

SIPONIMOD

SEKUNDÄRE PROGREDIENTE MULTIPLE SKLEROSE (SPMS)
MIT KRANKHEITSAKTIVITÄT

ERST LESEN
DANN PUNKTEN:
CME 3 PUNKTE



AUSGABE 03/2021 › FORTBILDEN IM SICHEREN NETZ: <https://fortbildungsportal.kv-safenet.de>

INDIKATION: Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität.

WIRTSCHAFTLICHE VERORDNUNGSWEISE – EMPFEHLUNGEN: Bei nicht therapierten Patienten mit aktiver SPMS in Form von Schüben kann der Einsatz von Beta-Interferonen, Cladribin, CD20-Antikörpern (Ocrelizumab, Rituximab (Off-Label-Use)) sowie Siponimod erwogen werden. Dieser für diese Indikation zugelassene, neu in den Markt eingeführte Wirkstoff zeigt in der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V weder bei Patienten mit aufgesetzten Schüben noch bei Patienten ohne aufgesetzte Schübe gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien Interferon beta-1a, Interferon beta-1b oder Ocrelizumab bzw. Best Supportive Care einen Zusatznutzen.

WIRKUNGSWEISE: Siponimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor-Modulator. 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 und begrenzt somit die Entzündung im ZNS.

KONTRAINDIKATIONEN: Immundefizienzsyndrom, progressive multifokale Leukenzephalopathie, Kryptokokkenmeningitis, maligne Erkrankungen, schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C), kardiovaskuläre Erkrankungen (u. a. Myokardinfarkt, Schlaganfall, AV-Block), Homozygotie für CYP2C9*3-Allel (CYP2C9*3*3-Genotyp; langsame Metabolisierer), Schwangerschaft

WARNHINWEISE: Erhöhtes Infektionsrisiko, bei Auftreten einer Infektion sofortige Beendigung der Behandlung. Risiko für Herzrhythmusstörungen und Bradykardie.

STUDIE EXPAND				
Endpunktkategorie Endpunkte	Gesamtpopulation ^a (1;2)		Teilpopulation ^b (3) (frühe Nutzenbewertung SGB V § 35a)	
	Siponimod + BSC n = 1105	vs. Placebo + BSC n = 546	Siponimod + BSC n = 127	vs. Placebo + BSC n = 61
Mortalität	RR 0,50 (0,12–1,98); p = 0,321		k. A.	
Morbidität				
bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) (3 Monate)	HR 0,79 (95 % CI 0,65–0,95); p = 0,013		–	
bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) (6 Monate)	HR 0,74 (95 % CI 0,60–0,92); p = 0,006		HR 0,57 (95 % CI 0,28–1,16); p = 0,121	
bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert) (jährliche Rate)	RR 0,45 (95 % CI 0,34–0,59); p < 0,001		RR 0,41 (95 % CI 0,18–0,92); p = 0,031	
	MD (95 % CI); p-Wert		MD (95 % CI); p-Wert	
Schweregrad der Behinderung				
MSFC-z-Score	0,02 (–0,03; 0,07); 0,373		0,02 (–0,11; 0,15); 0,743	
T25-FW	0,03 (–2,24; 2,31); 0,976		–1,76 (–8,05; 4,54); 0,579	
9-HPT	0,00 (–1,50; 1,51); 0,996		–1,03 (–5,13; 3,07); 0,620	
PASAT-3	0,45 (–0,57; 1,47); 0,387		–0,31 (–3,39; 2,77); 0,842	
kognitive Funktionen				
SDMT	1,09 (0,23; 1,95); 0,013		2,73 (0,17; 5,29); 0,037	
BVMT (Total Recall)	–0,35 (–1,01; 0,32); 0,307		–0,52 (–2,55; 1,52); 0,616	
Sehvermögen (LCVA)	0,01 (–0,01; 0,04); 0,366		0,02 (–0,06; 0,09); 0,632	
Gehfähigkeit (MSWS-12)	–1,83 (–3,85; 0,19); 0,076		–0,26 (–6,89; 6,36); 0,938	
physische Funktion (MSIS-29)	–2,89 (–4,83; –0,96); 0,003		1,12 (–5,22; 7,46); 0,727	
psychische Funktion (MSIS-29)	–2,03 (–4,15; 0,09); 0,060		1,98 (–4,77; 8,73); 0,563	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	1,79 (–0,16; 3,75); 0,072		–2,02 (–7,93; 3,89); 0,501	
gesundheitsbezogene Lebensqualität			Endpunkt nicht erhoben	
Nebenwirkungen			keine verwertbaren Daten	

