

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Siponimod (Mayzent[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 04.02.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT (Subpopulation B)	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	13
Tabelle 1-9: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Subpopulation B)	14
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es wurden keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test-Revised
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EQ-5D	EuroQoL – 5 Dimensionen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferon
KI	Konfidenzintervall
LCVA	Low Contrast Visual Acuity
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSIS	Multiple Sclerosis Impact Scale
MSWS	Multiple Sclerosis Walking Scale
MW	Mittelwert
n.s.	nicht signifikant
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
RCT	Randomized Controlled Trial [<i>Randomisierte, kontrollierte Studie</i>]
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis [<i>Schubförmig remittierende Multiple Sklerose</i>]
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
s.c.	Subkutan
SDMT	Symbol Digital Modalities Test
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Siponimod
Handelsname:	Mayzent®
ATC-Code:	L04AA42

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Siponimod ist ein neuartiger Sphingosin-1-Phosphat-(S1P)-Rezeptor-Modulator, der selektiv an S1P₁- und S1P₅-Rezeptoren bindet und eine relativ kurze Halbwertszeit von 22 bis 50 Stunden aufweist.

Die peripheren anti-inflammatorischen Effekte sind insbesondere auf die Bindung an S1P₁-Rezeptoren der Lymphozyten zurückzuführen, die durch anschließende Internalisierung und Abbau der Rezeptoren zu einer Retention der Lymphozyten in den Lymphknoten führt. Dadurch wird die Anzahl der im Blut zirkulierenden, potenziell autoaggressiven Lymphozyten reduziert und deren Migration ins ZNS verhindert. Die Wirkung ist reversibel und betrifft nicht die für die Infektabwehr nötigen Gedächtniszellen.

Siponimod ist ZNS-gängig und kann dort direkt an S1P₁ und S1P₅-Rezeptoren z. B. auf Neuronen, Mikroglia, Oligodendrozyten und Astrozyten binden. Dadurch können Prozesse der ZNS-intrinsischen Inflammation adressiert werden. So verringert die Herunterregulierung der S1P₁-Rezeptoren auf Astrozyten das Ausmaß der Astroglie, also das verstärkte Wachstum bzw. die Vergrößerung der Astrozyten, ein Marker für entzündliche Aktivität im ZNS. Die Regulierung von S1P₅-Rezeptoren auf Oligodendrozyten kann Reparaturmechanismen im ZNS fördern, unter anderem die Remyelinisierung geschädigter Neuronen. Siponimod konnte außerdem im Mausmodell direkte neuroprotektive Effekte zeigen. Siponimod reduziert also sowohl die peripher als auch die ZNS-intrinsisch getriebene Entzündung und unterstützt die Remyelinisierung.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Siponimod wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildung der entzündlichen Aktivität.	13.01.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben (Subpopulation A)	IFN-beta 1a oder 1b oder Ocrelizumab
A	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe (Subpopulation B)	Best Supportive Care (BSC)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zum relevanten Anwendungsgebiet fanden drei Beratungsgespräche mit dem G-BA statt:

- 13. Juli 2015 (2015-B-050).
- 8. März 2018 (2017-B-205).
- 9. Mai 2019 (2019-B-049); mit Ergänzung vom 11. Dezember 2019.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Beratungsgespräche aus den Jahren 2015 und 2018 bezogen sich auf ein breiteres Anwendungsgebiet mit folgendem Wortlaut: Siponimod wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit SPMS. Der G-BA unterschied 2015 hier zwischen Patienten mit bzw. ohne aufgesetzte Schübe. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für SPMS-Patienten mit aufgesetzten Schüben wurde IFN-beta 1a oder 1b bestimmt. Für SPMS-Patienten ohne aufgesetzte Schübe wurde Best Supportive Care oder, soweit geeignet, Mitoxantron bestimmt. In der Beratung im Jahr 2018 wurde diese Definition bestätigt.

Gegenstand des Beratungsgesprächs vom 9. Mai 2019 war das auf Patienten mit aktiver Erkrankung eingeschränkte Anwendungsgebiet. Es erfolgte auch hier eine Unterteilung in Patienten mit bzw. ohne aufgesetzte Schübe. Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit aufgesetzten Schüben wurde um Ocrelizumab ergänzt. Bei Patienten ohne aufgesetzte Schübe entfiel Mitoxantron wegen geänderter Zulassung. Die Benennung der Subpopulationen wurde durch den G-BA nach Rückfrage durch die Novartis Pharma GmbH am 11. Dezember 2019 nach der Positive Opinion ergänzt um die Definition einer aktiven Erkrankung: „definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung“. Der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für die Subpopulation A liegen keine bewertungsrelevanten Daten vor. Der Nachweis des Zusatznutzens für die Subpopulation B beruht auf der EXPAND-Studie (Auswertungen zu Monat 12). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Siponimod und BSC zeigten sich in folgenden Endpunkten:

- **Bestätigte Krankheitsschübe:**
Unter Siponimod traten weniger bestätigte Krankheitsschübe pro Jahr auf und das Schubrisiko unter Siponimod um 62 % reduziert.
- **Schweregrad der kognitiven Dysfunktion (SDMT):**
In der Veränderung des SDMT zeigte sich ein Vorteil von Siponimod. Während sich der SDMT unter BSC im Mittel verschlechterte, blieb er unter Siponimod hingegen stabil.
- **Unerwünschte Ereignisse (UE):**
UE waren insgesamt unter Siponimod häufiger, wobei die meisten UE von milder bis moderater Ausprägung waren. Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei weniger als 10 % der Patienten in der Siponimod-Gruppe auf und der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant. Auch SUE und Behandlungsabbrüche aufgrund von UE waren unter Siponimod nicht statistisch signifikant häufiger als unter BSC. Unter den UE von besonderem Interesse waren Leberwerterhöhungen (CTCAE-Grad < 3) unter Siponimod häufiger. Hierbei handelt es sich um Laborparameter, die in der Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft werden.
- **Läsionslast:**
Unter Siponimod stabilisierte sich das T2-Läsionsvolumen und es bildeten sich weniger neue bzw. sich vergrößernde T2-Läsionen und Gd-anreichernde Läsionen.
- **Hirnvolumen:**
Die prozentuale Veränderung des Hirnvolumens zeigte einen Vorteil von Siponimod.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung (Subpopulation B)

	Siponimod vs. BSC	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Mortalität		n.s. ^a
Morbidität		
Bestätigte Krankheitsschübe		
• Jährliche Rate	Rate Ratio = 0,41 [0,18; 0,92]	0,031
• Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	HR = 0,38 [0,16; 0,89]	0,026
Behinderungsprogression (EDSS, MSFC)		n.s.
Schweregrad der kognitiven Dysfunktion (SDMT)		
• Veränderung im SDMT	MW-Diff. = 2,89 [0,33; 5,44]	0,027
Schweregrad der kognitiven Dysfunktion (BVMT-R)		n.s.
Schweregrad der Einschränkung des Sehvermögens (LCVA)		n.s.
Schweregrad der Einschränkung der Gehfähigkeit (MSWS-12)		n.s.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSIS-29, EQ-5D		n.s.
Sicherheit^b		
• UE	RR 1,17 [1,00; 1,35]	0,045
• UE von besonderem Interesse: Leberwerterhöhungen (CTCAE-Grad < 3)	RR 4,32 [1,04; 18,04]	0,045
Ergänzend		
Läsionslast		
• Veränderung im T2-Läsionsvolumen	MW-Diff. = -977,83 [-1604,94; -350,73]	0,002
• Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen	Rate Ratio = 0,35 [0,20; 0,60]	< 0,001
• Anzahl Gd-anreichernder T1-Läsionen	Rate Ratio = 0,15 [0,06; 0,38]	< 0,001
Hirnvolumen		
• Veränderung des prozentualen Hirnvolumens	MW-Diff. = 0,27 [0,07; 0,47]	0,009
a: Ein Todesfall je Gruppe.		
b: Nur statistisch signifikante Ergebnisse im RR.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Subgruppenanalysen ergaben keine systematischen und in allen Endpunkten konsistente Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben (Subpopulation A)	Nein
A	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe (Subpopulation B)	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für Siponimod ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Subpopulation B (Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Subpopulation B)

Endpunkt	Zusatznutzen Siponimod vs. BSC
Subpopulation B	
Mortalität	
• Todesfälle gesamt	=
Morbidität	
• Bestätigte Krankheitsschübe	+
• Behinderungsprogression (EDSS)	=
• Behinderungsprogression (MSFC)	=
• Schweregrad der kognitiven Dysfunktion (SDMT)	+
• Schweregrad der kognitiven Dysfunktion (BVMT-R)	=
• Schweregrad der Beeinträchtigung des Sehvermögens (LCVA)	=
• Schweregrad der Beeinträchtigung der Gehfähigkeit (MSWS-12)	=
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• MSIS-29	=
• EQ-5D	=
Sicherheit und Verträglichkeit	
• Unerwünschte Ereignisse (UE / SUE / Abbrüche)	- / = / =
• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	=
• Suizidalität	=
<i>Ergänzend dargestellt:</i>	
Bildgebung	
• Läsionslast	+
• Hirnvolumen	+
+ Vorteil von Siponimod.	
= kein Unterschied zwischen Siponimod und BSC.	
- Nachteil von Siponimod.	

Hinsichtlich der Mortalität war kein Unterschied zwischen Siponimod und BSC zu beobachten.

