

## **Gilenya® (Fingolimod) bei Multipler Sklerose (MS) Sichtbare Symptome kontrollieren – unsichtbare Symptome adressieren**

- Aktuelle Umfrage: MS-Patienten am meisten belastet durch Fatigue, Gleichgewichtsstörungen und Kognitionsstörungen<sup>1</sup>.
- Gilenya® (Fingolimod) überzeugt in aktuellen Studien-Analysen erneut hinsichtlich NEDA-4 sowie Verbesserung der Kognition<sup>2,3,4</sup>.
- PANGAEA 2.0: Transfer des NEDA-Konzepts in die Praxis<sup>5</sup>.  
4-Jahres-Daten des Patientenregisters PANGAEA: Über 80 % Schubreduktion<sup>6</sup>
- Umfangreiche Erfahrungen nach 5 Jahren Fingolimod in der Praxis: Weltweit rund 155.000 behandelte Patienten entsprechend 343.000 Patientenjahren<sup>7</sup>.

Mannheim (21. September 2016) – Die meisten Menschen (62 %) halten motorische Beeinträchtigungen für die größten Belastungen bei Multipler Sklerose (MS). Betroffene Patienten hingegen empfinden vielmehr Fatigue (67 %), Gleichgewichts-störungen (55 %) und den Verlust von kognitiven Funktionen (38 %) als schwerste Belastungen<sup>1</sup>. Diese Ergebnisse einer aktuellen Umfrage illustrieren deutlich die vielfältige Symptomatik der MS, die sich nicht nur in den klinischen Parametern und der im MRT sichtbaren Läsionsaktivität manifestiert.

Zusätzlich kommt es bereits ab dem frühen Krankheitsstadium zu

fortschreitenden destruktiven atrophischen Vorgängen im ZNS, die für einige der sogenannten „unsichtbaren“ Symptome wie Kognitionsstörungen und Fatigue verantwortlich sind. Damit MS-Patienten auf möglichst lange Sicht ihre körperliche und mentale Integrität sowie ihre Lebensqualität bewahren können, benötigen sie eine Medikation, die alle Krankheitsaspekte der MS effektiv beeinflusst. Mit wirksamen MS-Therapien wie Fingolimod (Gilenya®) können heute auch MS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität auf lange Sicht ihr Leben aktiv planen und steuern, wie führende MS-Experten beim 89. Kongress der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Mannheim feststellten<sup>8</sup>. „Insbesondere bei hoher Krankheitsaktivität ist jedoch eine frühzeitige Einstellung bzw. Umstellung auf entsprechend effektive Medikamente entscheidend“, unterstrich Prof. Volker Limmroth, Köln. Für Fingolimod spricht die konsistente Datenlage hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit, die aktuelle Langzeit-Studien zusätzlich bestätigen<sup>6,9</sup>.

Das Behandlungsziel bei der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) ist eine bestmögliche Krankheitskontrolle. Das bedeutet, dass die Patienten auch langfristig keine Schübe, keine Behinderungsprogression, keine neuen oder vergrößerten MRT-Läsionen aufweisen und ihr Gehirnvolumenverlust auf dem Niveau von Gesunden liegt<sup>10</sup>. „Mit Fingolimod können auch Patienten mit (hoch)aktiver MS das Therapieziel der Freiheit von nachweisbarer Krankheitsaktivität (No Evidence of Disease Activity, NEDA-4) erreichen“<sup>11</sup>, berichtete Prof. Sven G. Meuth, Münster. Aus einer aktuellen Posthoc-Analyse gepoolter Daten der Phase-III-Studien FREEDOMS-\* und FREEDOMS II geht zudem hervor, dass nach zwei Jahren unter Fingolimod sechsmal mehr hochaktive MS-Patienten NEDA-4 erzielen als unter Placebo<sup>2+</sup>.

## Hirnvolumenverlust bestimmt den individuellen Outcome

Wie Prof. Meuth, Münster, hervorhob, kommt dem Hirnvolumenverlust zunehmend Bedeutung zu<sup>10</sup>. Denn bereits früh im Krankheitsverlauf treten neben fokalen Läsionen in der weißen Substanz auch demyelinisierende Läsionen der tiefen grauen Substanz sowie diffuse Veränderungen der normal erscheinenden weißen und grauen Substanz auf<sup>12</sup>. „Dieser Verlust an Gehirngewebe korreliert mit dem zu erwartenden Krankheitsverlauf, mit der Behinderungsprogression, mit kognitiven Beeinträchtigungen und auch mit Fatigue“<sup>13-19</sup>, so Meuth. Vor allem die unsichtbaren und daher weniger beachteten Symptome wie Fatigue oder kognitive Defizite empfinden MS-Patienten als besonders belastend<sup>1</sup>. „Wir benötigen daher eine moderne Therapie, die neben den klinischen Symptomen auch die neurobiologische Pathologie der RRMS dauerhaft kontrollieren kann“, unterstrich Meuth. Dass Fingolimod hier Effekte zeigen kann, belegt eine aktuelle Analyse gepoolter Daten der Studien FREEDOMS-\* und FREEDOMS II, die eine frühe und anhaltende Verbesserung der Kognition bei Patienten unter Fingolimod vs. Placebo zeigt, ermittelt anhand von PASAT 3 (Paced Audition Serial Addition Test 3) nach sechs ( $p = 0,035$ ), zwölf ( $p = 0,015$ ) und 24 Monaten ( $p = 0,016$ )<sup>20+</sup>.

