

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Siponimod Multiple Sklerose

Berlin, den 5. Juni 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Siponimod (Multiple Sklerose) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 915,

Auftrag: A20-10, Version 1.0, Stand: 13.05.2020:

https://www.iqwig.de/download/A20-10_Siponimod_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-02-15-D-513:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/519/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie	5
Eingeschlossene Studien	6
Ein- und Ausschlusskriterien	6
Design	6
Studiendauer	6
Dossierung	7
Messinstrumente	7
Statistische Auswertung	7
Studienpopulation	7
Verzerrungspotenzial	8
Endpunkte Nutzen	8
Mortalität	8
Morbidität	9
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ)	11
EQ-5D	11
MSIS-29	11
Endpunkte zum Schaden	12
Unerwünschte Ereignisse (UE)	12
Schwerwiegende UE (SUE)	12
Spezifische UE	13
Therapieabbruch aufgrund UE	13
Todesfälle	13
Zusammenfassung Endpunkte	13
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
Fragestellung 1	14
Fragestellung 2	14
Zusammenfassende Bewertung	14
Fazit	15
Literaturverzeichnis	15

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine immunvermittelte entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die zu Demyelinisierung und axonaler Schädigung führt (1). Bei der primär und sekundär progredienten Form der MS spielen auch neurodegenerative Mechanismen eine Rolle in der Pathogenese (2;3). Deutschland gehört zu den Ländern mit hoher Prävalenz (4): Hier geht man von bis zu 320 MS-Erkrankten pro 100.000 Einwohner aus. Frauen sind nahezu 2,5-mal häufiger betroffen als Männer. Die höchste Prävalenz findet man bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe der 45- bis 54-Jährigen (5;6).

Anhand des klinischen Verlaufs unterscheidet man vier verschiedene Formen der MS für die unterschiedliche Behandlungen empfohlen werden:

- a) klinisch isolierte Symptome,
- b) die schubförmige MS (RMS),
- c) die sekundär progrediente MS (SPMS) sowie
- d) die primär progrediente Verlaufsform (PPMS) (1).

Seit Januar 2020 steht mit Siponimod ein krankheitsmodifizierendes Arzneimittel (Disease-modifying Drug, DMD) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, zur Verfügung (7).

Siponimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor-Modulator. Siponimod bindet selektiv an zwei der fünf G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) für S1P, den S1P-Rezeptor 1 und den S1P-Rezeptor 5. Siponimod wirkt als funktioneller Antagonist am S1P-Rezeptor 1 der Lymphozyten und verhindert so die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten. Dies vermindert die Rezirkulation von T-Zellen in das ZNS mit dem Ziel, die Entzündung im ZNS zu begrenzen (7).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Siponimod [IQWiG Dossierbewertung, S. 9]

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität mit aufgesetzten Schüben	Interferon (IFN)- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab
2	Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität ohne aufgesetzte Schübe	Best Supportive Care (BSC) ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) werden SPMS-Patienten mit aufgesetzten Schüben von SPMS-Patienten ohne aufgesetzte Schübe unterschieden. Für die Patientengruppe mit aufgesetzten Schüben wird Interferon(IFN)-beta 1a oder 1b oder Ocrelizumab, für Patienten ohne aufgesetzte Schübe Best Supportive Care (BSC) als ZVT festgelegt. Im Studienprotokoll des pharmazeutischen Unternehmers (pU) werden keine konkreten Vorgaben zur BSC gemacht, aber festgelegt, dass alle begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Therapien, z. B. Physiotherapie, dokumentiert werden müssen.

Angesichts der Tatsache, dass es keine eindeutig nachgewiesene wirksame Arzneimitteltherapie der SPMS gibt, sind IFN-beta 1a/1b und Ocrelizumab als Vergleichstherapie akzeptabel und entsprechen der derzeitigen therapeutischen Praxis. Die Studie EXPAND wurde an Patienten durchgeführt, die erst vor drei bis vier Jahren zu einer SPMS konvertiert waren und die im Jahr vor dem Screening zu 76–79 % frei von einem Schub waren, d. h. es handelte sich um eine frühe Phase der SPMS.

