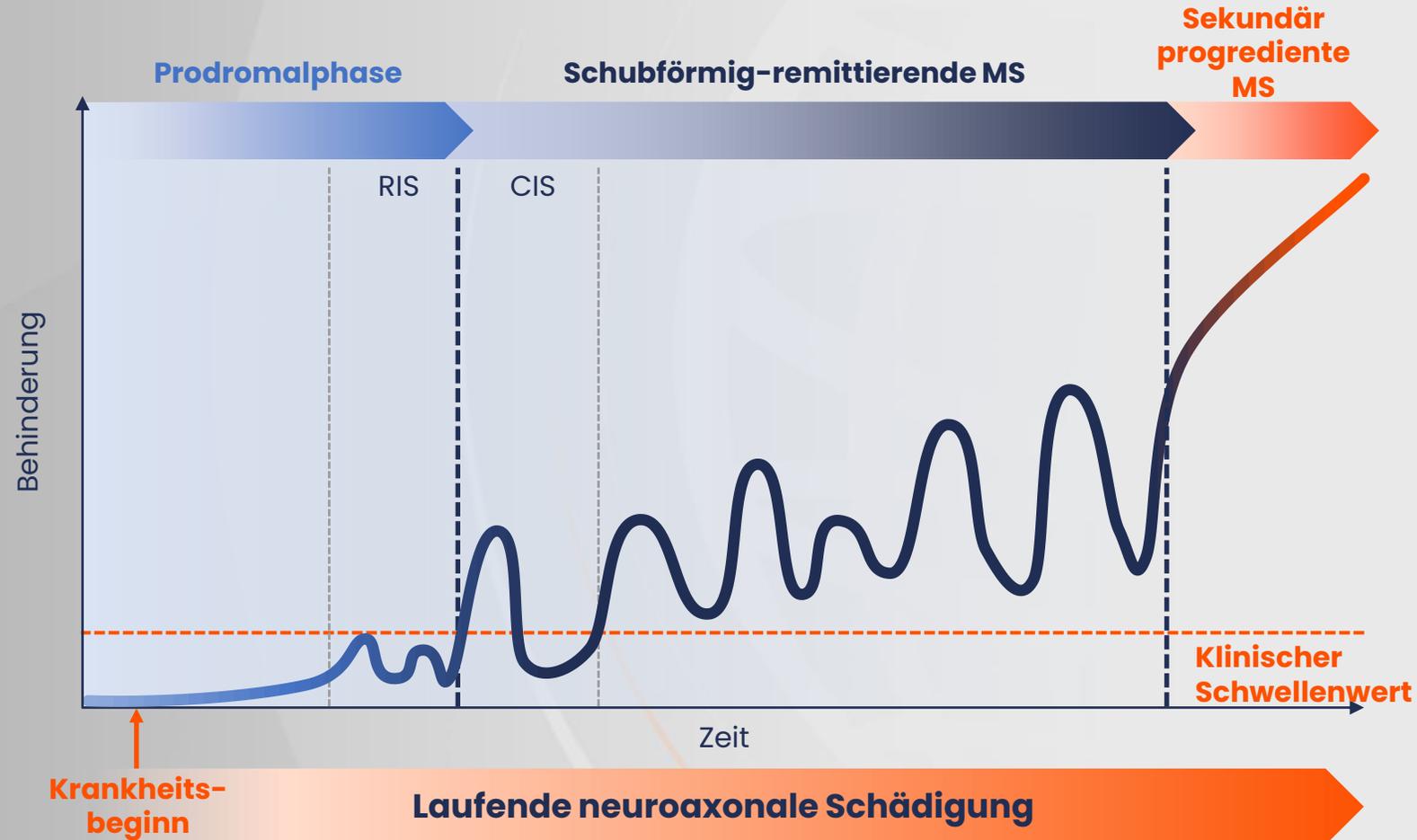
Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen zugelassener Produkte können vom Lehrkörper diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME® beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt*
- *Eine Billigung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Verwendungen durch USF Health und touchIME® wird durch die Erwähnung dieser Produkte oder Verwendungen in USF Health- und touchIME®-Aktivitäten weder ausgesprochen noch impliziert*
- *USF Health und touchIME® übernehmen keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen*

**Optimales Management der schubförmig
verlaufenden MS: Wie werden KMT in der
klinischen Praxis eingesetzt?**

Schubförmig verlaufende MS: Die Journey des Patienten

Von der präklinischen bis zur progressiven Erkrankung^{1,2}

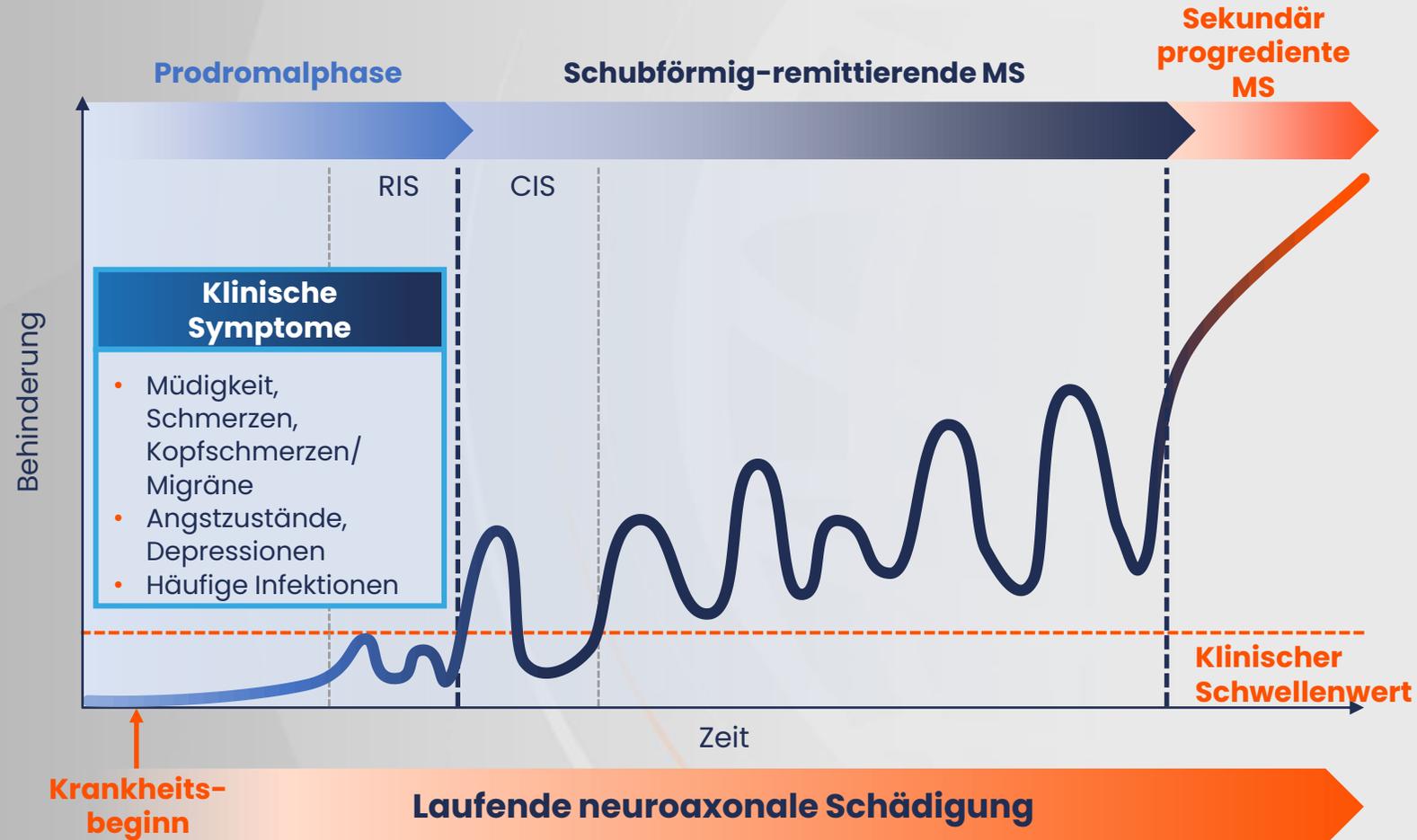


CIS, klinisch isoliertes Syndrom; MRT, Magnetresonanztomographie; MS, Multiple Sklerose; NfL, Neurofilament-Leichtkette; RIS, radiologisch isoliertes Syndrom.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742–68; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

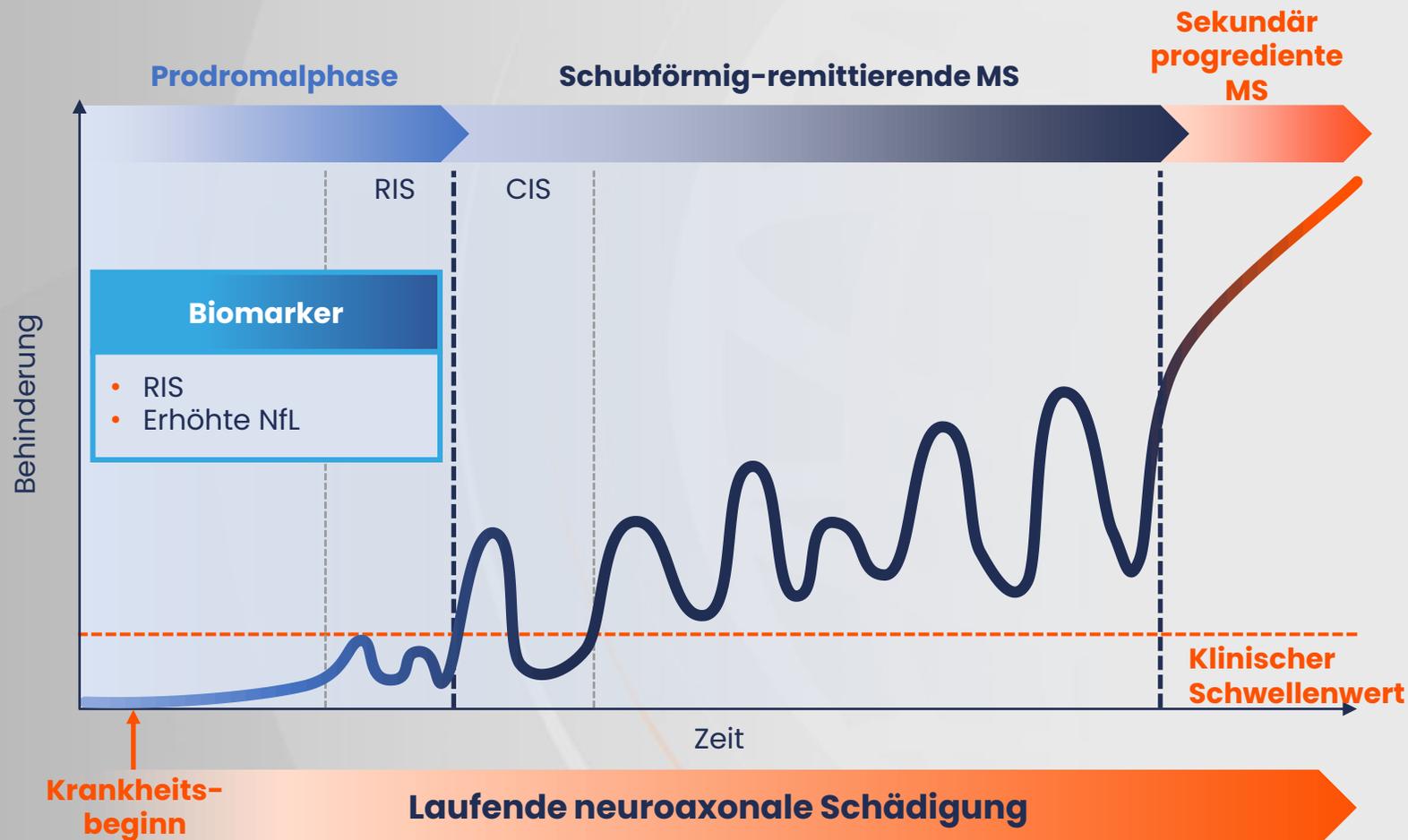
Schubförmig verlaufende MS: Die Journey des Patienten