## PANGAEA 2.0: Das NEDA-4-Konzept in der Praxis

Die Implementierung des NEDA-4-Konzepts in der Praxis wird im Rahmen der Beobachtungs-studie PANGAEA 2.0 untersucht. Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Dresden, betonte, dass PANGAEA 2.0 nicht nur den Nutzen von Fingolimod, sondern auch den Benefit der systematischen

Erhebung von MRT-Daten untersucht. Außerdem soll die Krankheitsprogression anhand der NEDA-4-Daten ermittelt werden<sup>6</sup>.

## **Registerstudie PANGAEA. Über 80 % Reduktion der jährlichen Schubrate**

Ziemssen gab außerdem einen aktuellen Überblick über die 4-Jahres-Daten der Registerstudie PANGAEA<sup>\*\*\*</sup> mit mittlerweile über 4.000 Patienten<sup>7</sup>. „Fingolimod zeigte eine anhaltend gute Wirksamkeit“, berichtete Ziemssen<sup>7</sup>. Die Schubrate ging in vier Jahren um mehr als 80 % zurück. In jedem Jahr waren 60,0 % bis 73,2 % der Patienten frei von klinischer Krankheitsaktivität, mehr als 40 % über alle vier Jahre. Die nach sechs Monaten bestätigte Behinderungsgrad (EDSS) blieb bei mehr als 70 % der Patienten in jedem einzelnen Jahr stabil, bei 13,5 % besserte sich der EDSS sogar um einen Punkt. 88 % der Patienten bewerteten ihren Gesundheitszustand nach zweijähriger Therapie als unverändert gut oder verbessert gegenüber dem Vorjahr. Der TSQM 9 (Treatment Questionnaire for Medication) zeigte eine hohe Zufriedenheit: die Therapie mit Fingolimod erreichte 94,6 von 100 möglichen Punkten; die Effektivität wurde mit 80 Punkten bewertet.

## **Langfristig wirksam ohne neue Sicherheitssignale**

Die anhaltende Wirksamkeit und Sicherheit von Fingolimod zeigt auch die noch laufende, einarmige LONGTERMS-Extensionsstudie: Fingolimod erwies sich nach einer mittleren Expositionsdauer  $\geq 7$  Jahre

als anhaltend gut wirksam bei bestätigtem Sicherheitsprofil. Die jährliche Schubrate der FREEDOMS\*- und FREEDOMS II- (n = 982) bzw. TRANSFORMS-Teilnehmer\*\*\* (n = 732) betrug in den Monaten 0-84 im Mittel 0,14 bzw. 0,18. Insgesamt blieben 53,8 % (FREEDOMS/FREEDOMS II) und 46,7 % (TRANSFORMS) der Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum schubfrei<sup>9</sup>. Eine kategoriale Trend-Analyse der FREEDOMS\* und FREEDOMS II-Population ergab für bis zu drei Viertel der Patienten unter einer kontinuierlichen Fingolimod-Therapie nach 96 Monaten einen stabilen Behinderungsgrad<sup>21</sup>.

## **Therapeutischer Spielraum des behandelnden Arztes erweitert**

„Angesichts der positiven und konsistenten Studiendaten ist das Label-Update von Gilenya absolut gerechtfertigt“, sagte Prof. Volker Limmroth, Köln. Seit Mai 2014 kann Fingolimod bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig-remittierender MS eingesetzt werden, die mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt sind<sup>22</sup>. „Zudem empfehlen auch die aktualisierten Therapie-Leitlinien eine frühzeitige Ein- bzw. Umstellung<sup>23</sup>“, so Limmroth. „Fingolimod gehört in dieser Situation zu den Mitteln der ersten Wahl, zumal sich in mehreren Extensionsstudien der hohe Nutzen einer frühen Umstellung auf Fingolimod gezeigt hat<sup>24-25</sup>. Eine rechtzeitige Therapieoptimierung ist daher unerlässlich, um für Patienten mit hochaktiver oder fortgesetzter Krankheitsaktivität trotz vorangegangener Therapie eine Chance auf eine langfristige Krankheitsfreiheit zu wahren“, appellierte Limmroth.

## Anmerkungen

- \* FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral treatment in Multiple Sclerosis (FREEDOMS)
- \*\* Post-Authorization Non-interventional German sAfeTy study of Gilenya in RRMS patients (PANGAEA)
- \*\*\* TRial Assessing injectable Interferon vS Fingolimod Oral in Relapsing-Remitting-Multiple Sclerosis (TRANSFORMS)
- + Die Daten entstammen Posthoc- oder Subgruppenanalysen und besitzen eingeschränkte Aussagekraft.