a: Patienten mit SPMS mit und ohne aufgesetzte Schübe; b: Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; BSC: Best Supportive Care; BVMT: Brief Visuospatial Memory Test; CI: Konfidenzintervall; EDSS: Expanded Disability Scale; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions Visual Analog Scale; HR: Hazard Ratio; LCVA: Low Contrast Visual Acuity; MD: Mittelwertdifferenz; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact Scale-29; MSWS-12: Multiple Sclerosis Walking Scale-12; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test-3; RR: relatives Risiko; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; T25-FW: Timed 25-Foot Walk

EMPFEHLUNGEN ZUR WIRTSCHAFTLICHEN VERORDNUNGSWEISE¹

THERAPIEENTSCHEIDUNGEN BEI SEKUNDÄR PROGREDIENTER MULTIPLER SKLEROSE (SPMS)

- Für Therapieentscheidungen bei der SPMS soll eine Klassifizierung in aktive und nicht aktive SPMS erfolgen.
- Nach der aktuellen Studienlage stehen nur für die aktive SPMS, definiert durch den Nachweis von Schubaktivität oder neue Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT), wirksame Immuntherapeutika zur Verfügung.
- Bei nicht therapierten Patienten mit aktiver SPMS in Form von Schüben kann der Einsatz von Beta-Interferonen, Cladribin und CD20-Antikörpern (Ocrelizumab, Rituximab (Off-Label-Use)) sowie Siponimod erwogen werden. Junges Lebensalter, kurze Krankheitsdauer, geringer Behinderungsgrad, überlagerte Schübe oder rasche Zunahme der Behinderung und der Nachweis von entzündlicher Aktivität in der MRT (neue T2-Läsionen, Gadolinium-aufnehmende Läsionen) stellen Argumente für eine Immuntherapie dar.
- Bei nicht behandelten Patienten mit nicht aktiver SPMS sollte keine Immuntherapie eingeleitet werden. Im individuellen Fall kann jedoch, da Therapiealternativen fehlen, bei Patienten mit rascher Zunahme von Behinderung mit drohendem Verlust von Selbstständigkeit ein Therapieversuch, zunächst begrenzt auf zwei Jahre, mit CD20-Antikörpern (Ocrelizumab, Rituximab (beide Off-Label-Use)) analog zur primären progressiven Multiplen Sklerose (PPMS) erwogen werden. Die fehlende Evidenz und die Risiken der Therapie sollten ausführlich mit dem Patienten besprochen werden.
- Ein Einsatz von Mitoxantron bei aktiver SPMS sollte nur noch in Ausnahmefällen (nachweisbare entzündliche Aktivität, nach Ausschöpfen anderer Therapiemöglichkeiten) erfolgen, da die Therapie mit dieser Substanz mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht. Ein Einsatz bei nicht aktiver SPMS sollte nicht erfolgen.
- Bei Patienten mit einer schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS), die unter einer laufenden Immuntherapie in eine SPMS konvertieren, soll die Immuntherapie überprüft werden.
- Bei Patienten, die unter einer Therapie mit Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorie 1² eine nicht aktive SPMS entwickeln, sollte die Therapie beendet werden. Danach sollen Patienten engmaschig klinisch und MR-tomographisch überwacht werden, um die Entwicklung einer aktiven SPMS zu erkennen und eine hieran angepasste Immuntherapie beginnen zu können.
- Bei Patienten, die unter einer Therapie mit Cladribin und Alemtuzumab eine nicht aktive SPMS entwickeln, sollte diese Therapie nicht fortgesetzt werden.
- Bei Patienten, die unter einer Therapie mit Fingolimod, Ozanimod oder Natalizumab eine SPMS entwickeln, kann eine

Beendigung der Therapie erwogen werden. Insbesondere bei Natalizumab und Fingolimod soll hierbei die Gefahr eines Rebounds mit entsprechender klinischer Verschlechterung nach Beendigung der Therapie gegen die Risiken der Weiterführung der Therapie abgewogen werden.

