



## **Multiple Sklerose: Neue Standards für die Planung klinischer Studien erforderlich – Perspektiven von Betroffenen stärker berücksichtigen**

Berlin, 09.12.2019 – Wie können die Perspektiven der Patienten mit Multipler Sklerose (MS) bei klinischen Studien stärker berücksichtigt werden? Diese Frage hat eine Arbeitsgruppe der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), der Charité – Universitätsmedizin Berlin und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) untersucht und entsprechende Empfehlungen entwickelt. Die Analyse ist jetzt im *EPMA Journal*\* erschienen.

Multiple Sklerose ist die häufigste Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems: In Deutschland sind mehr als 200.000 Menschen davon betroffen. Sie leiden an Seh- und Empfindungsstörungen sowie Einschränkungen der Koordinationsfähigkeit bis hin zu Lähmungen. Die Diagnose wird meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr gestellt – Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die Erkrankung verläuft chronisch-entzündlich und ist bislang nicht heilbar. Bei 85 bis 90 Prozent der Patienten verläuft die Erkrankung zu Beginn häufig mit schubweise auftretenden neurologischen Ausfällen, die sich in der Regel nach Wochen bis Monaten vollständig oder teilweise zurückbilden. Nach Jahren bis Jahrzehnten kommt es oft zum Übergang in einen chronisch-fortschreitenden Verlauf. Dabei verschlechtert sich der neurologische Zustand schleichend, vor allem die sogenannte Gehstrecke nimmt ab.

Seit der Entwicklung der ersten Immuntherapie (Interferon beta-1b) im Jahr 1995 wurden zahlreiche Substanzen zur immunmodulierenden Behandlung der MS zugelassen mit dem Ziel, die Zahl der Schübe zu verringern. Seitdem hat sich die Therapielandschaft erheblich erweitert. Parallel zu der zunehmenden Anzahl verfügbarer Immuntherapien haben sich die Behandlungsstrategien von einem reinen „Ansatz zur Prävention von Schüben“ zu einer auf die individuelle Situation ausgerichteten medizinischen Versorgung verlagert.

Eine Arbeitsgruppe der AkdÄ, der Charité und des IQWiG analysierte systematisch 29 zulassungsrelevante Phase-III-Studien zu Arzneimitteln zur verlaufsmodifizierenden beziehungsweise immunmodulierenden Behandlung der MS. Die Auswertung zeigte, dass die Patientenperspektive und damit Symptome wie Fatigue, also Müdigkeit und erhöhte Erschöpfbarkeit, oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Regel nicht berücksichtigt wurden. Dagegen wurden biologische Indikatoren und Endpunkte zu bildgebenden Verfahren mit unklarer Bedeutung für die Krankheitsschwere der Betroffenen regelhaft untersucht.

„Wenn wir die Studien in Zukunft so konzipieren, dass sie sich stärker an den Bedürfnissen der Betroffenen orientieren, erhalten wir Studienergebnisse, die uns eher in die Lage versetzen, die Patientinnen und Patienten zielgerichteter und individualisiert medizinisch zu versorgen“, betont Friedemann Paul, Wissenschaftlicher Direktor des Experimental and Clinical Research Center (ECRC), einer gemeinsamen Einrichtung von Charité und Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin (MDC).

Alle auf dem Markt befindlichen Arzneimittel wurden in überwiegend ein- bis zweijährigen Zulassungsstudien untersucht. Über diese Dauer hinaus liegen kaum methodisch fundierte Daten zum Nutzen oder zu Nebenwirkungen dieser Arzneimittel vor. „Zulassungsstudien sind aufgrund ihrer Dauer und meist kurzen Nachbeobachtung nicht geeignet, die mitunter auch sehr schweren Nebenwirkungen zu erfassen, die erst nach längerer Therapie auftreten“, erklärt Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der AkdÄ. Aufgrund dieser Mängel des Designs klinischer Studien entwickelte die Arbeitsgruppe Verbesserungsvorschläge. „Mit unseren



Empfehlungen wollen wir einen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit MS leisten“, sagt Sinje Gehr, Projektleiterin der Charité MS Initiative.