Siponimod ist zugelassen für erwachsene Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung die entzündliche Aktivität zeigt. Da eine Unterteilung in SPMS mit und ohne aufgesetzte Schübe im individuellen Fall nur retrospektiv möglich ist, wurde diese in der Studie EXPAND nicht vorgenommen. Durch die Post-hoc-Unterteilung der SPMS-Population mit aktiver Erkrankung in Subpopulation A und B kommt es zu einer Fragmentierung der Gesamtpopulation der Studie EXPAND, die eine Gesamtbeurteilbarkeit des therapeutischen Wertes von Siponimod einschränkt.

Der pU folgt der Festlegung der ZVT durch den G-BA.

Die AkdÄ folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT, die für Siponimod zweckmäßig und evidenzbasiert ist.

Eingeschlossene Studien

Bei der für die Nutzenbewertung herangezogenen Zulassungsstudie EXPAND (A2304) (8;9) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische „Time-to-event“-Studie der Phase III, die sich in eine randomisierte Studienphase und in eine optionale Extensionsphase gliedert. [IQWiG Dossierbewertung, S. 10–25]

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind sachgerecht.

Wichtigste Einschlusskriterien sind:

- Erwachsene (18–60 Jahre)
- EDSS 3,0–6,5; dokumentierte EDSS-Progression in den vorangehenden zwei Jahren von > 1 Punkt bei EDSS < 6 und > 0,5 Punkten bei EDSS > 6,0
- dokumentierte EDSS-Progression innerhalb der letzten zwei Jahre zu Studienbeginn
- Krankheitsgeschichte RRMS
- mindestens sechsmonatige fortschreitende Behinderung im Sinne einer SPMS
- drei Monate vor Randomisierung kein Schub oder Kortisonbehandlung

Wichtigste Ausschlusskriterien sind:

- chronische immunologische, kardiale oder pulmonale Erkrankungen
- anhaltendes Makulaödem
- unkontrollierter Diabetes
- CYP2C9*3/*3-Genotyp (die systemische Clearance von Siponimod ist signifikant reduziert bei Personen, die homozygot für den CYP2C9 * 3-Genotyp sind)
- negativer Varizella-Zoster-Virus-Antikörper-Status

Anzumerken ist, dass die für die Studie festgelegten Einschlusskriterien von denen in der EMA-Guideline (10) für den Nachweis einer schubunabhängigen Behinderungsprogression bei SPMS festgelegten Kriterien abweichen. Diese sehen vor, nur SPMS-Patienten ohne kürzlichen Schub und ohne aktive Entzündungsherde im MRT einzuschließen.

Kritisch anzumerken ist zudem, dass Patienten bis zum Einschluss in die Studie mit IFN-beta 1b oder Glatirameracetat – auch ohne Auswaschperiode – behandelt werden konnten.

Design

Randomisierte (Verhältnis 2:1), doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie mit optionaler Extensionsphase.

Studiendauer

Zeitraum: 12/2012–04/2016 (42 Monate).

Die Behandlungsdauer in der EXPAND-Studie war aufgrund des Designs („Time-to-event“) variabel: mediane Behandlungsdauer 18 Monate, maximal 37 Monate.

Diese Behandlungsdauer war ausreichend, um einen signifikanten Effekt auf 3-mo-CDC und 6-mo-CDC zu sehen, obwohl der placebokontrollierte Teil der Studie kürzer als die meisten Studien bei SPMS war.

Die mediane Beobachtungsdauer der Subpopulation B lag am Ende der Kernphase bei 639 Tagen. 88,1 % der Patienten wiesen eine Beobachtungsdauer von mindestens 365 Tagen auf (9).

Dossierung

Es wurde Siponimod in einer Dosis von 2 mg/Tag untersucht. Bei Lymphozytenwerten $< 0,2 \times 10^9/l$ wurde die Dosis auf 1 mg/Tag reduziert. Laut Fachinformation soll die Dosis bei Patienten mit CYP2C9-Polymorphismus ebenfalls auf 1 mg/Tag reduziert werden (7).

Die Tagesdosis von 2 mg Siponimod wurde anhand der Phase-II-Studie A2201 ausgewählt (9). Einschränkend ist anzumerken, dass die Dosisfindungsstudie an einer Population mit RRMS anstatt mit SPMS und nur mit radiologischen Endpunkten für die Beurteilung von aktiven Läsionen durchgeführt wurde. Demensprechend unterschied sich die Studie EXPAND in Population und Endpunkten von der Dosisfindungsstudie.