THERAPIEDAUER UND THERAPIEENDE

- Bei Patienten, die vor Einleiten der Immuntherapie eine geringe Krankheitsaktivität aufwiesen und unter der bisherigen Therapie mit einem Wirkstoff der Wirksamkeitskategorie 1² keine Krankheitsaktivität zeigen, kann bei entsprechendem Patientenwunsch nach einem Zeitraum von fünf Jahren eine Therapiepause erwogen werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass der Zeitraum von fünf Jahren nicht evidenzbasiert ist und es keine kontrollierten Absetzstudien gibt, mit denen das Krankheitsrisiko nach dem Absetzen zuverlässig eingeschätzt werden kann.
- Bei Patienten, die nach einer Behandlung mit Cladribin keine Krankheitsaktivität zeigen, soll zunächst keine andere Immuntherapie erfolgen. Im weiteren Verlauf sollen regelmäßig klinische und MRT-Kontrollen erfolgen.
- Die Therapiedauer bei Patienten ohne Krankheitsaktivität unter Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor-Modulatoren, Natalizumab oder CD20-Antikörpern sollte individuell entschieden werden, da hierzu bisher keine Studien vorliegen.
- Gegenwärtig kann keine allgemeine Empfehlung zur „Deeskalation“ der Therapie mit Natalizumab (bei fortgesetzt JCV-AK-negativen Patienten), S1P-Modulatoren oder CD20-Antikörpern gegeben werden, selbst wenn Patienten unter der Therapie über z. B. fünf Jahre keine Krankheitsaktivität zeigten.
- Der Patient sollte regelmäßig über Nutzen und Risiken einer Fortführung der bestehenden Therapie, der „Deeskalation“ auf eine Alternativsubstanz, oder eines Aussetzens der Therapie aufgeklärt werden. Die Aufklärung sollte bei jeder Form der Deeskalation der Therapie mit umfassen, dass die Rückkehr von Krankheitsaktivität in einzelnen Fällen auch über das Ausgangsniveau vor Therapiebeginn hinausgehen kann (sog. Rebound, insbesondere nach Absetzen von Siponimod) und zu bleibender, irreversibler neurologischer Behinderung führen kann.
- Entscheiden sich Patient und Arzt unter Abwägung aller Risiken für eine „Deeskalation“ bzw. eine Therapiepause, sollen sechs und zwölf Monate später und im weiteren Verlauf in zwölfmonatigen Abständen klinische und MRT-Verlaufskontrollen erfolgen. Bei Nachweis von Krankheitsaktivität sollte eine Wiederaufnahme bzw. Reeskalation der Immuntherapie erfolgen.
- Bei einem Off-Label-Use sind die haftungs- und sozialrechtlichen Konsequenzen zu beachten.

Literatur: 6;7

¹ Hinweis: Die zitierten Empfehlungen beziehen sich auf die S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und des Kompetenznetzes Multiple Sklerose (siehe Literaturzitat Nr. 6).

² Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30–50 %): Beta-Interferone einschließlich Peginterferon, Dimethylfumarat (kombinierte Analyse der Zulassungsstudien), Glatiramerole, Teriflunomid.

FRÜHE NUTZENBEWERTUNG VON SIPONIMOD NACH § 35A SGB V

➤ Der Nutzenbewertung lag die randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie EXPAND zugrunde, die auch Grundlage für die Zulassung war (siehe Tabelle in der Rubrik „Auf einen Blick“). In dieser wurde Siponimod + Best Supportive Care (BSC) gegenüber Placebo + BSC bei erwachsenen Patienten mit SPMS untersucht.

➤ Seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde das zu bewertende Anwendungsgebiet in zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, mit aufgesetzten Schüben.
- b) Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, ohne aufgesetzte Schübe.

➤ Zu Patientengruppe a):

- Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurden die Wirkstoffe Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Ocrelizumab vom G-BA bestimmt.
- Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Siponimod gegenüber der zVT abgeleitet werden können. Der Zusatznutzen ist somit für den G-BA nicht belegt.