Von der präklinischen bis zur progressiven Erkrankung^{1,2}



Schubförmig verlaufende MS: Die Journey des Patienten

Von der präklinischen bis zur progressiven Erkrankung^{1,2}

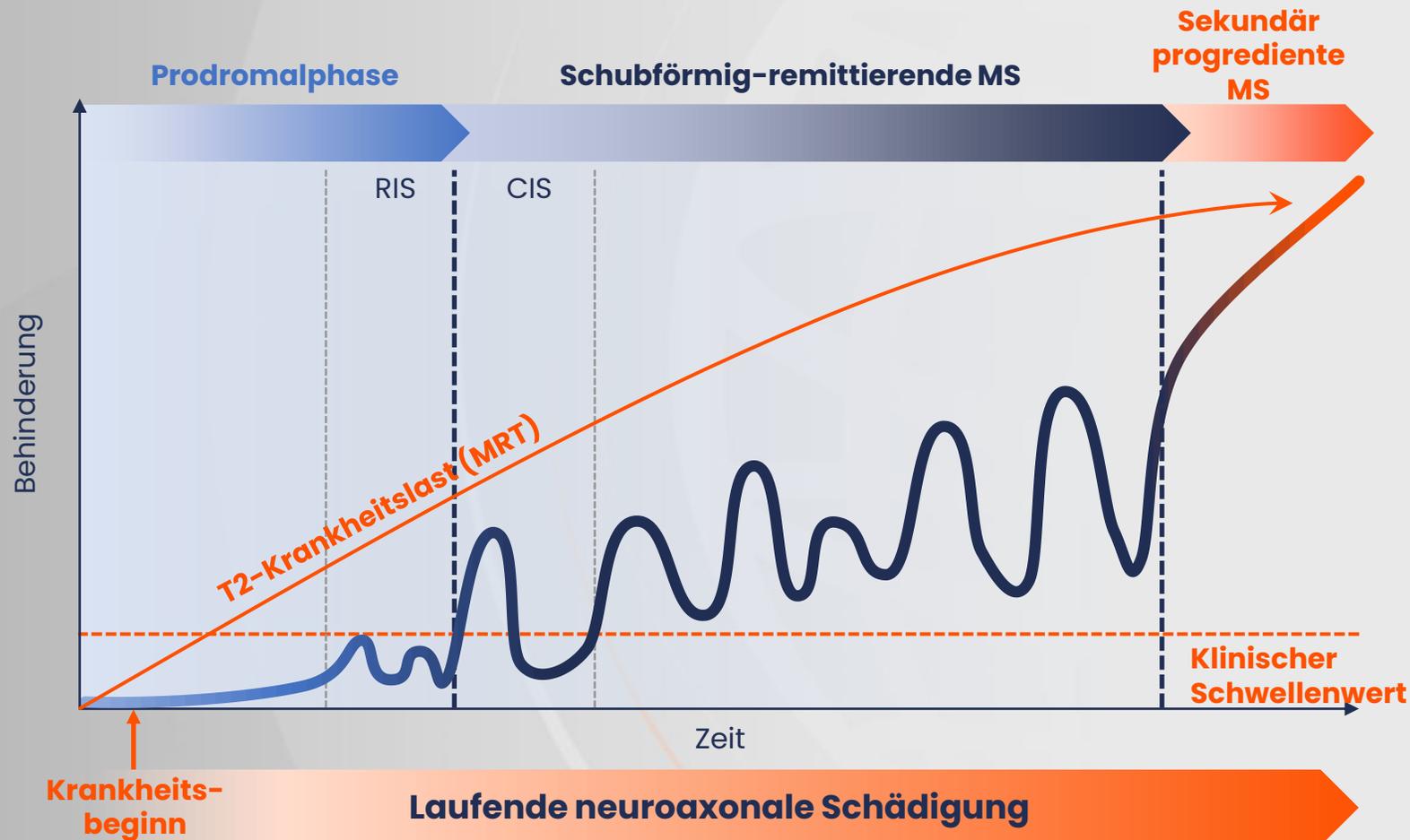


CIS, klinisch isoliertes Syndrom; MRT, Magnetresonanztomographie; MS, Multiple Sklerose; NfL, Neurofilament-Leichtkette; RIS, radiologisch isoliertes Syndrom.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742–68; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

Schubförmig verlaufende MS: Die Journey des Patienten

Von der präklinischen bis zur progressiven Erkrankung^{1,2}

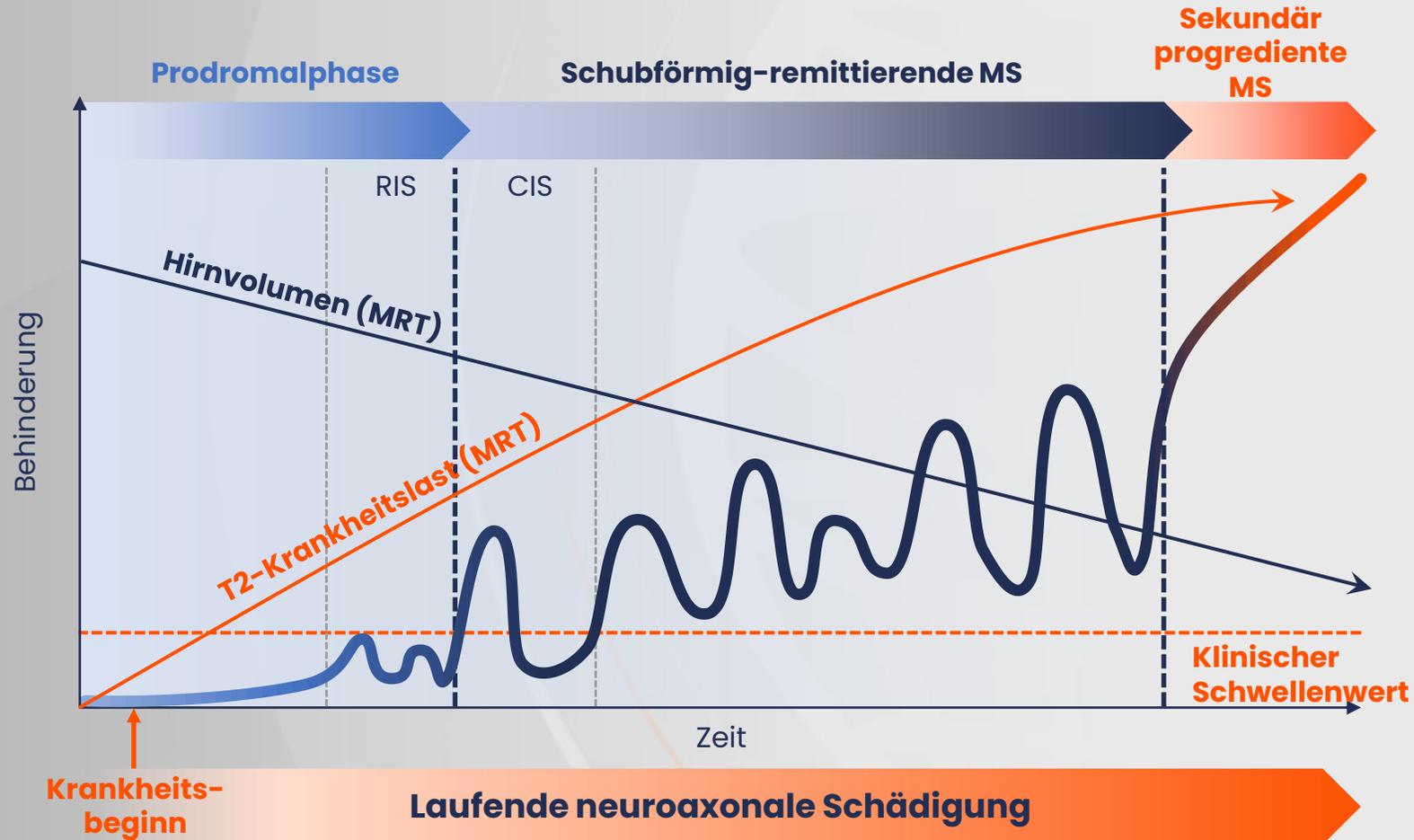


CIS, klinisch isoliertes Syndrom; MRT, Magnetresonanztomographie; MS, Multiple Sklerose; NfL, Neurofilament-Leichtkette; RIS, radiologisch isoliertes Syndrom.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742–68; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

Schubförmig verlaufende MS: Die Journey des Patienten

Von der präklinischen bis zur progressiven Erkrankung^{1,2}

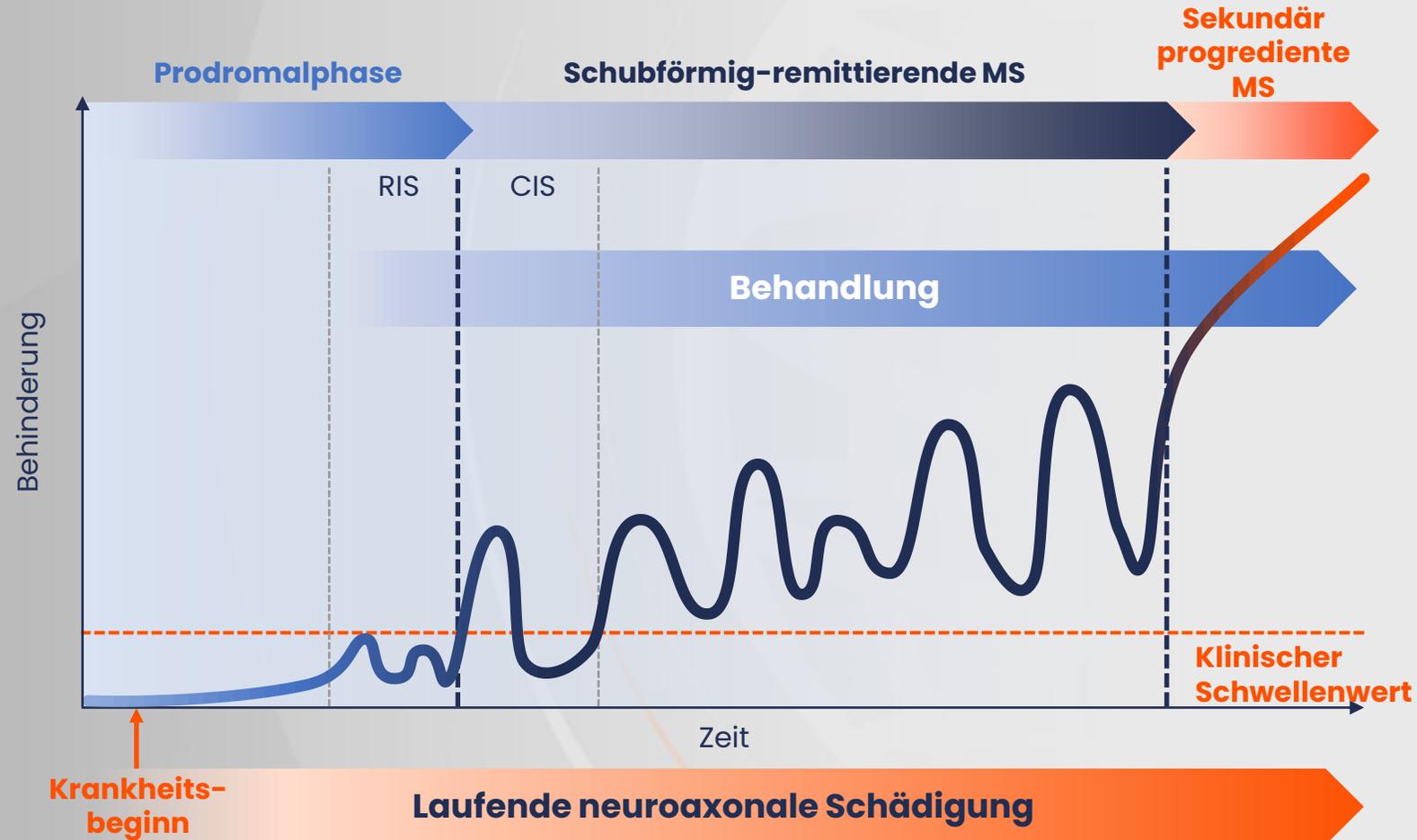


CIS, klinisch isoliertes Syndrom; MRT, Magnetresonanztomographie; MS, Multiple Sklerose; NfL, Neurofilament-Leichtkette; RIS, radiologisch isoliertes Syndrom.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742–68; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