Siponimod zeigte in der Subpopulation B eine statistisch signifikante Reduktion der Jährlichen Rate *bestätigter Krankheitsschübe* und eine statistisch signifikante Reduktion des Schubrisikos im Vergleich zu einer Behandlung mit BSC.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Endpunkt *Behinderungsprogression (EDSS)* zeigte sich in der Subpopulation B kein statistisch signifikanter Unterschied in der Inzidenz einer Behinderungsprogression sowie im Risiko für das Auftreten einer Behinderungsprogression.

Es konnte in der Subpopulation B jedoch eine statistisch signifikante Reduktion *kognitiver Beeinträchtigungen* (gemessen anhand des SDMT) unter Siponimod beobachtet werden.

Bei den sicherheitsrelevanten Endpunkten (*Unerwünschte Ereignisse*) zeigte sich in der Subpopulation B eine statistisch signifikant höhere Inzidenz unter Siponimod, die aber vor allem auf leichte oder moderate Ereignisse zurückzuführen ist. Schwere UE waren nicht statistisch signifikant häufiger. SUE, Behandlungsabbrüche aufgrund von UE und patientenrelevante UE von besonderem Interesse traten unter einer Therapie mit Siponimod ebenfalls nicht statistisch signifikant häufiger auf als unter BSC.

In der *Gesundheitsbezogenen Lebensqualität* zeigte sich in der Subpopulation B kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zudem konnte Siponimod auch die *Läsionslast* (T2- sowie Gd-anreichernde T1-Läsionen) und die Hirnatrophie (*Verringerung des Hirnvolumens*) statistisch signifikant reduzieren. Beide sind wichtige Parameter in der Überwachung des Therapieerfolgs in der klinischen Praxis und werden daher ergänzend dargestellt.

Die Aussagekraft der randomisierten, kontrollierten Studie, die der Bewertung zugrunde liegt, ist sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Ebenso lassen sich die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Subgruppenanalysen ergaben keinen eindeutigen Beleg für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht, DMT-Vorbehandlung, IFN-beta-1b-Vorbehandlung, eine unterschiedlich schnell fortschreitende Erkrankung, die Schwere des Erkrankungsverlaufs oder die Region.

Ein geringer Zusatznutzen liegt gemäß Verfahrensordnung vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung. Auf Basis der beobachteten Reduktion von Krankheitsschüben und einer Reduktion kognitiver Beeinträchtigungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich daher ein **Hinweis auf einen geringen patientenrelevanten Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Subpopulation B (Patienten mit aktiver SPMS, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe). Der Zusatznutzen in der Subpopulation B ist aufgrund der Studie der Evidenzstufe Ib, die der Bewertung zugrunde liegt, als gesichert anzusehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Subpopulation A (Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund, mit aufgesetzten Schüben) liegen keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist für die Subpopulation A daher nicht belegt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Multiple Sklerose (MS) ist als Krankheitskontinuum zu verstehen, bei dem sich aus einer schubförmig-remittierenden MS (RRMS) eine SPMS entwickelt. Diese ist definiert durch eine Zunahme neurologischer Beeinträchtigungen über mindestens sechs Monate ohne Schübe oder unabhängig von noch vorhandenen Schüben. Anfangs treten Schübe noch häufiger auf, werden aber mit der Zeit zumeist seltener. Sie haben jedoch im Vergleich zur RRMS eine geringere Rückbildungstendenz.

Siponimod ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität zugelassen. Von einer aktiven Erkrankung wird laut Anwendungsgebiet gesprochen, wenn klinische Schübe vorliegen oder eine entzündliche Aktivität in der Bildgebung nachgewiesen werden kann. In diesem Sinne wird eine aktive Erkrankung beispielsweise auch im Anwendungsgebiet von Ocrelizumab konkretisiert. Auch Lublin et al. definieren in der 2014 veröffentlichten Kategorisierung der MS eine aktive Erkrankung durch das Vorhandensein klinischer Schübe oder MRT-Aktivität.

Die Zielpopulation umfasst daher ausschließlich Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, charakterisiert durch klinische Schübe und/oder Aktivität in der Bildgebung. Unterschieden wird dabei in:

- Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben (Subpopulation A);
- Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe (Subpopulation B).

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bei der SPMS stehen vermehrt zentrale entzündliche und neurodegenerative Prozesse im Vordergrund, die hinter einer geschlossenen Blut-Hirn-Schranke und unabhängig von der peripher getriebenen Entzündung ablaufen. Überwiegend peripher anti-inflammatorische Therapien sind nicht ausreichend wirksam.