Die AkdÄ hält dies jedoch für vertretbar, da anzunehmen ist, dass die Hauptwirkung von Siponimod auch bei SPMS im Wesentlichen auf der antiinflammatorischen Aktivität beruht.

Das Dosierungsintervall ist in Anbetracht der Eliminationshalbwertszeit von 30 Stunden angemessen (11).

Messinstrumente

Die im Zeitraum von drei Monaten bestätigte Behinderungsprogression als primärer Endpunkt entspricht dem Standard für Zulassungsstudien der Phase III. Die gewählten Messinstrumente zur Ermittlung der sekundären Endpunkte (bestätigte Verschlechterung von mindestens 20 % gegenüber dem Ausgangswert im 25-Fuß-Gehtest (T25FW) im Zeitraum von drei Monaten, bestätigte Behinderungsprogression im Zeitraum von sechs Monaten, Krankheitsschübe, Anzahl neuer oder vergrößerter T2-Läsionen, Anzahl der T1-Gadolinium-verstärkten Läsionen, prozentuale Änderung des Hirnvolumens gegenüber dem Ausgangswert, Erfassung unerwünschter Ereignisse) sind validiert und entsprechen den Standards für Zulassungsstudien der Phase III.

Statistische Auswertung

Die vom pU gewählten statistischen Verfahren sind angemessen, um Aussagen zur Wirksamkeit von Siponimod zu treffen.

Studienpopulation

In der Studie EXPAND betrug das Patientenalter im Mittel etwa 48 Jahre, die Erkrankungsdauer seit Diagnose etwa 12 Jahre, die Zeit seit Auftreten der ersten Symptome

etwa 17 Jahre. Eine Konversion von RRMS zu SPMS trat im Mittel vor 3–4 Jahren auf (Median 2,5 Jahre). Die mittlere Anzahl von Schüben betrug im vorangehenden Jahr 0,2–0,3, in den vorangehenden zwei Jahren 0,7. Ca. 62–64 % der Patienten hatten keinen Schub in den Jahren vor Screening. Im Mittel waren 59 Monate (Median 39 Monate) seit Beginn des letzten Schubes vergangen. Die Behinderung, gemessen mit EDSS, betrug im Mittel 5,4. Bei 21 % der Patienten war > 1 Gadolinium(Gd)-positive T1-Läsion nachweisbar. Diese Parameter waren ausgeglichen zwischen den Gruppen.

Die Population ist für die Zulassungsstudie und zur Beurteilung eines Zusatznutzens grundsätzlich geeignet. Allerdings befinden sich die Studienteilnehmer in einem relativ frühen Stadium der SMPS bzw. noch in einem späten Stadium der RRMS. Hierfür spricht, dass ungefähr ein Drittel einen Schub in den letzten zwei Jahren und ca. 21 % Gd-positive Läsionen bei Einschluss in die Studie hatten.

Der pU folgt der Unterteilung in Teilpopulationen:

- Subpopulation A: Patienten mit aktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben,
- Subpopulation B: Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe.

Die Subpopulation B umfasst von der Gesamtpopulation der Studie EXPAND 128 (11,6 %) Patienten im Siponimod + BSC-Arm, 61 (11,2 %) Patienten im Placebo + BSC-Arm.

Verzerrungspotenzial

Die für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegende Studie weist ein relativ hohes Verzerrungspotenzial auf, da 15 % der Patienten nach der verblindeten Behandlung auf den Siponimod-Arm wechselten.

Die Untersucher hatten außerdem bei einem Teil der eingeschlossenen Patienten Zugang zu Daten der Titrationsphase (z. B. EKG und Auftreten von Bradykardie). Diese mögliche Entblindung kann zu Verzerrung z. B. der erhobenen EDSS-Daten führen. Tatsächlich war die apparente Effektgröße von 3m-CDP in der betroffenen Gruppe größer als im Rest der Gesamtpopulation (12).

Zur Einschränkung der Aussagekraft der Studie führt zudem das Fehlen einer krankheitsmodifizierenden Vergleichsmedikation.