Schubförmig verlaufende MS: Die Journey des Patienten

Von der präklinischen bis zur progressiven Erkrankung^{1,2}



CIS, klinisch isoliertes Syndrom; MRT, Magnetresonanztomographie; MS, Multiple Sklerose; NfL, Neurofilament-Leichtkette; RIS, radiologisch isoliertes Syndrom.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742–68; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

Zugelassene KMT für schubförmig verlaufende MS

Eine Zusammenfassung der verfügbaren therapeutischen Klassen und Ziele



Injizierbare Immunmodulatoren¹

- Beta-Interferon
- Glatirameracetat



Monoklonale Antikörperinfusionen¹

- **Anti-CD20:** Ocrelizumab, Ofatumumab und Rituximab
- **Anti-CD52:** Alemtuzumab
- **Anti- α 4 β 1-Integrin:** Natalizumab



Orale Therapien^{1,2}

- **S1PR-Modulatoren:**
 - **1. Generation:** Fingolimod²
 - **2. Generation:** Ozanimod, Siponimod und Ponesimod²
- **Fumarate:** Dimethylfumarat, Diroximel Fumarat, Monomethylfumarat
- **Dihydroorotat-Dehydrogenase Inhibitor:** Teriflunomid
- **Purin-Analogon:** Cladribin

Behandlung der schubförmig verlaufenden MS

Risikostratifizierung und Behandlungsziele



Behandlung der schubförmig verlaufenden MS

Risikostratifizierung und Behandlungsziele



Prognostische Risikofaktoren



Behandlung der schubförmig verlaufenden MS

Überlegungen zur Auswahl von KMT



Behandlung der schubförmig verlaufenden MS

Eskalation verglichen mit Induktion hochwirksamer Behandlungsansätze



Eskalation

- Mäßig wirksame KMT mit niedrigerem Risiko-Sicherheitsprofil

im
Vergleich
zu

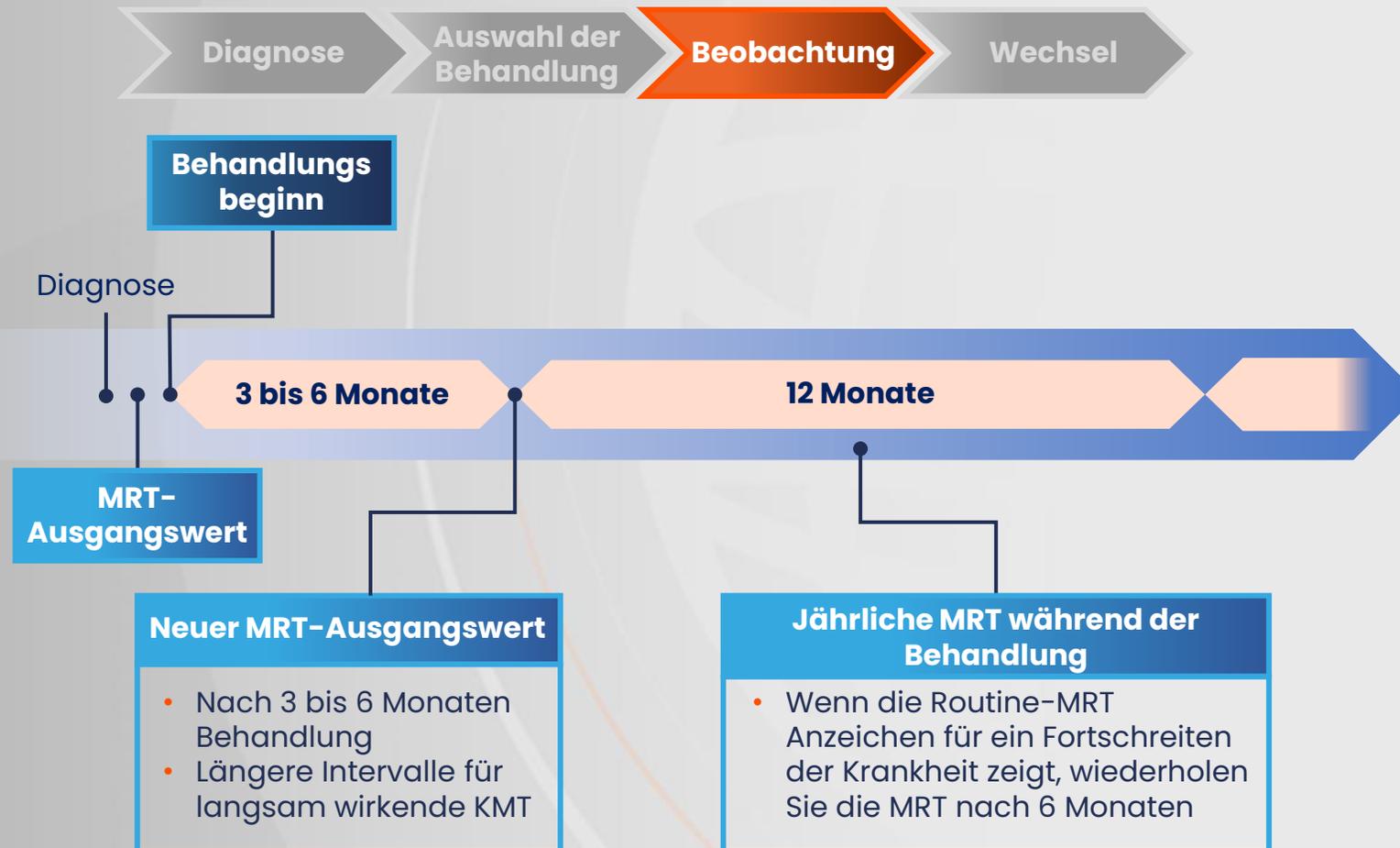
Hochwirksame Induktion

- Hochwirksame KMT mit höherem Risiko-Sicherheitsprofil

Es häufen sich die Hinweise auf ein therapeutisches Zeitfenster in einem frühen Stadium des Krankheitsverlaufs, um die langfristigen Ergebnisse zu verbessern

Behandlung der schubförmig verlaufenden MS

Überwachung der Krankheitsaktivität nach Beginn der KMT



Behandlung der schubförmig verlaufenden MS

Unerwünschte Ereignisse



Behandlung der schubförmig verlaufenden MS

Unerwünschte Ereignisse



 **Injizierbare Immunmodulatoren**

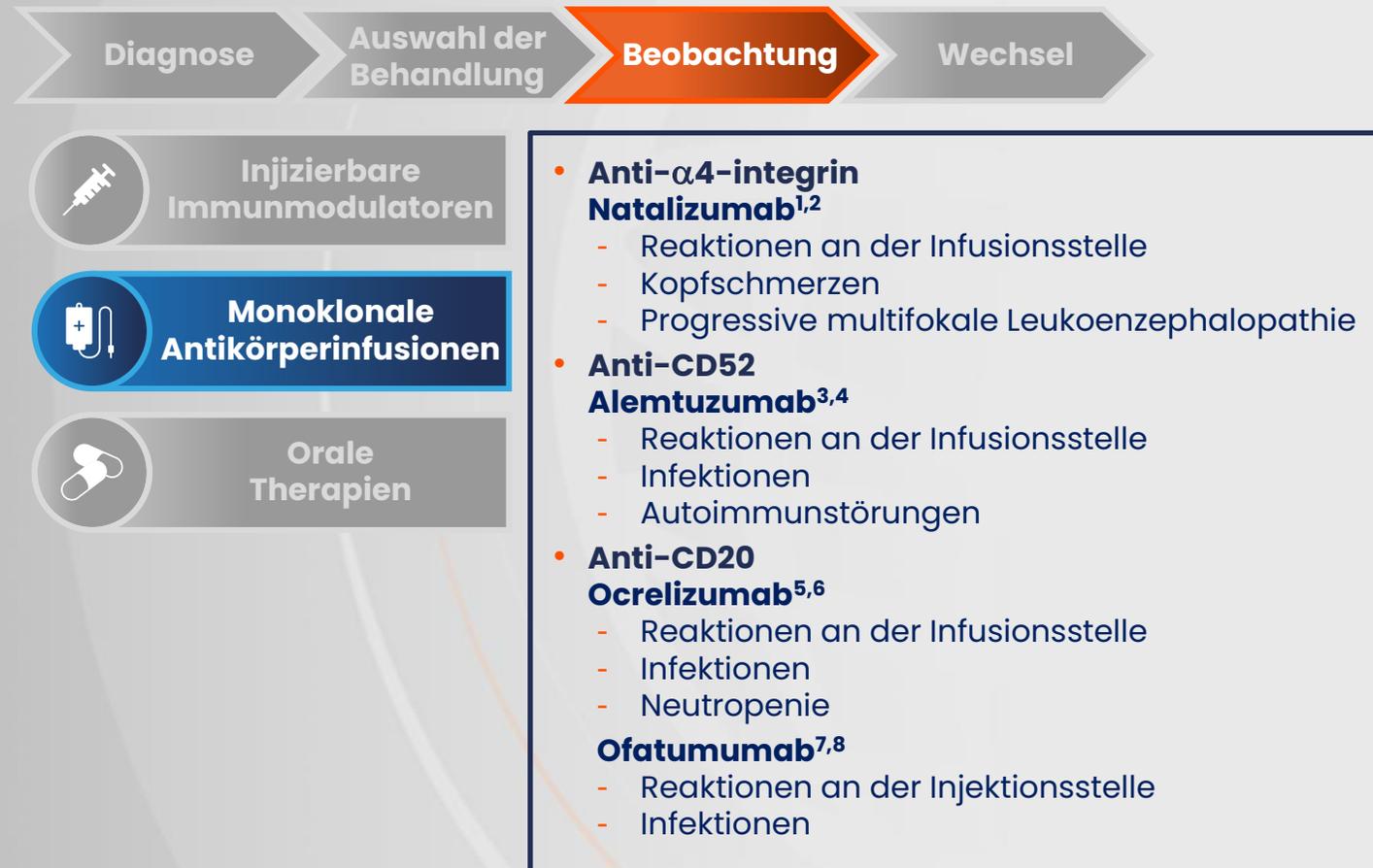
 **Monoklonale Antikörperinfusionen**

 **Orale Therapien**

- **Beta-Interferon^{1,2}**
 - Reaktionen an der Injektionsstelle
 - Grippe-Symptome
 - Asymptomatische Leberfunktionsstörung^{1,2}
- **Glatirameracetat³**
 - Reaktionen an der Injektionsstelle
 - Brustschmerzen
 - Hitzewallungen
 - Dyspnoe
 - Herzrasen
 - Angstzustände

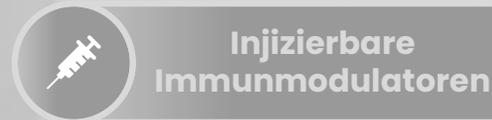
Behandlung der schubförmig verlaufenden MS

Unerwünschte Ereignisse



Behandlung der schubförmig verlaufenden MS

Unerwünschte Ereignisse



- **Teriflunomid^{1,2}**
 - Kopfschmerzen
 - Hepatotoxizität
 - Diarrhö
 - Alopezie
 - Hypertonie
- **Fumarat (Dimethyl, Diroximel, Monomethyl)³⁻⁷**
 - Gastrointestinale Symptome
 - Hitzewallungen
 - Hautreaktionen

Behandlung der schubförmig verlaufenden MS

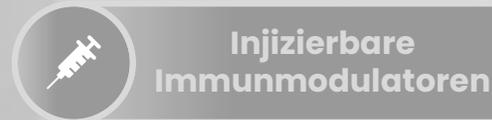
Unerwünschte Ereignisse



- **SIPR-Modulatoren der ersten Generation**
Fingolimod^{1,2}
 - Grippe
 - Nebenhöhlenentzündung
 - Bronchitis
- **SIPR-Modulatoren der zweiten Generation**
Ozanimod^{3,4}
 - Infektion der oberen Atemwege
 - Harnwegsinfektion
 - Erhöhte hepatische Transaminasen
 - Orthostatische Hypotension**Siponimod^{5,6}**
 - Kopfschmerzen
 - Hypertonie
 - Erhöhte hepatische Transaminasen**Ponesimod^{7,8}**
 - Infektion der oberen Atemwege
 - Erhöhte hepatische Transaminasen
 - Hypertonie