➤ Zu Patientengruppe b):

- Als zVT wurde BSC vom G-BA bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pU die Studie EXPAND vor (siehe Tabelle in der Rubrik „Auf einen Blick“ und Kapitel „Wirksamkeit“). In die Studie wurden Patienten mit SPMS unabhängig davon eingeschlossen, ob sie eine Krankheitsaktivität oder aufgesetzte Schübe aufwiesen. In die Auswertung der Patientengruppe b) gingen somit nur 11,6 % der Patienten des Interventionsarms (128 Patienten) und 11,2 % der Patienten des Vergleichsarms ein (61 Patienten). Ca. 75 % der Patienten dieser Teilpopulation haben vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten.
- In der Endpunktkategorie Morbidität zeigten sich in den Endpunkten zur Behinderungsprogression sowie zur Schwere der Behinderung jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. In den Endpunkten kognitive Funktion, Sehvermögen, Gehfähigkeit, der physischen und psychischen Funktion sowie dem Gesundheitszustand zeigte Siponimod ebenfalls keinen relevanten Vorteil gegenüber der zVT.
- Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Siponimod zeigte sich im Endpunkt der bestätigten Krankheitschübe.
- Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.
- Es lagen keine verwertbaren Daten zum Nebenwirkungsprofil von Siponimod vor, da sie nicht den gesamten Erhebungszeitraum umfassten und damit inhaltlich unvollständig waren.

- Insgesamt konnte somit für das primäre Therapieziel der SPMS im Endpunkt der bestätigten Behinderungsprogression kein statistisch signifikanter Vorteil für Siponimod gezeigt werden. Der potenzielle Effekt von Siponimod auf die Reduktion der Schubrate kann aufgrund unzureichender Angaben hinsichtlich des Einflusses der vorangegangenen krankheitsmodifizierenden MS-Therapien auf die im Studienverlauf aufgetretenen Krankheitsschübe nicht abschließend bewertet werden.
- Insgesamt sah der G-BA einen Zusatznutzen von Siponimod als nicht belegt an.

Literatur: 8;9

WIRKUNGSWEISE

Siponimod ist ein 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 Rezyklulation von T-Zellen in das ZNS mit dem Ziel, die Entzündung im ZNS zu begrenzen. Siponimod wird hauptsächlich durch das Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) (79,3 %) und in einem geringeren Ausmaß durch das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) (18,5 %) metabolisiert. Siponimod wird hauptsächlich durch Metabolisierung und anschließende biliäre/fäkale Ausscheidung eliminiert. Im Urin wurde kein unverändertes Siponimod nachgewiesen.

Literatur: 5

WIRKSAMKEIT

Die Zulassung von Siponimod beruht auf einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen „Time-to-event“-Studie der Phase III (EXPAND) über 42 Monate, die sich in eine randomisierte Studienphase und in eine optionale Extensionsphase gliedert. Es wurde Siponimod + BSC (n = 1105) mit Placebo + BSC (n = 546) verglichen. Die Dosis von Siponimod betrug 2 mg/Tag. Bei Lymphozytenwerten $< 0,2 \times 10^9/l$ wurde die Dosis auf 1 mg/Tag reduziert. Das Patientenalter lag im Mittel bei etwa 48 Jahren, die Erkrankungsdauer seit Diagnose bei etwa 12 Jahren, die Zeit seit Auftreten der ersten Symptome bei 16,8 Jahren. Eine Konversion von einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (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 zwei Jahren vor dem Screening. Im Mittel waren 59 Monate (Median 39 Monate) seit Beginn des letzten Schubes vergangen. Die Behinderung, gemessen mit EDSS (Expanded Disability Scale), betrug im Mittel 5,4. Bei 21 % der Patienten war > 1 Gadolinium(Gd)-positive T1-Läsion nachweisbar.