## Über Gilenya® (Fingolimod)

Gilenya ist die einzige orale krankheitsmodifizierende MS-Therapie (disease-modifying treatment, DMT), die alle vier Schlüsselparameter der MS langfristig positiv beeinflusst: Schubrate, MRT-Läsionen, Behinderungsprogression und Hirnatrophie.

Die Substanz Fingolimod adressiert sowohl die fokalen als auch die diffusen Schäden im ZNS. Sie verhindert das Einwandern von Zellen in das Gehirn, die fokale Entzündungsherde verursachen (sog. „peripherer Wirkmechanismus“). Zudem dringt der Wirkstoff ins ZNS ein und reduziert dort die diffusen Schäden, indem er eine Aktivierung von schädlichen im ZNS ansässigen Zellen verhindert (sog. „zentraler Wirkmechanismus“).<sup>26,27</sup> Bei der RRMS spielt die Beeinflussung der fokalen sowie der diffusen Schäden eine wichtige Rolle, um die Krankheitsaktivität effektiv zu beeinflussen und die physischen (z.B. Gehen) und kognitiven Funktionen (z.B. Gedächtnis) der Betroffenen zu erhalten.<sup>27</sup>

## Über Novartis

Novartis bietet innovative medizinische Lösungen an, um damit auf die sich verändernden Bedürfnisse von Patienten und Gesellschaften einzugehen. Novartis, mit Hauptsitz in Basel (Schweiz), verfügt über ein diversifiziertes Portfolio, um diese Bedürfnisse so gut wie möglich zu erfüllen: mit innovativen Arzneimitteln, Produkten für die Augenheilkunde und kostengünstigen generischen Medikamenten. Novartis ist das einzige Unternehmen mit weltweit führenden Positionen in diesen Bereichen. Im Jahr 2015 erzielte der Konzern einen Nettoumsatz von USD 49,4 Milliarden und wies Kosten für Forschung und Entwicklung in Höhe von rund USD 8,9 Milliarden (USD 8,7 Milliarden unter Ausschluss von Wertminderungen und Abschreibungen) aus. Die Novartis Konzerngesellschaften beschäftigen rund 118 000 Mitarbeitende (Vollzeitstellenäquivalente). Die Produkte von Novartis sind in über 180 Ländern weltweit erhältlich.

- Weitere Informationen finden Sie im Internet unter <http://www.novartis.com>

## Referenzen

1. Ergebnisse einer Umfrage in Deutschland bei MS-Patienten und in der Allgemeinbevölkerung, die 2015 von Novartis in Auftrag gegeben wurde. Durchführendes Institut: Ashfield Insight & Performance, Datenbelege vorhanden.

2. De Stefano N et al. Poster P3.246 presented at AAN 2015
3. Langdon DW et al. AAN 2016. Abstract P2.150
4. Sormani MP et al. AAN 2016. Abstract P7.284
5. Ziemssen T et al. AAN 2016. Abstract P3.031
6. Ziemssen T et al. AAN 2016. Abstract P3.072
7. <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/2016-07-int-erim-financial-report-en.pdf>
8. Pressegespräch anlässlich des 89. Kongresses der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) „Multiple Sklerose: Sichtbare Symptome kontrollieren – unsichtbare Symptome adressieren“, 21.09.2016
9. Cohen J et al. AAN 2016. Abstract P3.057
10. Kappos L et al. Mult Scler 2015; pii: 1352458515616701
11. Montalban X et al. AAN 2015. Poster P4.001
12. Filippi M et al. Lancet Neurol 2012; 11(4): 349-60
13. De Stefano N et al. Neurology 2010; 74(23): 1868-76.
14. Sanfilippo MP et al. Neuroimage 2005; 26: 1068-77
15. Calabrese M et al. Arch Neurol 2009; 66(9): 1144-50
16. Bakshi R et al. J Neuroimaging 2001; 11(2): 129-136
17. Bergsland N et al. Mult Scler 2015 Nov 5. pii: 1352458515616204
18. Nourbakhsh B et al. Mult Scler Relat Disord 2016; 5:29-33.
19. Rocca MA et al. Radiology 2014; 273(2): 511-20.
20. Sormani MP et al. AAN 2015; Abstract P7.284
21. Reder A et al. AAN 2016. Abstract P3.080
22. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h677.htm> - (Accessed September 2016)
23. S2e-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose“, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Stand Januar 2012, aktualisiert 23.04.2014. Online abrufbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-050.html> (Accessed September 2016)
24. Agius M et al. CNS Neurosci Ther 2014; 20(4): 446-51
25. Khatri B et al. Lancet Neurol 2011; 10(6):520-29.
26. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis: therapeutic effects in the immune system and the central nervous system. Br J Pharmacol 2009; 158(5):



1173-1182.

27. Chun J & Hartung HP. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. Clin Neuropharmacol. 2010 March-April; 33(2): 91-101.

28. Fachinformation Gilenya, Stand Januar 2016

29. Fachinformation Extavia, Stand Dezember 2015

---

*Quelle: Novartis, 21.09.2016 (tB).*