Endpunkte Nutzen

Die angewandte Methodik zur Bestimmung der Endpunkte ist detailliert beschrieben und entspricht dem Standard für Phase-III-Studien. Die gewählten Endpunkte sind patientenrelevant. Der pU führt Sensitivitätsanalysen sowie ergänzende Analysen zu den sekundären Endpunkten durch, die im Gegensatz zur Hauptanalyse statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Siponimod aufweisen. [IQWiG Dossierbewertung, S. 25–38]

Mortalität

Die Mortalität ist ein wichtiger Endpunkt. Die verfügbaren immunmodulatorischen Wirkstoffe zur Behandlung der MS haben wenig schwere Nebenwirkungen. Aufgrund dessen ist der Nachweis der Sicherheit für neue Wirkstoffe von großer Wichtigkeit.

Für die Studie EXPAND wurden je vier Todesfälle in der Siponimod- und in der Placebogruppe berichtet (8).

Die Größe der vorgelegten Studie EXPAND ist nicht ausreichend, um etwaige Unterschiede der Mortalität zwischen neuer Therapie und etablierten Therapien aufzuzeigen. Anhand der vorgelegten Daten kann daher eine erhöhte Mortalität für Siponimod nicht ausgeschlossen werden.

Insgesamt begründen die vorgelegten Mortalitätsdaten keinen Zusatznutzen.

Morbidität

Der primäre Endpunkt der Studie war:

- Zeit bis zur Behinderungsprogression, gemessen anhand des EDSS mit Bestätigung nach drei Monaten.

Als sekundäre und exploratorische Endpunkte wurden gemessen:

- Zeit bis zur Behinderungsprogression, gemessen anhand des EDSS mit Bestätigung nach sechs Monaten.
- bestätigte Krankheitsschübe
- Behinderungsprogression – MSFC
- visuelle Beeinträchtigung – gemessen anhand von LCVA
- Schweregrad der kognitiven Dysfunktion (SDMT, BVMT-R)
- Suizidalität
- Läsionslast im MRT
- Hirnvolumen

Die angewandte Methodik zur Bestimmung der oben genannten Endpunkte ist klar beschrieben und entspricht heutigem Standard. Die Endpunkte sind abgesehen von den radiologisch ermittelten Kriterien patientenrelevant; letztere sind nicht direkt patientenrelevant, haben aber eine Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf.

Tabelle 2: Endpunkte Nutzen Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC [Dossier pU, Modul 4A, Tab. 4-3, Tab. 4-5, S. 29; S. 38]

	Gesamt-population	Subpopulation B
Behinderungsprogression (EDSS)		
Zeit bis zur nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression (ursprünglich als primärer Endpunkt der Studie definiert)	HR 0,79 p = 0,013.	n. s.
Zeit bis zur nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression	HR 0,74 p = 0,006	n. s.
Inzidenz der nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression	HR 0,79 p = 0,013	n. s.
Inzidenz der nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression	HR 0,74 p = 0,006	n. s.

	Gesamt- population	Subpopulation B
Behinderungsprogression (MSFC)		
MSFC-z PASAT-3 9-HPT T25W	sämtlich n. s.	sämtlich n. s.
Bestätigte Krankheitsschübe		
Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	Rate Ratio 0,45 p < 0,001	Rate Ratio 0,41 p = 0,031
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	HR 0,54 p < 0,001	HR 0,38 p = 0,026
Schweregrad der kognitiven Dysfunktion (SDMT)		
Veränderung seit Studienbeginn zu Monat 12	p = 0,003	sämtlich n. s.
Veränderung seit Studienbeginn zu Monat 24	p < 0,01	
Inzidenz der Verbesserung	p = 0,003	
Inzidenz der Verschlechterung	p = 0,002	
Schweregrad der kognitiven Dysfunktion (BVRT-R)	n. s.	n. s.
Schweregrad der Beeinträchtigung des Sehvermögens (LCVA)	n. s.	n. s.
Schweregrad der Beeinträchtigung der Gehfähigkeit (MSWS-12)	n. s.	Monat 24: p = 0,016
Läsionslast		
T2-Läsionsvolumen Veränderung seit Studienbeginn zu Monat 12	MW-Differenz -613,09 p < 0,001	MW-Differenz -977,83 p = 0,002
T2-Läsionsvolumen Veränderung seit Studienbeginn zu Monat 24	MW-Differenz -777,52 p < 0,001	MW-Differenz -1603,96 p < 0,001
Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen zu Monat 12	Rate Ratio 0,27 p < 0,001	Rate Ratio 0,35 p < 0,001
Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen zu Monat 24	Rate Ratio 0,14 p < 0,001	Rate Ratio 0,08 p < 0,001
Anzahl Gd-anreichernder T1-Läsionen zu Monat 12	Rate Ratio 0,13 p < 0,001	Rate Ratio 0,15 p < 0,001
Anzahl Gd-anreichernder T1-Läsionen zu Monat 24	Rate Ratio 0,18 p < 0,001	Rate Ratio 0,30 p = 0,069
Hirnvolumen		