Diese Parameter waren ausgeglichen zwischen den Gruppen. Primärer Endpunkt war die im Zeitraum von drei Monaten bestätigte Behinderungsprogression. Dies 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 (T25-FW) im Zeitraum von drei Monaten, bestätigte Behinderungsprogression im Zeitraum von sechs Monaten, Krankheitsschübe, Anzahl neuer oder vergrößerter T2-Läsionen, Anzahl der T1-Gd-verstärkten Läsionen, prozentuale Änderung des Hirnvolumens gegenüber dem Ausgangswert, Erfassung unerwünschter Ereignisse (UE)) sind validiert und entsprechen den Standards für Zulassungsstudien der Phase III (10). Im Verlauf von 21 Monaten (Median) erreichten 26,3 % (288/1096) der Teilnehmer unter Verum und 31,7 % (173/545) unter Placebo den primären Endpunkt (Hazard Ratio [HR] 0,79; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,65–0,95; $p = 0,013$) (Number needed to treat [NNT] = 19). Zudem reduzierte Siponimod die über sechs Monate anhaltende Behinderungsprogression (19,9 % vs. 25,5 %; HR 0,74; 95 % CI 0,60–0,92; $p = 0,0058$). Ein signifikanter Effekt auf die mit dem T25-FW erfasste Verschlechterung der Gehgeschwindigkeit wird nicht erreicht (HR 0,94; 95 % CI 0,80–1,10; $p = 0,44$). Krankheitsschübe treten bei 13 % der Patienten auf ($n = 215$). Die errechnete jährliche Schubrate sinkt unter Siponimod von 0,16 unter Placebo auf 0,07 (relatives Risiko (RR) 0,45; 95 % CI 0,34–0,59; $p < 0,01$). UE traten bei 975 (89 %) der 1099 Patienten, die Siponimod + BSC erhielten, auf im Vergleich zu 445 (82 %) der 546 Patienten, die Placebo + BSC erhielten. Schwerwiegende UE wurden bei 197 (18 %) der Patienten im Siponimod-Arm vs. 83 (15 %) der Patienten im Placebo-Arm berichtet. Lymphopenie, erhöhte Lebertransaminasen, Bradykardie und Bradyarrhythmie zu Beginn der Behandlung, Makulaödem, Bluthochdruck, Varizella-Zoster-Reaktivierung und Anfälle traten im Siponimod-Arm häufiger als im Placebo-Arm auf. Die Häufigkeit von Infektionen, malignen Erkrankungen und Todesfällen unterschieden sich zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht.

Die Untersucher hatten bei einem Teil der eingeschlossenen Patienten Zugang zu Daten der Titrationsphase (z. B. EKG und Auftreten von Bradykardie). Diese mögliche Entblindung kann zu einer Verzerrung z. B. der erhobenen EDSS-Daten führen. Drei Mitglieder des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) weisen in einem Statement im Europäischen Bewertungsbericht (EPAR) darauf hin, dass der primäre Endpunkt (bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) nach drei Monaten) keine statistische Signifikanz (HR 0,81; 95 % CI 0,59–1,10) erreicht, wenn man die Gesamtheit der Patienten mit aktiver SPMS, die potenziell unverblindet sein könnten, ausschließt (120 von 658). Nach sechs Monaten ist die bestätigte Behinderungsprogression zwar statistisch signifikant (HR 0,68; 95 % CI 0,48–0,96), es wurde aber nicht auf multiples Testen adjustiert.

Weitere Literatur: 2;3;11;12

NEBENWIRKUNGEN, RISIKEN, VORSICHTSMASSNAHMEN

KONTRAINDIKATIONEN

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnüsse, Soja oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels
- Immundefizienzsyndrom
- anamnestisch bekannte progressive multifokale Leukenzephalopathie oder Kryptokokkenmeningitis
- aktive maligne Erkrankungen
- schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C)
- Patienten, die in den letzten sechs Monaten einen Myokardinfarkt (MI), eine instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall/eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (die eine stationäre Behandlung erforderte) oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten
- Patienten mit einem anamnestisch bekannten AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II, einem AV-Block 3. Grades, einer sinusatrialen Blockierung oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen
- Patienten, die homozygot für das CYP2C9*3-Allel sind (CYP2C9*3*3-Genotyp; langsame Metabolisierer)
- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Ein negativer Schwangerschaftstest sollte vor Beginn der Behandlung vorgewiesen werden und eine Aufklärung über das Risiko für das ungeborene Kind erfolgen. Die Datenlage zur Schwangerschaft ist begrenzt, jedoch hat sich tierexperimentell gezeigt, dass eine Embryo- und Fetotoxizität sowie teratogene Wirkung durch Siponimod hervorgerufen werden kann.

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

Anwendung

- Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod muss bei den Patienten eine CYP2C9-Genotypisierung vorgenommen werden, um deren CYP2C9-Metabolisierungsstatus zu bestimmen.