Behandlung der schubförmig verlaufenden MS

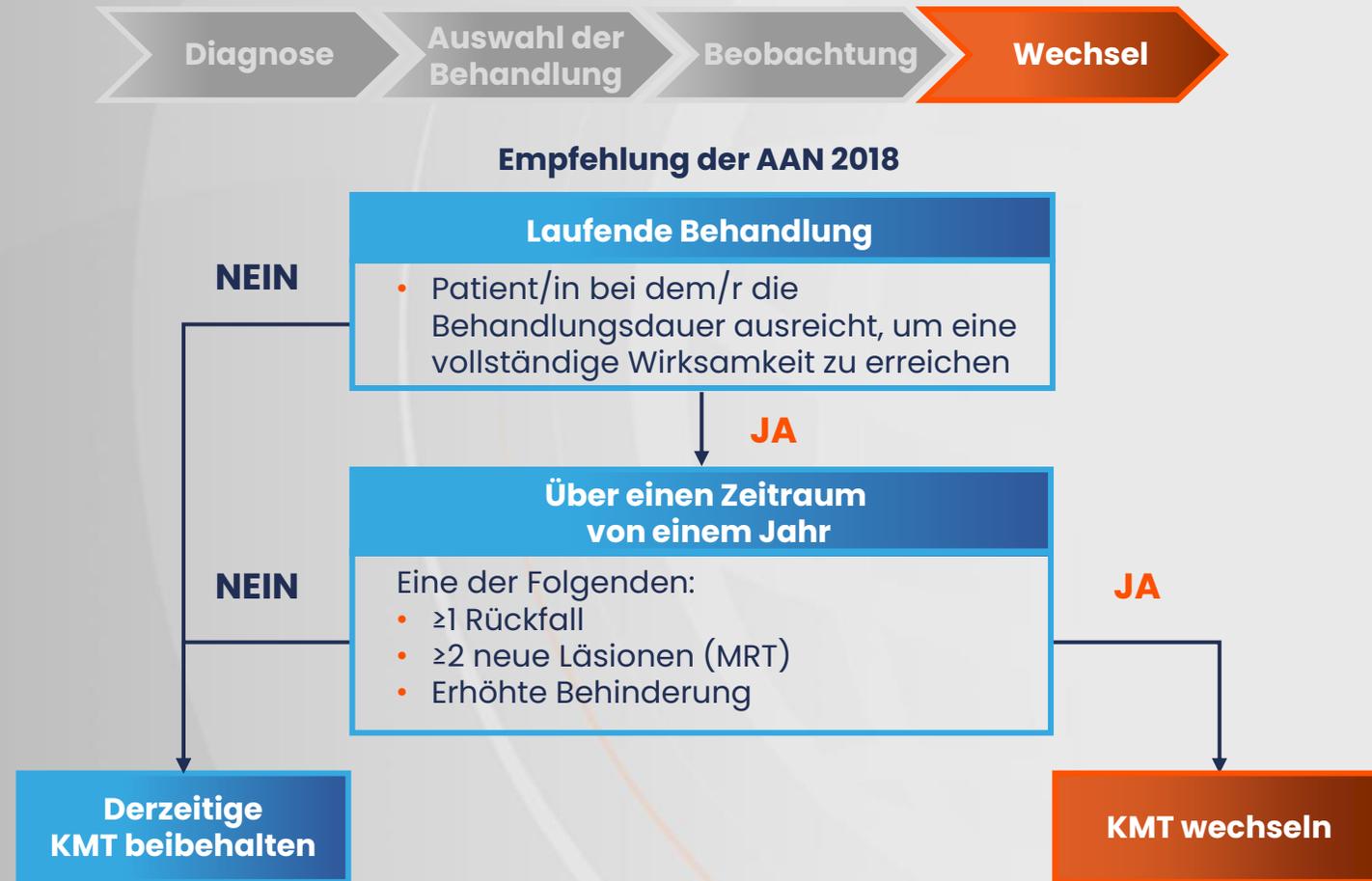
Unerwünschte Ereignisse



- **Cladribin^{1,2}**
 - Infektion der oberen Atemwege
 - Kopfschmerzen
 - Lymphopenie

Behandlung der schubförmig verlaufenden MS

Wechsel der Therapie bei Behandlungsversagen



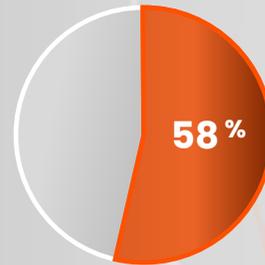
Behandlung der schubförmig verlaufenden MS

Klinische und patientenbezogene Faktoren, die für einen Wechsel sprechen

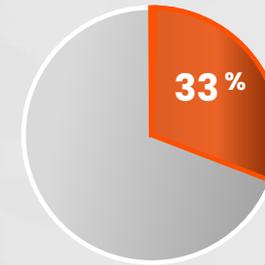


SWITCH-Studie bei schubförmig-remittierender MS:

- Mangelnde Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit wurden als Hauptgründe für einen Therapiewechsel genannt



Mangelnde Wirksamkeit



Sicherheit/Verträglichkeit

Behandlung der schubförmig verlaufenden MS

Klinische und patientenbezogene Faktoren, die für einen Wechsel sprechen



SWITCH-Studie bei schubförmig-remittierender MS:

- Andere Gründe für einen Wechsel oder eine Änderung der Therapie waren:



Unannehmlichkeiten



Patientenwunsch



Einnahmetreue



Schwangerschaft



Verabreichungsform



Operation



Durch Injektionen hervorgerufene Müdigkeit



Abnormaler Labortest

Schlussfolgerungen

KMT haben ihre Wirksamkeit bei der Verringerung der Rückfallhäufigkeit und der Kontrolle der Symptome von MS bewiesen

Es ist umstritten, ob ein/e Patient/in eine KMT mit Eskalation oder hochwirksamen Medikamenten beginnen sollte

Bei der Auswahl aus einem breiten Spektrum von KMT müssen Ärzte individuelle Patientenmerkmale, Begleiterkrankungen, Krankheitsaktivität, das Sicherheitsprofil des Medikaments und die Zugänglichkeit berücksichtigen

**Verbesserung der Lebensqualität von
Patienten/innen mit schubförmig verlaufender MS:
Wie Sie die belastende Symptomatik mit KMT
verringern können**

Auswirkung der MS auf die Lebensqualität

MS hat eine Vielzahl von häufigen Symptomen¹⁻³

- Psychische Beeinträchtigung:
 - Depression
 - Angstzustände

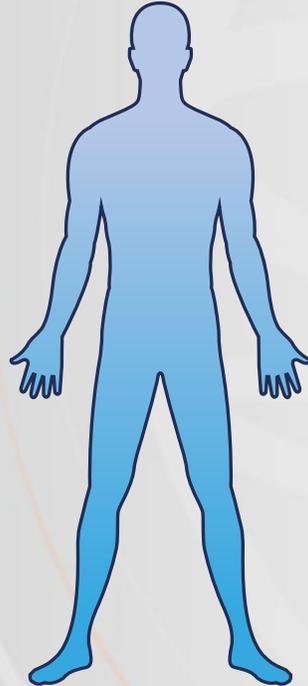
- Sehstörungen:
 - Diplopie
 - Verschwommenes Sehen
 - Schmerzen

- Funktionsstörungen des Darms

- Blasenfunktionsstörung

- Seltener:
 - Schluckstörung
 - Sprachstörung
 - Atembeschwerden
 - Hörverlust
 - Krampfanfälle
 - Kopfschmerzen

- Kognitive Beeinträchtigung



- Sexuelle Probleme

- Schwindel und Gleichgewichtsstörung

- Sensorische Störung
 - Kribbeln
 - Juckreiz
 - Brennen
 - Schmerzen

- Gefühl, als würde man einen Gürtel um die Körpermitte tragen

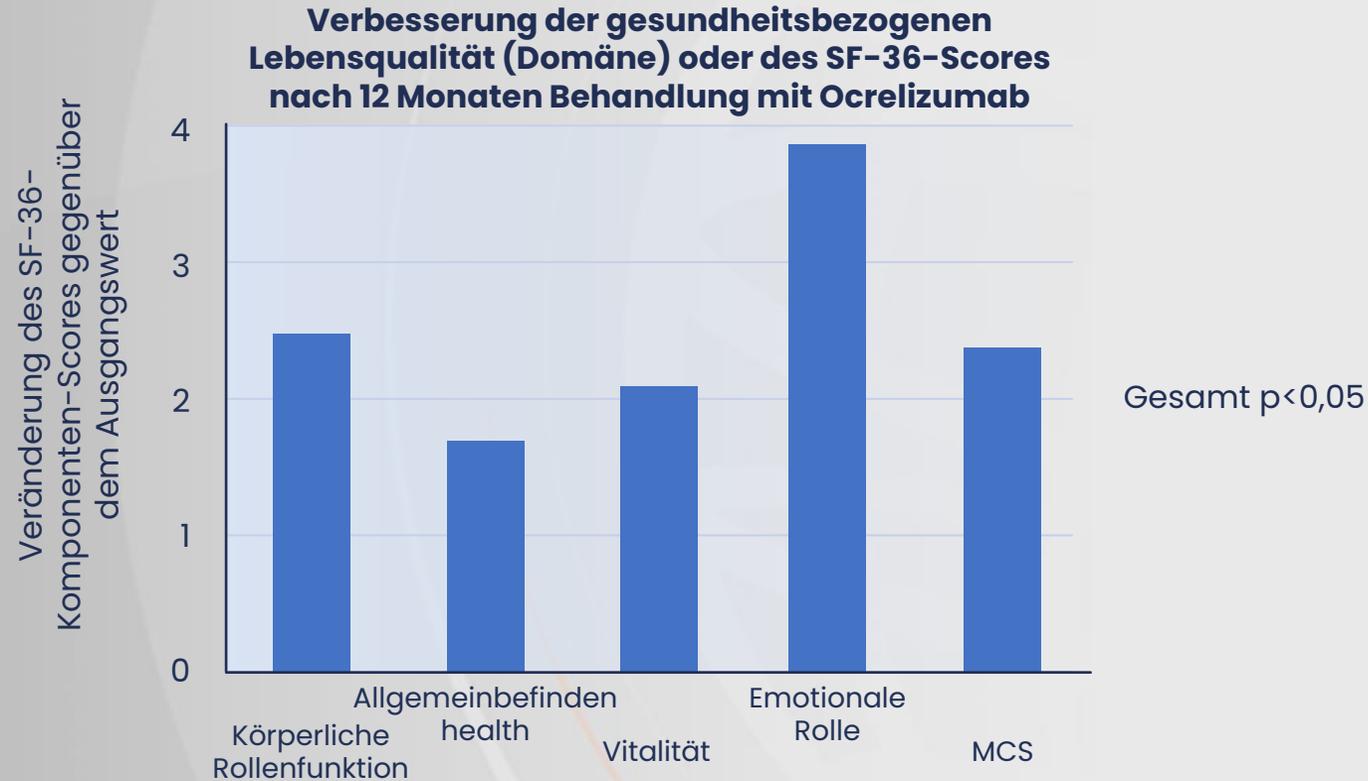
- Müdigkeit

- Spastik

- Probleme beim Gehen:
 - Müdigkeit
 - Schwäche
 - Spastik
 - Gleichgewichtsverlust
 - Tremor