	Gesamt-population	Subpopulation B
Veränderung seit Studienbeginn zu Monat 12 (%)	MW-Differenz 0,17 p < 0,001	MW-Differenz 0,27 p = 0,009
Veränderung seit Studienbeginn zu Monat 24 (%)	MW-Differenz 0,13 p = 0,020	MW-Differenz 0,37 p = 0,014

Gd: Gadolinium; HR: Hazard Ratio; MW: Mittelwert; n. s.: nicht signifikant

In der Gesamtpopulation übte Siponimod einen signifikanten, moderaten Effekt auf den für die Studie EXPAND zunächst als primären Endpunkt definierten Parameter „Zeit bis zur nach drei Monaten bestätigten Behinderungsprogression“ aus: Die relative Risikoreduktion betrug 21 %. In der Population B wurde kein signifikanter Effekt erzielt. Die mit MFSC gemessene Behinderungsprogression wurde in beiden Populationen nicht signifikant beeinflusst (8). [Dossier pU, Modul 4A, S. 109–110, Tabellen 4-40 + 4-41]

In den Auswertungen der Subpopulation B der EXPAND-Studie war die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe (ARR) unter Siponimod + BSC statistisch signifikant niedriger als unter der Behandlung mit Placebo + BSC.

Die unter Siponimod gegenüber Placebo abgeschwächte Reduktion des Hirnvolumens ist zwar statistisch signifikant, dieser Endpunkt hat aber keine unmittelbare Patientenrelevanz, auch wenn er zunehmend als Surrogatparameter für das Fortschreiten der Erkrankung (13) und kognitiver Beeinträchtigung angesehen wird (14).

Zudem war die Läsionslast unter Siponimod + BSC statistisch signifikant niedriger als unter Placebo + BSC.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ)

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit zwei validierten patientenbasierten Instrumenten gemessen: EQ-5D und MSIS-29.

EQ-5D

EQ-5D erfasst Beweglichkeit, Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit), Schmerzen, körperliche Beschwerden, Angst, Niedergeschlagenheit.

In der Gesamtpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Siponimod, allerdings nur beim Indexwert nach zwölf Monaten, nicht bei den mit der visuellen Analogskala gemessenen Effekten. In der Subpopulation B wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

MSIS-29

MSIS-29 erfasst physische Beeinträchtigung, u. a. Abhängigkeit von der Hilfe anderer, Beeinträchtigung im sozialen und Freizeitleben, gezwungen sein, zu Hause zu bleiben sowie psychische Beeinträchtigung, u. a. Fatigue und depressive Stimmung.

In der Gesamtpopulation findet sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Siponimod in der Physical Impact Scale nach zwölf Monaten, nicht hingegen in der Psychological Impact Scale oder zu anderen Zeitpunkten. Das Verzerrungspotenzial wird vom pU als hoch eingestuft.

In Subpopulation B findet sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Siponimod in der Physical und der Psychological Impact Scale nach 24 Monaten, nicht jedoch zu anderen Zeitpunkten. Wegen eines hohen „Nichtberücksichtigungsanteils“ und des vom pU als hoch eingestuften Verzerrungspotenzials sind diese Ergebnisse nicht aussagekräftig.

Die verwendeten Instrumente sind patientenrelevant und erfassen wesentliche Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt erscheinen die Ergebnisse aber inkonsistent. Für die Subpopulation B lässt sich somit kein Zusatznutzen ableiten.

Fatigue und Depression sind patientenrelevante Endpunkte, die nur als einzelne Items von MSIS-29, aber nicht mit speziellen Instrumenten erfasst wurden.