Infektionsrisiko

- Siponimod kann dosisabhängig die periphere Lymphozytenzahl auf 20–30 % des Ausgangswertes reduzieren.
- Vor Therapiebeginn sollte ein aktuelles großes Blutbild vorliegen, das während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden sollte. Bei einer bestätigten Gesamtlymphozytenzahl von $< 0,2 \times 10^9/l$ sollte die Dosis auf 1 mg/Tag reduziert werden. Wird bei einem Patienten, der bereits Siponimod in einer Dosierung von 1 mg/Tag erhält, eine Gesamtlymphozytenzahl von $< 0,2 \times 10^9/l$ festgestellt, sollte die Behandlung mit Siponimod unterbrochen werden. Sobald die Gesamtlymphozytenzahl wieder einen Wert von $0,6 \times 10^9/l$ erreicht, kann ein erneuter Behandlungsbeginn mit Siponimod in Betracht gezogen werden.
- Bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen sollte der Behandlungsbeginn verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Da eine Senkung der Anzahl peripherer

Lymphozyten noch bis zu 3–4 Wochen nach Absetzen der Behandlung anhalten kann, sollte während dieses Zeitraums weiterhin auf Infektionen geachtet werden.

➤ Die Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt Symptome einer Infektion sofort zu melden. Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie sind entsprechende diagnostische und therapeutische Maßnahmen durchzuführen. Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende Infektion, ist die Behandlung mit Siponimod zu beenden.

➤ Unter der Behandlung mit Siponimod wurde ein Fall einer Kryptokokkenmeningitis (KM) berichtet. Über Fälle von KM wurde auch bei Therapie mit einem anderen S1P-Rezeptor-Modulator berichtet. Bei Symptomen und Anzeichen auf eine KM sollte eine entsprechende Diagnostik durchgeführt werden. Bis zum Ausschluss einer KM sollte die Behandlung mit Siponimod unterbrochen werden. Bei bestätigter KM sollte eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

➤ Im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Siponimod wurden keine Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) berichtet. Von diesen wurde jedoch in Zusammenhang mit einem anderen S1P-Rezeptor-Modulator berichtet. Ärzte sollten besonders auf klinische Symptome oder Befunde der MRT achten, die auf eine PML hindeuten könnten. Bei Verdacht auf PML sollte die Behandlung mit Siponimod unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen werden kann.

➤ Im Entwicklungsprogramm für Siponimod wurde über Fälle einer Herpes-Virusinfektion berichtet (einschließlich eines Falles einer Reaktivierung der Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus (VZV), die zu einer Varizella-Zoster-Meningitis führte). Patienten ohne eine ärztlich bestätigte anamnestische Windpockenerkrankung oder ohne Dokumentation einer vollständigen Impfung mit einem Varizellen-Impfstoff sollten vor dem Beginn einer Therapie mit Siponimod einen Antikörper-Test auf VZV durchführen lassen.

Impfungen

➤ Bei Patienten mit negativem Antikörper-Test auf VZV sollte vor Beginn einer Therapie mit Siponimod ein vollständiger Impfzyklus mit einem Varizellen-Impfstoff erfolgen. Der Behandlungsbeginn sollte danach um einen Monat aufgeschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann. Während und bis zu vier Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Siponimod sollte die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen vermieden werden.

Makulaödem

➤ Die Siponimod-Therapie sollte bei Patienten mit Makulaödem erst nach Abklingen begonnen werden. Aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos für ein Makulaödem sollte Siponimod bei Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder zugrunde liegender/gleichzeitig vorliegender Retinaerkrankung

mit Vorsicht angewendet werden. Zum Nachweis eines möglichen Makulaödems wird empfohlen, bei diesen Patienten vor Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Untersuchung durchzuführen und diese im Laufe der Siponimod-Therapie regelmäßig zu wiederholen. Die Weiterbehandlung mit Siponimod bei Patienten mit Makulaödem wurde nicht untersucht. Es wird empfohlen, Siponimod nach dem Auftreten eines Makulaödems abzusetzen.

Bradyarrhythmie

➤ Aufgrund des Risikos von schweren Herzrhythmusstörungen oder einer erheblichen Bradykardie sollte Siponimod bei Patienten mit folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden:

- anamnestisch bekannte symptomatische Bradykardie oder wiederkehrende Synkopen,
- unkontrollierte Hypertonie oder
- schwere, unbehandelte Schlafapnoe.

Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Siponimod nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt, und vor Behandlungsbeginn ein Kardiologe konsultiert wurde, um die am besten geeignete Überwachung festzulegen.

WECHSELWIRKUNGEN

➤ initial nicht zeitgleich behandeln mit Antiarrhythmika der Klassen IA und III, herzfrequenzsenkenden Wirkstoffen wie Digoxin oder Kalziumkanalblockern wie Diltiazem oder Verapamil

➤ Therapiebeginn bei gleichzeitiger Betablocker-Einnahme nur, wenn Ruhfrequenz > 50/min

➤ Komedikation mit mäßigen CYP2C9- und zugleich mäßig bis starken CYP3A4-Inhibitoren wie Fluconazol wegen erhöhter Siponimod-Serumspiegel nicht empfohlen

➤ bei zeitgleicher Anwendung starker CYP3A4- und zugleich mäßig starker CYP2C9-Induktoren wie Carbamazepin verminderte Siponimod-Spiegel möglich

➤ Vorsicht bei Kombination mit Immunsuppressiva: additive Effekte, daher Siponimod nach vorheriger Anwendung von Alemtuzumab nicht einsetzen

WEITERE EMPFEHLUNGEN

➤ Dem Patienten sollte ein Therapie-/Patientenpass ausgehändigt werden.

➤ Um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Siponimod zu erhöhen, steht dem Arzt zu dem jeweils verordneten Wirkstoff ein behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zur Verfügung (13).

NEBENWIRKUNGEN

sehr häufig ≥ 1/10	Kopfschmerzen, Hypertonie, erhöhte Werte bei Leberfunktionstests
häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Herpes Zoster, melanozytärer Nävus, Lymphopenie, Schwindel, Krampfanfälle, Tremor, Makulaödem, Bradykardie, atrioventrikulärer Block (1. und 2. Grades), Übelkeit, Diarrhö, Schmerzen in den Extremitäten, peripheres Ödem, Asthenie, verminderte Werte bei Lungenfunktionstests

HINWEISE ZU BESONDEREN PATIENTENGRUPPEN

Ältere Patienten	Mit Vorsicht anwenden, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C). Keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung erforderlich. Vorsicht bei Behandlungsbeginn.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Während der Schwangerschaft kontraindiziert. Siponimod sollte mindestens 10 Tage vor der Planung einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Siponimod abgesetzt werden. Es sollte eine medizinische Beratung über das Risiko von schädlichen Auswirkungen auf den Fötus als Folge der Behandlung stattfinden und es sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden. Keine Anwendung während der Stillzeit.

Weitere Literatur: 5

Hinweis: Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

KOSTEN

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ¹	Dosis ²	Kosten pro Jahr (Euro) ^{3,4,5}
Cladribin	Mavenclad® 10 mg Tabletten	0,34 mg ⁶	2 Behandlungswochen/Jahr: 70 mg / Woche ⁷	26.260,13
Interferon beta-1a	Avonex® 30 µg/0,5 ml Injektionslösung in Fertigpen	4,3 µg ⁸	30 µg (6 Mio I.E.) / Woche i.m.	15.502,59 ⁹
Interferon beta-1a	Rebif® 44 µg Injektionslösung in Fertigspritze	18,86 µg ¹⁰	44 µg (12 Mio I.E.) / 3 x pro Woche s.c.	20.745,95 ⁹
Interferon beta-1b	Betaferon® 250 µg/ml Extavia® 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	4 Mio E ¹¹	250 µg (8 Mio I.E.) / jeden 2. Tag s.c.	10.152,08 ⁹ 11.363,38 ⁹
Mitoxantron	Generikum 20 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	0,24 mg	12 mg/m ² KOF / 3 Monate i.v.	962,88 ^{12,13}
Ocrelizumab	Ocrevus® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,29 mg ¹¹	600 mg / 6 Monate i.v.	25.238,08 ¹³
Siponimod	Mayzent® 0,25 mg, 2 mg Filmtabletten	–	1 x 2 mg / Tag 4 x 0,25 mg / Tag ¹⁴	14.915,50 15.332,78 ⁹