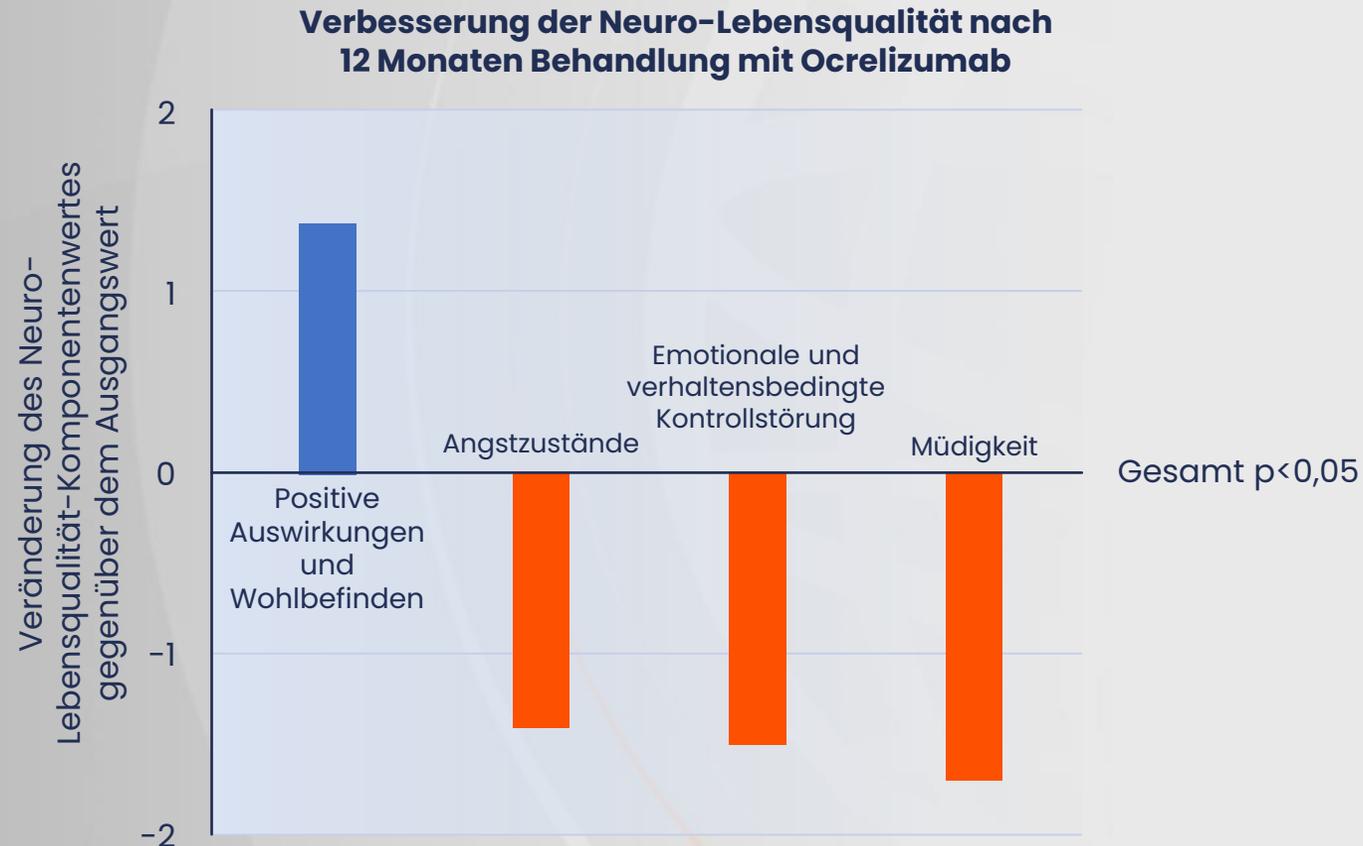
Auswirkung von KMT auf die von den Patienten/Patientinnen berichteten Ergebnisse

Ocrelizumab: Gesundheitsbezogene Lebensqualität



Auswirkung von KMT auf die von den Patienten/Patientinnen berichteten Ergebnisse

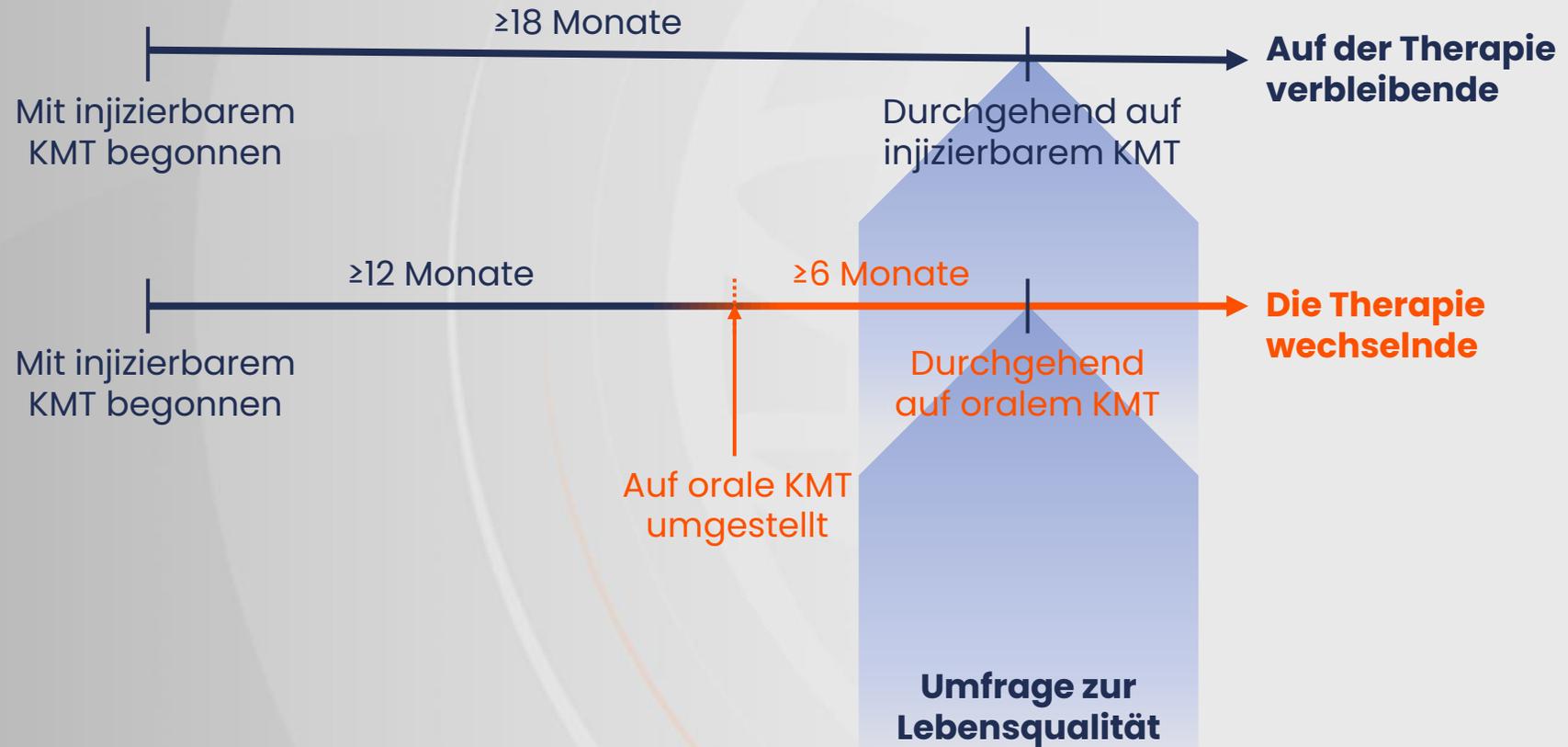
Ocrelizumab: Neuro-Lebensqualität



Umstellung von injizierbaren auf orale KMT

Daten von Patienten/Patientinnen mit schubförmiger MS: Studiendesign

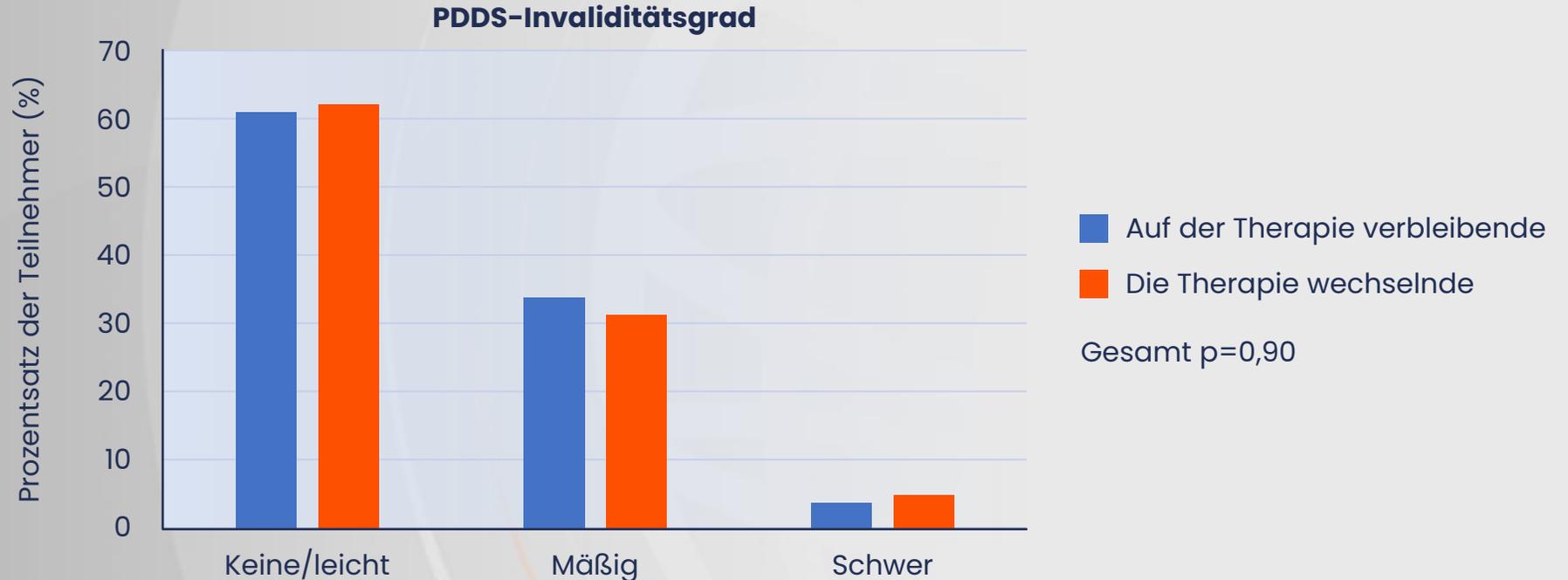
Pacific Northwest MS Registry



Umstellung von injizierbaren auf orale KMT

Daten von Patienten/Patientinnen mit schubförmiger MS: Studiendesign

Pacific Northwest MS Registry

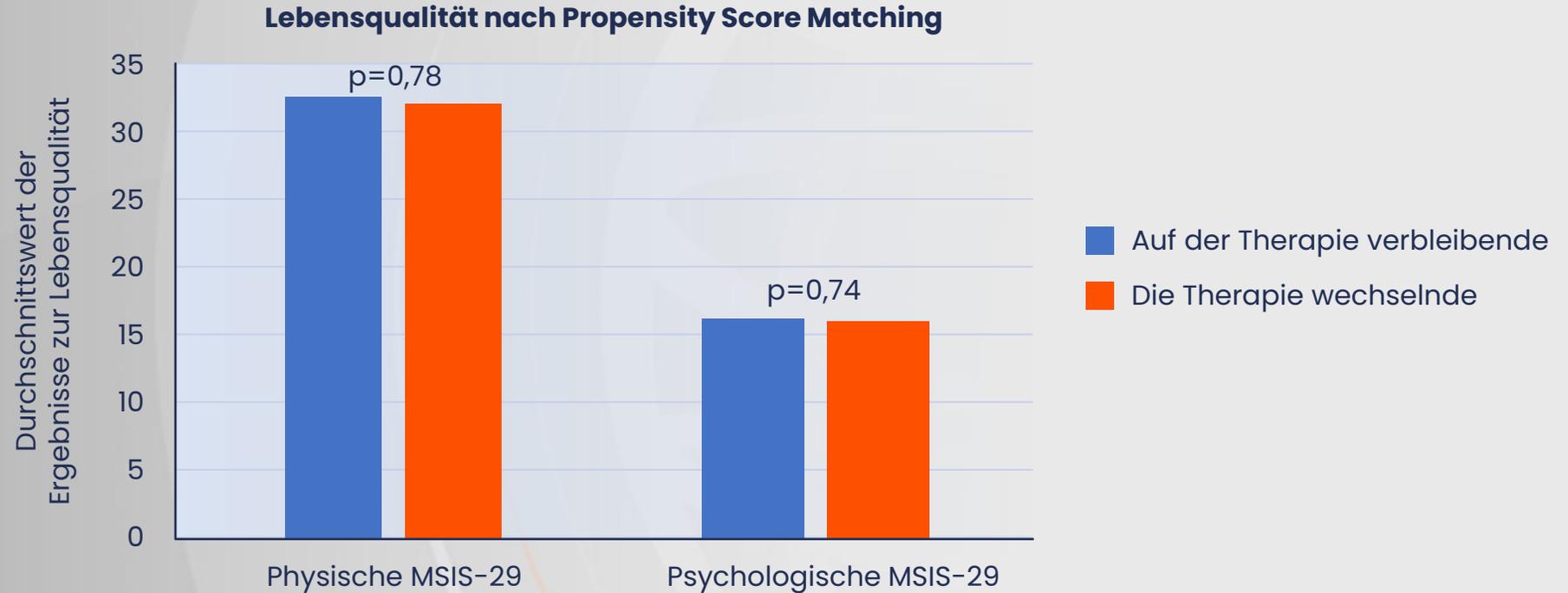


Kein signifikanter Unterschied in der **selbstberichteten Behinderung** zwischen Teilnehmern, die zu einer oralen KMT wechselten und denen, die bei einer injizierbaren KMT blieben

