

Aktive sekundär-progressive MS: Siponimod vs. Placebo

Datum: 01.02.2023

Original Titel:

Siponimod vs placebo in active secondary progressive multiple sclerosis: a post hoc analysis from the phase 3 EXPAND study

Kurz & fundiert

- Siponimod: Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulator
- Ergebnisse aus Phase-3-Studie bei aktiver, sekundär-progressiver MS
- Bis zu 3 Jahre Siponimod vs. Placebo; 779 Patienten
- Analyse von Behinderungsgrad, Denkleistung, Mobilität und Läsionen
- Risiko für fortschreitende Behinderung reduziert um 31 % (3 Monate) und 37 % (6 Monate)
- 62 % erhöhte Chance für verbesserte Denkleistung nach 6 Monaten
- Reduzierte Zahl der Läsionen versus Placebo (Gadolinium-verstärkt, T1-Gewichtung: -85 %)

MedWiss - Eine Studie der Phase 3 (EXPAND) mit dem Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulator Siponimod wurde bei Patienten mit sekundär-progressiver MS (SPMS) sowohl mit als auch ohne aktiver Inflammation durchgeführt. Die vorliegende Analyse betrachtete die Behandlungsergebnisse gezielt bei Patienten mit aktiver SPMS. Es zeigten sich ein reduziertes Risiko für weitere Erhöhung des Behinderungsgrads, Vorteile für die Denkleistung und geringere Läsionszunahme im Placebo-Vergleich.

Siponimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulator, der zur Behandlung aktiver (mit Anzeichen aktiver Entzündungsprozesse), sekundär-progressiver MS (SPMS) in der EU zugelassen ist. Eine Studie der Phase 3 (EXPAND) wurde mit SPMS-Patienten sowohl mit als auch ohne aktiver Inflammation durchgeführt. Die vorliegende Analyse betrachtete die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit aktiver SPMS.

Siponimod bei aktiver, sekundär-progressiver MS: Ergebnisse aus Phase-3-Studie

Die Post-hoc-Analyse umfasste Teilnehmer mit aktiver SPMS, bei denen mindestens ein Rückfall in den zwei Jahren vor Studienbeginn und/oder mindestens eine Läsion im bildgebenden Verfahren MRT (Magnetresonanztomographie) mit T1-Gewichtung und Kontrastmittel-verstärkt (Gadolinium) zu Beginn nachweisbar war. Die Bildgebungs-Protokolle T1 und T2, durch die jeweils unterschiedliche Strukturen stärker voneinander abgegrenzt werden, wurden zur Einschätzung von Schädigungen des Gehirngewebes (Läsionen) eingesetzt. Die Teilnehmer erhielten im Rahmen der Studie für bis zu 3 Jahre orales Siponimod (2 mg/Tag) oder ein Placebo.

Zur Einschätzung der Wirksamkeit wurden verschiedene Maße genutzt:

- Fortschreiten des Behinderungsgrads nach 3 und 6 Monaten
- Verschlechterung um mindestens 20 % nach 3 Monaten im Timed 25-Foot Walk

(Geschwindigkeit beim Gehen über eine kurze Strecke)

- Verbesserung oder Verschlechterung der Denkleistung nach 6 Monaten (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) um mindestens 4 Punkte
- T2-Läsionsvolumen im Vergleich zum Studienbeginn
- Zahl der Gadolinium-verstärkten Läsionen (T1) ab Baseline bis Monat 24
- Zahl neuer oder vergrößerter T2-Läsionen ab Studienbeginn

Analyse von Behinderungsgrad, Denkleistung, Mobilität und Läsionen

Daten von 779 Patienten mit aktiver, sekundär-progressiver MS wurden analysiert. Siponimod reduzierte das Risiko für ein Fortschreiten des Behinderungsgrads nach 3 Monaten um 31 %, nach 6 Monaten um 37 % im Placebo-Vergleich ($p < 0,01$). Der Gehetest über eine vordefinierte Strecke (T25FW) wurde nach 3 Monaten jedoch nicht signifikant durch die Behandlung versus Placebo beeinflusst. Siponimod erhöhte die Chance für eine verbesserte Denkleistung (SDMT) nach 6 Monaten im Placebo-Vergleich um 62 % ($p = 0,007$) und reduzierte das Risiko für eine Verschlechterung der Denkleistung nach 6 Monaten um 27 % ($p = 0,060$). Mit dem bildgebenden Verfahren MRT konnte eine geringere Zunahme des Läsionsvolumen (T2-gewichtete Bildgebung) in der Gruppe mit Siponimod als mit Placebo gezeigt werden (Placebo: 1 316,3 mm³ vs. Siponimod: 13,3 mm³; $p < 0,0001$). Die Zahl Gadolinium-verstärkter Läsionen (T1-gewichtet) war zudem mit dem Wirkstoff um 85 % niedriger als mit dem Placebo, die Zahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen war um 80 % niedriger als im Placebo-Vergleich ($p < 0,0001$).

Reduziertes Risiko für fortschreitende Behinderung und Läsionen

Bei Patienten mit aktiver, sekundär-progressiver MS reduzierte demnach Siponimod das Risiko, den Behinderungsgrad weiter zu erhöhen. Die Behandlung war im Vergleich zu einem Placebo zudem mit Vorteilen für die Denkleistung und weniger in der Bildgebung nachweisbaren Läsionen assoziiert.

Referenzen:

Gold R, Piani-Meier D, Kappos L, Bar-Or A, Vermersch P, Giovannoni G, Fox RJ, Arnold DL, Benedict RHB, Penner IK, Rouyrre N, Kilaru A, Karlsson G, Ritter S, Dahlke F, Hach T, Cree BAC. Siponimod vs placebo in active secondary progressive multiple sclerosis: a post hoc analysis from the phase 3 EXPAND study. *J Neurol.* 2022 Sep;269(9):5093-5104. doi: 10.1007/s00415-022-11166-z. Epub 2022 May 31. PMID: 35639197; PMCID: PMC9363350.