Endpunkte zum Schaden

Das Sicherheitsprofil von Siponimod entspricht weitgehend demjenigen von Fingolimod, was aufgrund des annähernd identischen molekularen Wirkmechanismus zu erwarten ist.

Die meisten unerwünschten Wirkungen sind nicht schwerwiegend, zumeist behandelbar oder nach Absetzen der Medikation reversibel. Es sind jedoch Voruntersuchungen, eine Dosistitration, Beachtung von Arzneimittelinteraktionen und Kontrollen während der Therapie erforderlich, z. B. Bestimmung des CYP2C9 Genotyps, EKG, Blutbild, Leberenzyme, augenärztliche Untersuchung.

Gemessen am therapeutischen Nutzen kann das Sicherheitsprofil von Siponimod als günstig angesehen werden; ein Zusatznutzen lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt aber nicht ableiten.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Häufige oder sehr häufige UE sind:

- Kopfschmerzen, Schwindel, Krampfanfälle, Tremor, Übelkeit, Diarrhö, peripheres Ödem, erhöhte Werte bei Leberfunktionstests, verminderte Werte bei Lungenfunktionstests
- Bradykardie, AV-Block (1. und 2. Grades), Hypertonie
- Herpes zoster, melanozytäre Nävi, Lymphopenie, Makulaödem

Schwerwiegende UE (SUE)

SUE traten in der Studie EXPAND bei ca. 18 % der Patienten, die mit 2 mg/Tag Siponimod behandelt wurden auf, verglichen mit 15 % unter Placebo (8).

Folgende Ereignisse traten verglichen mit Placebo gehäuft auf: Erhöhte Aspartat-Aminotransferase, epileptische Anfälle, Bradykardie, Makulaödem, Synkopen, AV-Block 2. Grades.

Darüber hinaus wurden u. a. beobachtet: Herpes-zoster-Meningitis, Virus-Encephalitis, Sepsis, septischer Schock, Pneumonie, Harnwegsinfektionen (9).

Spezifische UE

Als spezifische UE, die mit der krankheitsmodifizierenden Wirkung und der Modulation des Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptors im Zusammenhang stehen, sind folgende Wirkungen anzusehen:

- dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl auf 20–30 % als zentrale pharmakodynamische Wirkung,
- Lymphopenie,
- Bradykardie, AV-Überleitungsstörungen, Bradyarrhythmie, Hypertension,
- Makulaödem,
- Herpes-zoster-Infektionen,
- Reaktivierung einer Varicelleninfektion,
- Kryptokokkenmeningitis.

Obwohl in der Studie EXPAND die Häufigkeit von Infektionen unter Siponimod verglichen mit Placebo nicht signifikant erhöht war, muss mit einem erhöhten Risiko von viralen und opportunistischen Infektionen gerechnet werden. Eine progressive multifokale Leukenzephalopathie ist bisher nicht aufgetreten.

Therapieabbruch aufgrund UE

8 % der Patienten unter der Therapie mit Siponimod brachen die Studie aufgrund eines UE ab, 5 % in der Placebogruppe (12). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Somit ist kein höherer bzw. geringerer Schaden für Siponimod belegt.

Todesfälle

In beiden Gruppen gab es jeweils vier Todesfälle (8). Im FDA-Report wird von einem Ungleichgewicht der kardiovaskulären Todesfälle in der Gesamtpopulation im Zusammenhang mit Siponimod berichtet (zwei Herzinfarkte, zwei Lungenembolien). Die weitere Analyse aller kardiovaskulären Ereignisse ergab keinen Unterschied zwischen Siponimod und Placebo. Insgesamt ergibt sich hieraus kein belegbarer höherer bzw. geringerer Schaden.

Zusammenfassung Endpunkte

Die EXPAND Studie besitzt in den verschiedenen Endpunkten ein relativ hohes Verzerrungspotenzial, was zum Großteil darauf zurückzuführen ist, dass drei Viertel der Patienten nach der verblindeten Behandlung in den Arm Siponimod + BSC wechselten. Die Angabe zur vorherigen Medikation und deren Abbruch fehlt in der Auswertung, somit könnte es sich um ein Wiederauftreten von Schüben handeln, die durch die vorherige Medikation unterdrückt wurden. Die kognitiven Funktionen konnten aufgrund eines

Programmierfehlers nicht ausgewertet werden, hier hätte seitens des pU eine korrigierte Fassung vorgelegt werden müssen, um diesen Endpunkt in die Auswertung mit einbeziehen zu können.