Umstellung von injizierbaren auf orale KMT

Daten von Patienten/Patientinnen mit schubförmiger MS: Studiendesign

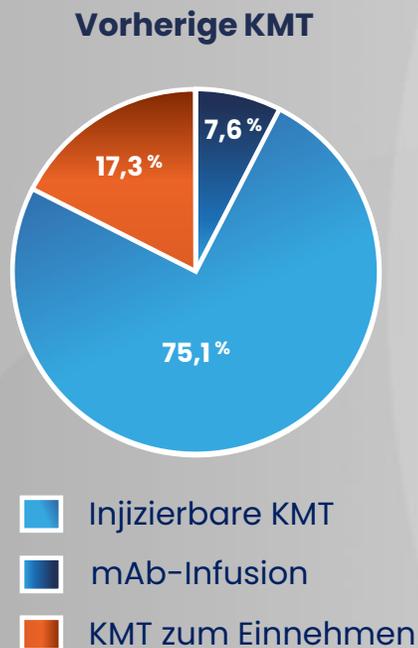
Pacific Northwest MS Registry



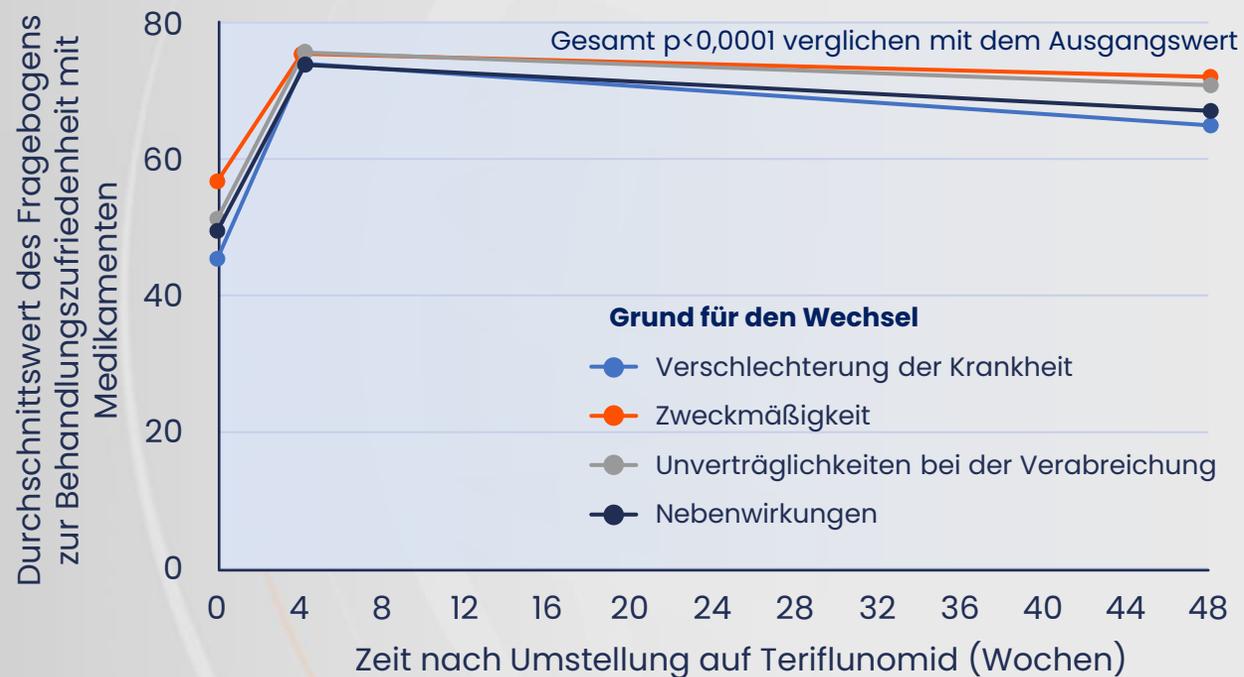
Kein signifikanter Unterschied der **Messergebnisse der physischen und psychologischen Lebensqualität** zwischen Teilnehmern, die zu einer oralen KMT wechselten und denen, die bei einer injizierbaren KMT blieben

Zufriedenheit mit der Behandlung mit oralen KMT

Teri-PRO-Studie (phase IV)



Zufriedenheit mit der Behandlung nach Umstellung von einem anderen KMT auf Teriflunomid – Allgemeine Zufriedenheit (n=594)



Signifikante **Verbesserungen der Zufriedenheit mit der Behandlung** nach der Umstellung auf Teriflunomid, unabhängig vom Grund der Umstellung

Belastung durch Müdigkeit bei MS

Müdigkeit hat erhebliche Auswirkungen auf das Leben der Patienten

**37 bis
78 %**

Prävalenz von Müdigkeit bei
Patienten mit MS



**Erhöhte Arbeitslosigkeit
und Unterbeschäftigung**



Erhöhte Fehlzeiten am Arbeitsplatz



Erhöhte körperliche Einschränkungen

Ursachen von Müdigkeit bei MS

Primäre Müdigkeit

- Keine offensichtliche Ursache
- MS-spezifisch

Sekundäre Müdigkeit

- Folge einer anderen Erkrankung, auch wenn sie mit MS in Zusammenhang steht

Sekundäre Ursache	Klinische Warnsignale
Depression	Schlaf-/Essstörungen, schlechte Laune, Traurigkeit
Schlafstörungen	Exzessive Schläfrigkeit, klinische Merkmale von Angstzuständen, Schlafapnoe, Adipositas
Nebenwirkungen von Medikamenten	Kürzlicher Behandlungsbeginn mit neuem Medikament/erhöhte Dosis eines bestehenden Medikaments
Schmerzen, Muskelkrämpfe	Schmerzen oder erhöhter Muskeltonus während der Untersuchung
Blasenfunktionsstörung	Nykturie

Überwachung von Müdigkeit bei MS

Validierte selbst gemeldete Messungen von Müdigkeit

**Fatigue Severity Scale
(FSS)¹**

**MS-Specific
Fatigue Severity Scale
(MS-FSS)¹**

**Modified Fatigue Impact
Scale (MFIS)¹**

**Visual Analogue Scale
(VAS)¹**

Neuro-QoL²

**Fatigue Symptom and
Impact Questionnaire –
Relapsing Remitting MS
(FSIQ-RMS)³**

Behandlung von Erschöpfung bei MS

Nicht-pharmakologische Therapien¹

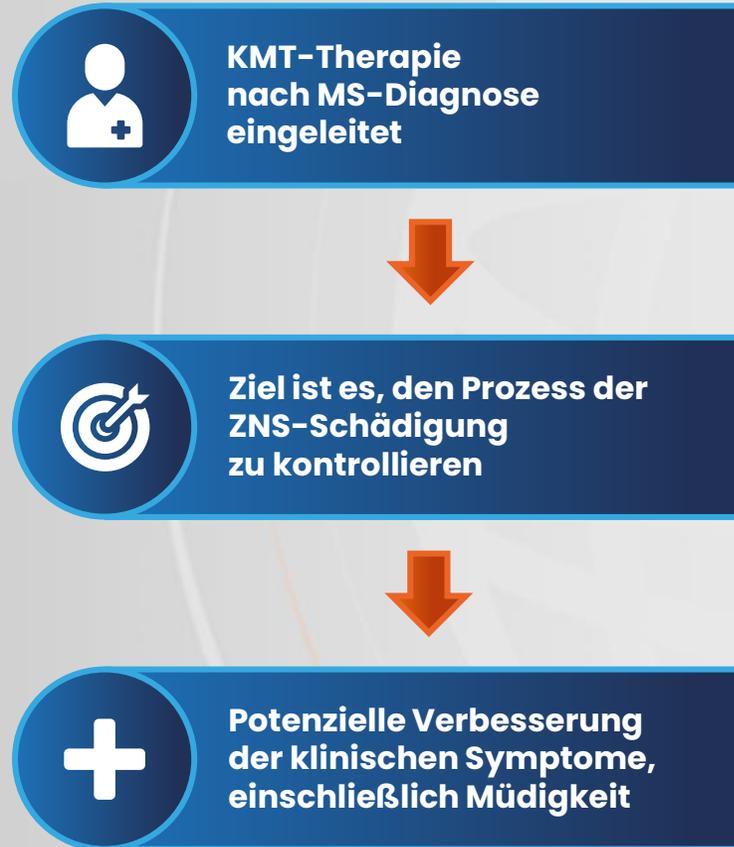
- Ermüdungsmanagementprogramm
- Programmierte Ruhezeiten
- Bewegungstraining im Wasser
- Methoden zur Abkühlung
- Unterkünfte am Arbeitsplatz
- Hilfsmittel
- Gepulste elektromagnetische Geräte
- Energieeinsparungsmaßnahmen
- Psychologische Interventionen

Pharmakologische Therapien^{2,3}

Oft in Kombination mit Antidepressiva:

- Amantadine
- Modafinil
- Armodafinil
- Amphetamin
- Methylphenidat

Behandlung von Erschöpfung bei MS

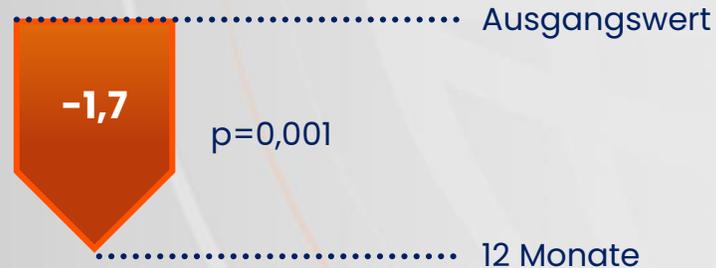


Behandlung von Erschöpfung bei MS

Auswirkungen von KMT auf die Müdigkeit: Ocrelizumab

- n=98 Patienten/Patientinnen mit schubförmiger MS
- n=32 Patienten/Patientinnen mit progressiver MS
- Ocrelizumab seit 12 Monaten
- Von Patienten/Patientinnen gemeldete Ergebnisse (Neuro-Lebensqualität)

Signifikanter Rückgang der selbstberichteten Müdigkeitswerte vom Ausgangswert bis zu 12 Monaten