Für die Betroffenen haben bestimmte Symptome und Krankheitsfolgen eine sehr hohe Bedeutung. Daher ist es wichtig, die Patientenperspektive auch in Studien mithilfe von Patienten berichteten Endpunkten (sogenannte „patient-reported outcomes“, PROs) zu erheben. „Wenn in Studien keine Daten zu Symptomen und zur Lebensqualität erhoben werden, dann ergibt sich aus diesen kein vollständiges Bild zum Nutzen eines Arzneimittels“, erklärt Thomas Kaiser, Ressortleiter Arzneimittel im IQWiG. Betroffene konzentrierten sich im Allgemeinen sehr darauf, ob Behinderungen fortschreiten und ob sich Symptome wie Fatigue, Depression, kognitive Beeinträchtigungen, Schmerzen, Spastik, Schlafstörungen oder der Verlust der Sehkraft verstärken. Dies wurde auch in den Diskussionsrunden der MS Initiative deutlich. Er fügt hinzu: „Viele dieser Symptome könnten und sollten zukünftig mit Hilfe international etablierter und validierter Patientenfragebögen erfasst werden.“

Zukünftige Studien bei MS sollten dem unmittelbaren Erleben der Betroffenen eine höhere Relevanz beimessen, indem patientenberichtete Endpunkte stärker in den Fokus gerückt werden. Die individualisierte Ausrichtung der medizinischen Behandlung erfordert es, dass Studien nicht nur für die Zulassung relevante klinische und radiologische Befunde berücksichtigen, sondern auch die Patientenperspektive. Dies gilt insbesondere für die sehr belastenden Symptome wie Fatigue, Schmerzen, Depressionen und kognitive Einschränkungen. Ebenso sollten angesichts der oft über viele Jahre erforderlichen Behandlung mit immunmodulierenden Substanzen die Studienteilnehmer länger beobachtet werden, um mehr Erkenntnisse über wesentliche Folgekomplikationen und Nebenwirkungen zu erhalten.

### **Die Charité MS Initiative**

*Im Jahr 2016 startete die Charité eine Initiative für Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose (MS). Ihr Ziel ist, die Qualität klinischer MS-Studien zu verbessern. Nach Gesprächen mit dem Bundeskanzleramt, dem Bundesministerium für Gesundheit und pharmazeutischen Unternehmen entwickelte die Charité ein Konzept, wie dieses Ziel zu erreichen ist. Dabei orientierte sie sich an dem US-amerikanischen „Forum for Collaborative HIV-Research“. Als neutrale Institution vernetzt die Initiative nun Patientenvertreterinnen und Patientenvertreter, Expertinnen und Experten für MS, Behörden und Institutionen im Gesundheitswesen sowie forschende pharmazeutische Unternehmen, um gemeinsam bereits im frühen Stadium Vorschläge für das Design von Studien zur Arzneimitteltherapie zu unterbreiten. Besonderes Augenmerk legt die Initiative dabei auch auf patientenrelevante Endpunkte und die Entwicklung von Studien und Registern für die Gewinnung besserer Erkenntnisse zu Nutzen und Schaden von MS-Arzneimitteln in der Zeit nach der Zulassung.*

\*Gehr S, Kaiser T, Kreutz R, Ludwig WD, Paul F: Suggestions for improving the design of clinical trials in multiple sclerosis — results of a systematic analysis of completed phase III trials. EPMA Journal (2019) 10: 425. [doi.org/10.1007/s13167-019-00192-z](https://doi.org/10.1007/s13167-019-00192-z).

### **Kontakt:**

Sinje Gehr  
Projektleiterin der Charité MS Initiative  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
t: +49 30 450 580 047  
[sinje.gehr@charite.de](mailto:sinje.gehr@charite.de)



**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**

## **Links**

Originalpublikation

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13167-019-00192-z>

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

<https://www.akdae.de/>

Charité – Universitätsmedizin Berlin

<https://www.charite.de/>

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

<https://www.iqwig.de/>