Für den Endpunkt Morbidität ist anzumerken, dass die ARR für die zu betrachtende Teilpopulation B (Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe) als ungeeignet erscheint. Entscheidend wäre eine Wirkung auf die Behinderungsprogression, die auch der primäre Endpunkt der EXPAND-Studie war. Um den sekundären Endpunkt ARR hinsichtlich eines Zusatznutzens abschließend bewerten zu können, hätte die Teilpopulation A analysiert werden sollen, da diese eine andere ZVT erhalten hat, die in der Schubprophylaxe nachgewiesen wirksam ist.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung 1

Zu der Subpopulation A (aktive SPMS mit aufgesetzten Schüben) werden im Dossier des pU keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist dementsprechend in Übereinstimmung mit dem IQWiG nicht belegt und wird vom pU auch nicht gefordert. [IQWiG Dossierbewertung, S. 10, S. 39–41]

Fragestellung 2

Für die Subpopulation B (aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe) findet sich zwar ein signifikanter Effekt von Siponimod auf die bestätigten Krankheitsschübe (ARR und Zeit bis zum ersten Schub). Dieser Effekt kann aber aus folgenden Gründen nicht zur Begründung eines Zusatznutzens herangezogen werden:

- 1) Es besteht ein erhebliches Verzerrungspotenzial aufgrund einer möglichen Entblindung bei einem Teil der Patienten.
- 2) Ca. drei Viertel der Patienten erhielten zuvor eine krankheitsmodifizierende Therapie, im Falle von IFN-beta 1 und Glatirameracetat auch ohne Auswaschperiode. Ein Einfluss auf das Neuauftreten von Schüben kann nicht ausgeschlossen werden.
- 3) Der primäre Endpunkt der Studie EXPAND war die bestätigte Behinderungsprogression (drei Monate, EDSS-basiert). Gerade für diesen Endpunkt findet sich aber kein signifikanter Effekt.

Zusammenfassende Bewertung

Siponimod hat einen dem Wirkstoff Fingolimod vergleichbaren Wirkmechanismus. Die Wirkung auf entzündliche Komponenten der MS, die auch bei früher SPMS eine pathophysiologische Rolle spielt, ist durch die klinische Wirkung auf die Schubfrequenz und auf die radio-logisch ermittelte Läsionslast belegt. Eine Wirkung auf die degenerative Komponente ist aber bisher nicht belegt.

Die AkdÄ stimmt den Aussagen des IQWiG zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens von Siponimod für die vom G-BA festgelegten Subpopulationen zu.

Fazit

Die AkdÄ sieht bei beiden Fragestellungen **keinen Zusatznutzen** für Siponimod.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetz Multiple Sklerose: S2e-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose – Kapitel: Entzündliche und erregerebedingte Krankheiten. Entwicklungsstufe S2e, AWMF-Registernummer: 030/050. Stand. Januar 2012, gültig bis 29. September 2017.
2. Correale J, Gaitan MI, Ysrraelit MC, Fiol MP: Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain* 2017; 140: 527-546.
3. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H: Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 183-193.
4. Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S et al.: Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Praktische Arbeitsmedizin* 2009; 17: 12-18.
5. Holstiege J: Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V12_2.pdf (letzter Zugriff: 23. Mai 2018). Berlin, 7. Dezember 2017.
6. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Gopffarth D: [Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance]. *Nervenarzt* 2014; 85: 990-998.
7. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Mayzent® 0,25 mg/2 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2020.
8. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC et al.: Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391: 1263-1273.
9. European Medicines Agency (EMA): Mayzent® - Siponimod: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 26. Mai 2020). Amsterdam, 14. November 2019.
10. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf (letzter Zugriff: 26. Mai 2020). EMA/CHMP/771815/2011, Rev 2. London, 26. März 2015.
11. Selmaj K, Li DK, Hartung HP et al.: Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 756-767.
12. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Summary review (Mayzent – Siponimod). Application number 209884Orig1s000: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/209884Orig1s000SumR.pdf (letzter Zugriff: 26. Mai 2020). 26. März 2019.
13. Parks NE, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM: NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci* 2017; 383: 31-34.
14. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ et al.: Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018; 83: 210-222.