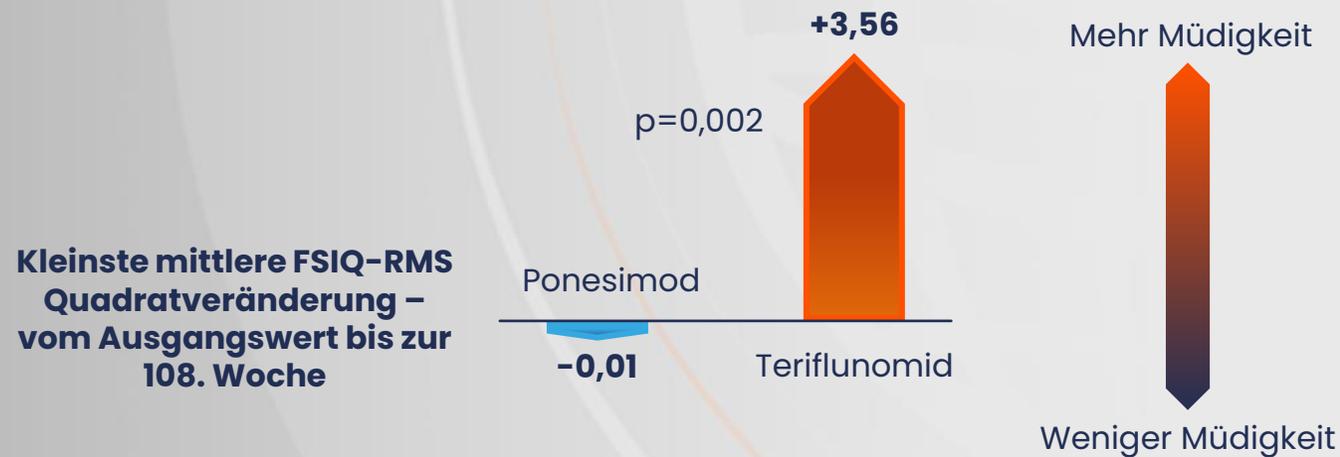
Behandlung von Erschöpfung bei MS

Auswirkungen von KMT auf die Müdigkeit: Ponesimod

Aktiver Vergleich, Überlegenheit von RCT im Vergleich von Teriflunomid mit Ponesimod

- N=1.133 Patienten/Patientinnen mit schubförmiger MS
- Randomisiert im Verhältnis 1:1 zu Ponesimod oder Teriflunomid
- FSIQ-RMS-Wert in der 108. Woche

Signifikante Verbesserung der MS-assoziierten Müdigkeit durch Ponesimod verglichen mit Teriflunomid



Schlussfolgerungen

Die Lebensqualität ist ein wichtiger Aspekt bei der Wahl von Strategien zur Krankheitsbewältigung. Die Belastung der Patienten/Patientinnen durch MS erstreckt sich auch auf weniger sichtbare Symptome wie Müdigkeit

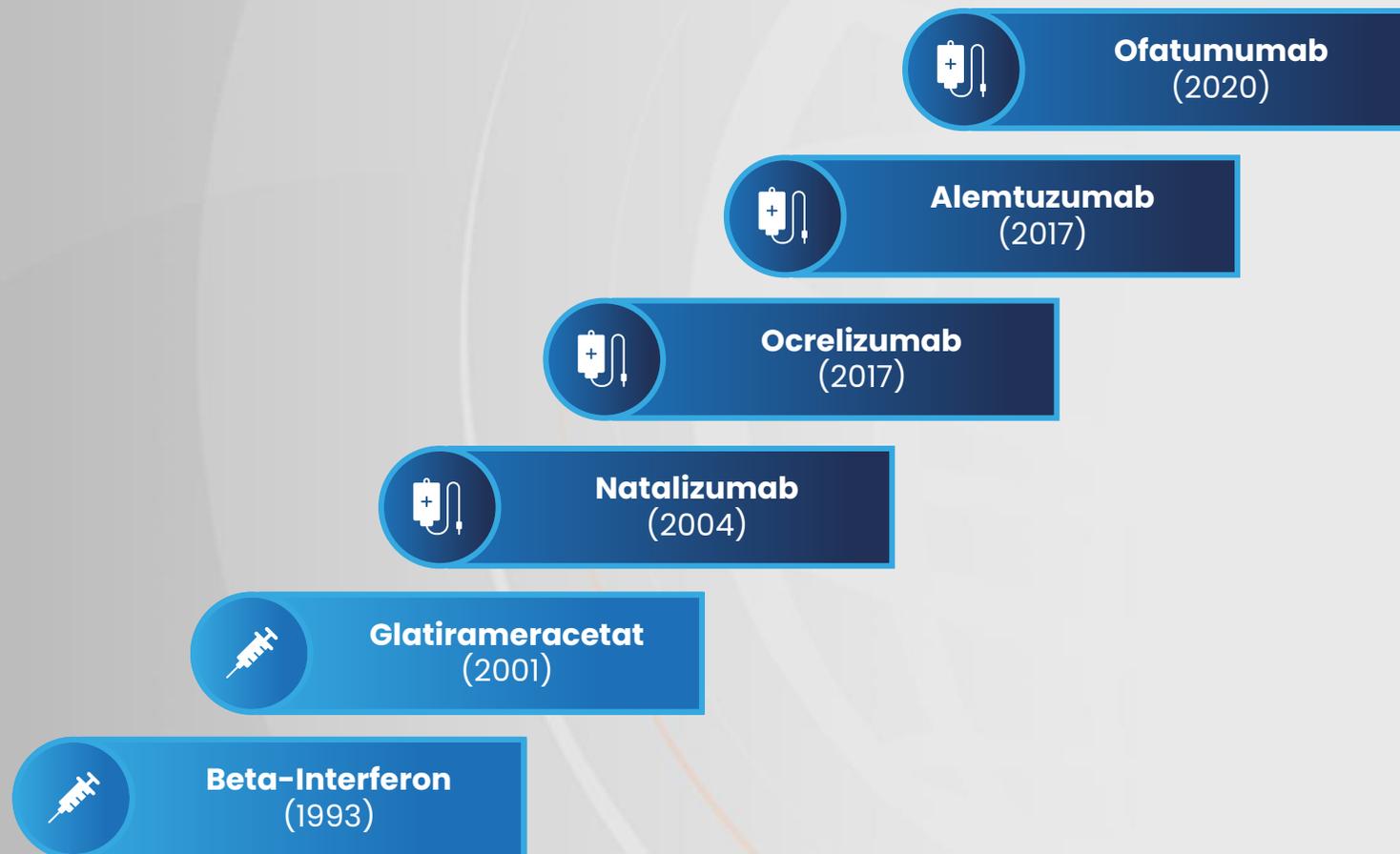
Es ist von entscheidender Bedeutung, Behandlungsstrategien umzusetzen, um die Auswirkungen der Krankheit auf das Leben der Patienten/Patientinnen zu verringern, indem Müdigkeit und Depression reduziert werden

Der Wechsel von einem injizierbaren zu einem oralen KMT lindert die Symptome mit einer besser kontrollierbaren Therapie

**Wie wird sich die Praxis für
Patienten/Patientinnen mit schubförmiger
MS auf der Grundlage neuer klinischer Daten
in naher Zukunft verändern?**

Zugelassene KMT für schubförmig verlaufende MS

Injektionsmittel und monoklonale Antikörper: Timeline der Zulassungen



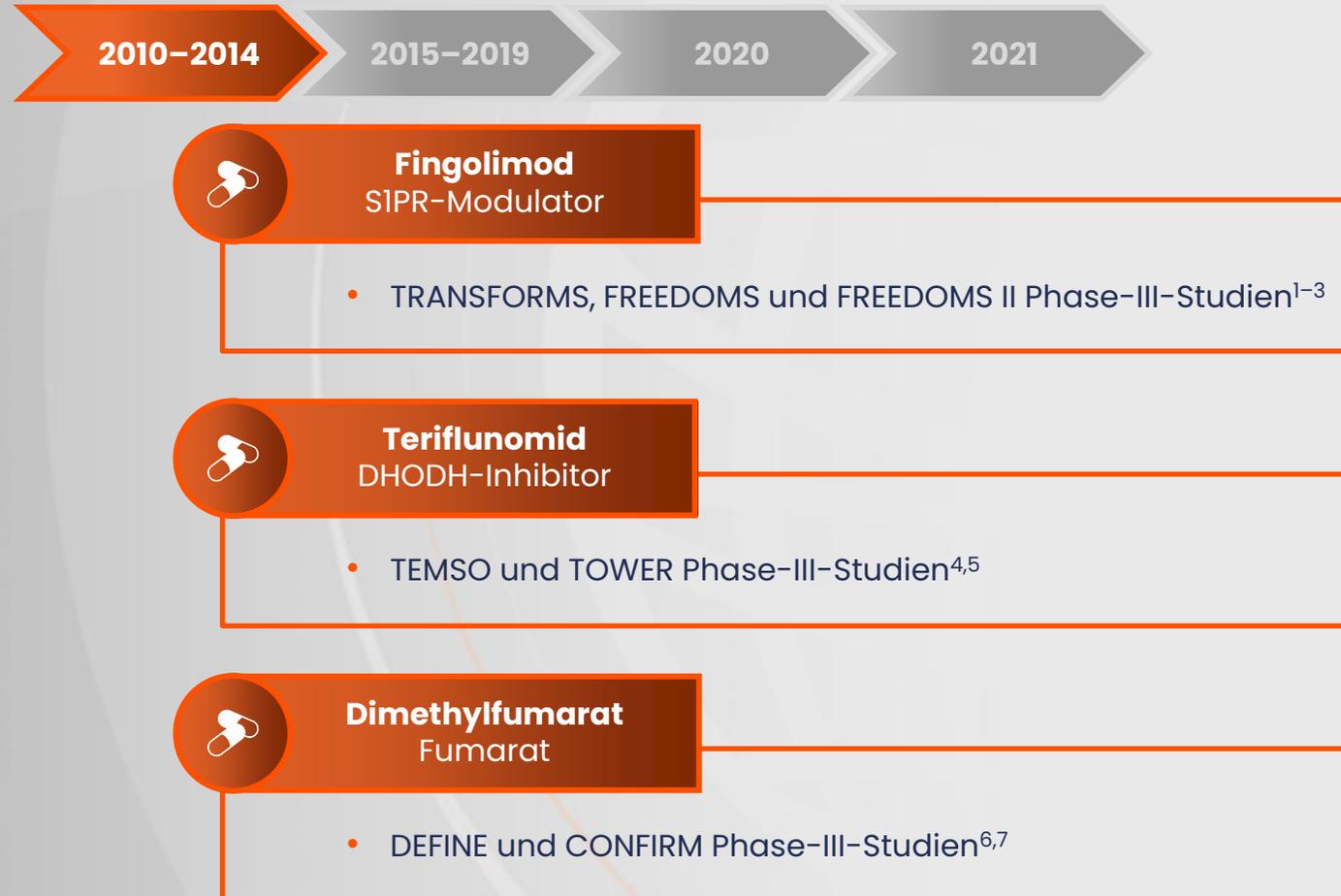
Zugelassene KMT für schubförmig verlaufende MS

Orale KMT: Timeline der Zulassungen und Zulassungsstudien



Zugelassene KMT für schubförmig verlaufende MS

Orale KMT: Timeline der Zulassungen und Zulassungsstudien

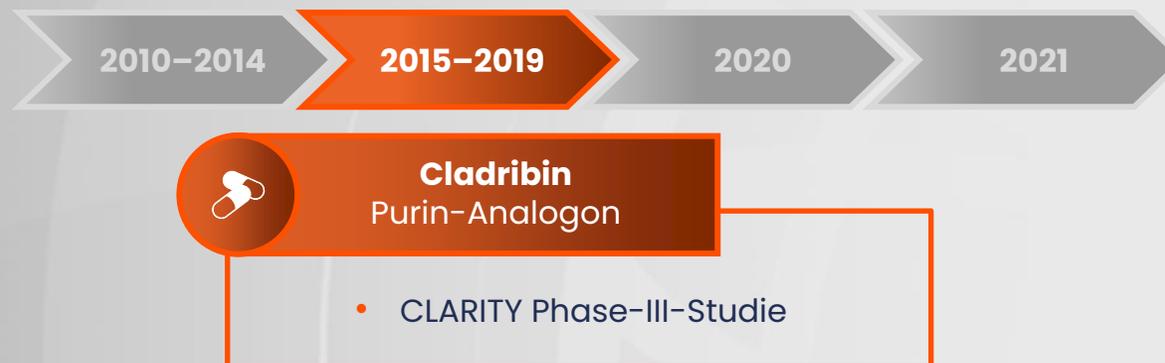


DHODH, dihydroorotate dehydrogenase; KMT, krankheitsmodifizierende Therapien; MS, Multiple Sklerose; S1PR, Sphingosin 1 Phosphat Rezeptor.