Stand Lauertaxe: 15.07.2021

¹⁾ nach GKV-Arzneimittelindex (14); ²⁾ Dosierung gemäß Fachinformation (FI); Initialdosen/Titrationsdosierungen sind den FI zu entnehmen; ³⁾ Kostenberechnung bezogen auf die Dosis der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴⁾ Kosten für Erhaltungstherapie; ⁵⁾ Kosten für Begleittherapien wurden nicht berücksichtigt; ⁶⁾ oral; ⁷⁾ für eine 70 bis < 80 kg schwere Person; ⁸⁾ parenteral i.m.; ⁹⁾ preisgünstiger Import; ¹⁰⁾ parenteral s.c.; ¹¹⁾ parenteral; ¹²⁾ Kostenberechnung für eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,8 m²; ¹³⁾ Kosten für Spritzen und Infusionsbesteck sind nicht enthalten; ¹⁴⁾ Patienten mit CYP2C9*2*3- oder *1*3-Genotyp.

Hinweis: Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen noch weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sowie der jeweiligen zugelassenen Indikation sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

IMPRESSUM

Eine Information der KBV im Rahmen des § 73 (8) SGB V
in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Herausgeberin: Kassenärztliche Bundesvereinigung
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin
Telefon 030 4005-0, info@kbv.de, www.kbv.de

Druck: Kern GmbH

Stand: 03.06.2021

Fotos: © iStock: kate_sept2004

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde meist nur eine
Form der Personenbezeichnung gewählt. Hiermit sind
selbstverständlich auch alle anderen Formen gemeint.

ALLE AUSGABEN ONLINE
SOWIE INFORMATIONEN
ZUM FORTBILDUNGSPORTAL:
www.wirkstoff-aktuell.de

DAS LITERATURVERZEICHNIS
IST ONLINE VERFÜGBAR:
www.wirkstoff-aktuell.de

LITERATUR

1. Novartis Pharma GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Siponimod (Mayzent®), Modul 4 A, Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3523/2020-02-04_Modul4A_Siponimod.pdf (letzter Zugriff: 26. Juli 2021). Stand: 4. Februar 2020.
2. 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.
3. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): Siponimod (Multiple Sklerose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: <https://www.iqwig.de/projekte/a20-10.html> (letzter Zugriff: 26. Juli 2021). Köln, Auftrag: A20-10, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 915, Stand: 13. Mai 2020.
4. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): Siponimod (Multiple Sklerose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: <https://www.iqwig.de/projekte/a20-51.html> (letzter Zugriff: 26. Juli 2021). Köln, Addendum zum Auftrag A20-51, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 948, Stand: 16. Juli 2020.
5. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Mayzent® 0,25 mg/2 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2021.
6. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): S2k-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/11/030-050LG.html> (letzter Zugriff: 26. Juli 2021). AWMF-Regis-ter-Nr. 030-050, Stand: 17. Februar 2021 (in Überarbeitung), gültig bis 17. Februar 2022.
7. Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.:ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 96-120.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siponimod (Sekundär progrediente Multiple Sklerose): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6788/2020-08-20_AM-RL-XII_Siponimod_D-513_TrG.pdf (letzter Zugriff: 26. Juli 2021). Berlin, 20. August 2020.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siponimod (Sekundär progrediente Multiple Sklerose): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4420/2020-08-20_AM-RL-XII_Siponimod_D-513.pdf (letzter Zugriff 26. Juli 2021). 20. August 2020.
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. Juli 2021). EMA/CHMP/771815/2011, Rev 2. London, 26. März 2015.
11. 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. Juli 2021). Amsterdam, 14. November 2019.
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Siponimod, Nr. 915, A20-10, Version 1.0: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Siponimod/Siponimod-EB.pdf> (letzter Zugriff: 26. Juli 2021). Berlin, 5. Juni 2020.
13. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Schulungsmaterial: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/_functions/Schulungsmaterial_Formular.html?nn=926366; Schulungsmaterial - Siponimod: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/_functions/Schulungsmaterial_Formular.html?sessionId=084A7D8A61E953EC2D3FFA4AC9696DEA.intranet251. Letzter Zugriff: 16. August 2021.
14. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDo): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020. Berlin: DIMDI, 2020.