IFN-beta, Ocrelizumab und Cladribin sind nur bei SPMS mit aufgesetzten Schüben zugelassen. Außerdem adressiert IFN-beta vor allem die peripher induzierte Entzündung und auch für Ocrelizumab und Cladribin sind keine relevanten Zielstrukturen im ZNS bekannt. Mitoxantron ist auf die Behandlung bei hochaktiver RMS mit sich rasch entwickelnder Behinderung ohne alternative Therapieoptionen beschränkt. Cyclophosphamid steht ebenfalls nur für fulminante Fälle zur Verfügung. Für SPMS ohne aufgesetzte Schübe (Subpopulation B) ist Siponimod die erste zugelassene Therapieoption.

Es besteht Bedarf an Therapien, die eine sehr gute Schubprophylaxe bieten, die Behinderungsprogression reduzieren und neben der peripher anti-inflammatorischen Wirkung auch direkte ZNS-Effekte aufweisen. Außerdem sollten sie die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessern und über eine gute Verträglichkeit und Sicherheit verfügen.

Siponimod wirkt sowohl auf die peripher getriebenen Entzündungsprozesse als auch auf die ZNS-intrinsisch induzierte Entzündung. Außerdem zeigt es eine potenziell regenerative Wirkung durch Stimulation der Remyelinsierung. Neuronalen Schäden und Funktionsverlusten kann so entgegengewirkt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben (Subpopulation A)	12.593 [Min: 7.909; Max: 17.276]
A	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe (Subpopulation B)	8.465 [Min: 5.316; Max: 11.614]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben (Subpopulation A)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben (Subpopulation A)	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.	12.593 [Min: 7.909; Max: 17.276]
A	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe (Subpopulation B)	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe (Subpopulation B)	Gering	8.465 [Min: 5.316; Max: 11.614]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben (Subpopulation A)	28.923,75
A	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe (Subpopulation B)	28.923,75

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben (Subpopulation A)	IFN-beta 1a oder 1b oder Ocrelizumab	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben (Subpopulation A)	22.233,51 (IFN-beta 1a s.c.) 16.069,11 (IFN-beta 1b s.c.) 25.753,66 (Ocrelizumab)
A	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe (Subpopulation B)	BSC	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe (Subpopulation B)	Patientenindividuell unterschiedlich

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

- Vor Beginn und regelmäßig während der Behandlung sollte ein großes Blutbild angefertigt werden. Bei einer Gesamtlymphozytenzahl von $<0,2 \times 10^9/l$ sollte die Dosis auf 1 mg reduziert werden.
- Siponimod kann das Infektionsrisiko erhöhen. Bei Verdacht auf PML sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei Patienten ohne anamnestische Windpockenerkrankung oder entsprechende Impfung sollte bei negativem Antikörper-Test ein vollständiger Impfdurchlauf erfolgen.
- Die gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunmodulatorischer oder immunsuppressiver Therapien (einschließlich Kortikosteroide) sollte mit Vorsicht erfolgen.
- Aufgrund des Risikos für das Auftreten eines Makulaödems wird drei bis vier Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung empfohlen.
- Aufgrund der vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz bei Therapiebeginn wird ein Titrationsschema angewendet.
- Bei Therapiebeginn beobachtete vorübergehende Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung erforderten kein Absetzen der Therapie.
- Patienten mit Sinus-Bradykardie (Herzfrequenz <55 bpm), AV-Block ersten oder zweiten Grades (Typ Mobitz I), Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz (Patienten mit NYHA Klasse I und II) sollten für sechs Stunden nach der ersten Dosis auf Anzeichen einer Bradykardie überwacht werden.
- Vor Beginn der Behandlung sollten Transaminasen- und Bilirubin-Werte aus den letzten sechs Monaten verfügbar sein. Siponimod sollte abgesetzt werden, wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Aufgrund des Risikos für kutane Neoplasien ist vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenstrahlung zu warnen. Es sollte keine gleichzeitige Phototherapie mit UVB-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erfolgen.
- Bei einem anderen S1P-Rezeptormodulator wurde über seltene Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) berichtet. Bei unerwarteten neurologischen oder psychiatrischen Symptomen/Anzeichen ist umgehend eine vollständige Untersuchung anzusetzen.
- Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie müssen deren Halbwertszeit und Wirkmechanismus berücksichtigt werden.
- Siponimod ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden. Während der Behandlung sollte der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden.
- Vor Beginn der Behandlung müssen die Patienten für das CYP2C9-Gen genotypisiert werden, um die Genotyp-abhängige Dosierung zu bestimmen.
- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne wirksame Verhütungsmethode ist Siponimod kontraindiziert. Vor Beginn der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen.
- Die Möglichkeit einer schweren Verschlimmerung der Erkrankung nach Beendigung der Behandlung sollte berücksichtigt werden.
- Da Siponimod die Lymphozytenzahl im Blut reduziert, erfordern Laboruntersuchungen der zirkulierenden mononukleären Zellen größere Blutmengen.