1. Cohen JA, et al. *N Engl J Med.* 2010;362:402–15; 2. Kappos L, et al. *N Engl J Med.* 2010;362:387–401; 3. Calabresi PA, et al. *Lancet Neurol.* 2014;13:545–56;
4. O'Connor P, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:1293–303; 5. Confavreux C, et al. *Lancet Neurol.* 2014;13:247–56; 6. Gold R, et al. *N Engl J Med.* 2012;367:1098–107;
7. Fox RJ, et al. *N Engl J Med.* 2012;367:1087–97.

Zugelassene KMT für schubförmig verlaufende MS

Orale KMT: Timeline der Zulassungen und Zulassungsstudien



Zugelassene KMT für schubförmig verlaufende MS

Orale KMT: Timeline der Zulassungen und Zulassungsstudien



Diroximelfumarat Fumarat

- Zwischenergebnisse der Phase-III-Studie EVOLVE-MS-1 bestätigten Sicherheit und Wirksamkeit bei neu diagnostizierter schubförmig-remittierender MS und bei Patienten, die zuvor mit IFN oder GA behandelt wurden¹
- Die Phase III-Studie EVOLVE-MS-2 zeigte ein verbessertes gastrointestinales Verträglichkeitsprofil von Diroximelfumarat im Vergleich zu DMF²
- Die Umstellung auf Diroximelfumarat von GA, IFN oder DMF ist eine sinnvolle Behandlungsstrategie³

Zugelassene KMT für schubförmig verlaufende MS

Orale KMT: Timeline der Zulassungen und Zulassungsstudien



Monomethylfumarat Fumarat

- Die Zulassung basierte auf klinischen Daten für Dimethylfumarat, nachdem in der Studie BLS-11-104 Bioäquivalenz nachgewiesen wurde

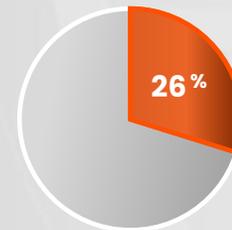
Zugelassene KMT für schubförmig verlaufende MS

Orale KMT: Timeline der Zulassungen und Zulassungsstudien

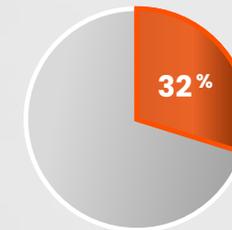


Siponimod SIPR-Modulator

- Phase-III-EXPAND-Studie bei sekundär progredienter MS (N=1.651)
- Signifikant weniger Patienten/Patientinnen, die Siponimod erhielten, hatten eine 3-monatige CDP verglichen mit Placebo (HR 0,79, 95 % CI 0,65–0,95; RRR 21 %; p=0,013)



Siponimod
(n=1.096)



Placebo
(n=545)

- Das Sicherheitsprofil war ähnlich wie bei anderen SIPR-Modulatoren

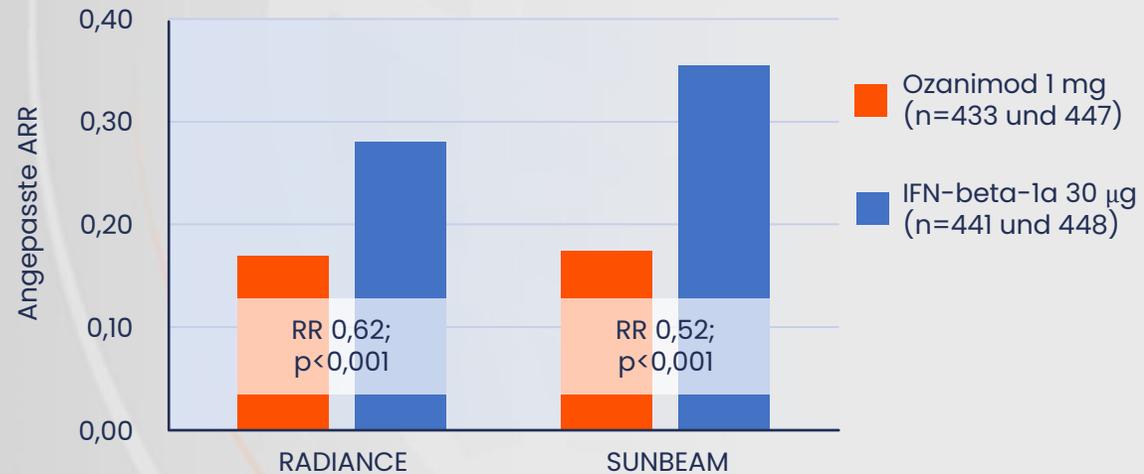
Zugelassene KMT für schubförmig verlaufende MS

Orale KMT: Timeline der Zulassungen und Zulassungsstudien



Ozanimod SIPR-Modulator

- RADIANCE- und SUNBEAM-Phase-III-Studien^{1,2}



- Mehr Teilnehmer in den IFN beta-1a-Gruppen verglichen mit den Ozanimod-Gruppen hatten TEAEs, die zum Abbruch der Behandlung führten

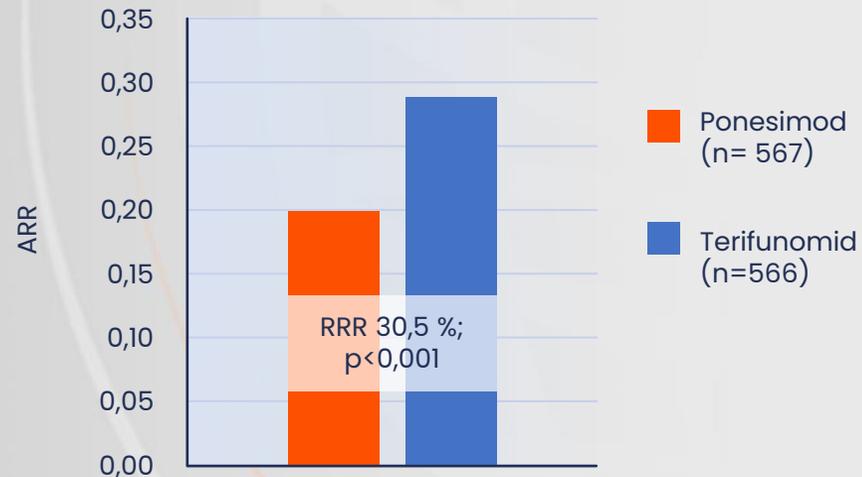
Zugelassene KMT für schubförmig verlaufende MS

Orale KMT: Timeline der Zulassungen und Zulassungsstudien



Ponesimod S1PR-Modulator

- Phase-III-OPTIMUM-Überlegenheitsstudie mit Teriflunomid



- Das Sicherheitsprofil war ähnlich wie bei anderen S1PR-Modulatoren

Neue Behandlungsansätze bei MS

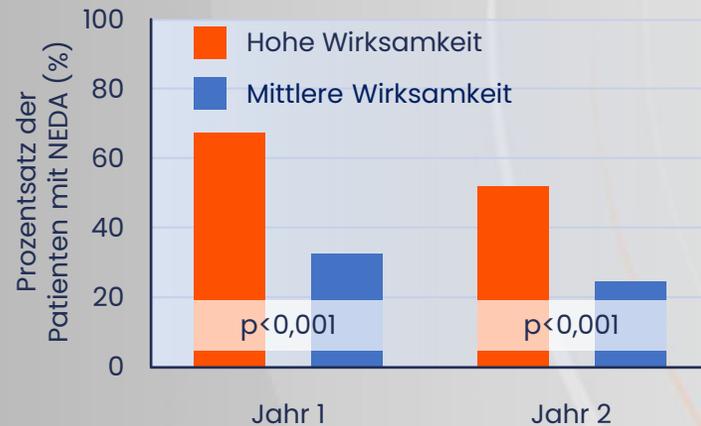
Hoch- und mittelwirksame KMT

Hochwirksame KMT^{1,2}

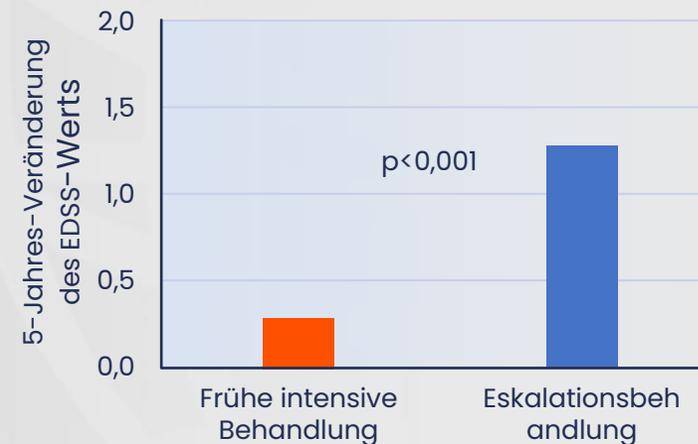
- Alemtuzumab
- Natalizumab
- Ocrelizumab
- Ofatumumab
- Rituximab
- Cladribin

DMT mit mittlerer Wirksamkeit¹

- Dimethylfumarat
- Glatirameracetat
- Beta-Interferon
- Teriflunomid
- S1PR-Modulatoren



NEDA war im Jahr 1 und 2 signifikant häufiger bei Patienten/Patientinnen mit hochwirksamen KMT verglichen mit mittelwirksamen KMT³



Die 5-Jahres-Veränderung des EDSS-Scores war in der Gruppe mit frühzeitiger Intensivbehandlung im Vergleich mit der Gruppe mit Eskalationstherapie signifikant niedriger⁴

Neue Behandlungsansätze bei MS

Frühe Intensivtherapie verglichen mit Eskalationstherapie: RCT

TREAT-MS (NCT03500328)



N=900
Erwachsene mit RRMS



Primärer Endpunkt

- Zeit bis zum Fortschreiten der Behinderung (EDSS+)

Voraussichtlicher primärer Abschluss: 2024

DELIVER-MS (NCT03535298)



N=800
Erwachsene mit RRMS



Primärer Endpunkt

- Hirnvolumenverlust bis zum 36 Monat

Voraussichtlicher primärer Abschluss: 2025

Laufende klinische Studien mit KMT bei schubförmiger MS

Neuartige KMT: Laufende klinische Studien im Vergleich zu Teriflunomide

	Wirkstoff	Studie	MoA
	Ublituximab (anti-CD20)	<ul style="list-style-type: none">Phase-III-ULTIMATE 1 (NCT03277261)Phase-III-ULTIMATE 2 (NCT03277248)Studie abgeschlossen	<ul style="list-style-type: none">Abbau von B-Lymphozyten¹
	Tolebrutinib (BTK-Inhibitor)	<ul style="list-style-type: none">Phase-III-GEMINI 1 (NCT04410978)Phase-III-GEMINI 2 (NCT04410991)Voraussichtlicher Abschluss der Studie: 2023	<ul style="list-style-type: none">Modulation von B-Lymphozyten, Makrophagen und Mikroglia²
	Evobrutinib (BTK-Inhibitor)	<ul style="list-style-type: none">Phase-III evolutionRMS 1 (NCT04338022)Phase III evolutionRMS 2 (NCT04338061)Voraussichtlicher Abschluss der Studie: 2023	
	Fenebrutinib (BTK-Inhibitor)	<ul style="list-style-type: none">Phase-III FENhance 1 (NCT04586023)Phase-III FENhance 2 (NCT04586010)Voraussichtlicher Abschluss der Studie: 2025	

Schlussfolgerungen

Die Behandlung der schubförmigen MS ist mit dem Entstehen neuer KMT zunehmend komplexer geworden

Orale KMT werden zu einer immer wichtigeren Möglichkeit für Patienten/Patientinnen mit schubförmiger MS

Es werden neuartige Behandlungsmöglichkeiten für schubförmige MS benötigt, da die meisten Patienten/Patientinnen im Laufe ihres Lebens mehr als eine KMT benötigen werden

Neue Medikamentenklassen bei MS bieten mehrere Behandlungsmöglichkeiten für die Bedürfnisse unterschiedlicher Patienten/Patientinnen