

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Siponimod (Mayzent[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 04.02.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Zielrezeptoren von Siponimod im ZNS und deren Funktionen (modifiziert nach Groves et al., J Neurol Sci. 2013 (10); Behrangi, Fischbach and Kipp, Cells, 2019 (11)).....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAF312	Siponimod
BIOSIS	Biosciences Information Service
CCR7	C-C-Chemokinrezeptor Typ 7
CYP2C9	Cytochrome P450 2C9
EMBASE	Excerpta Medica Database
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MS	Multiple Sklerose
PZN	Pharmazentralnummer
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15227459 ^a	EU/1/19/1414/001	0,25 mg	12 Stück
Nicht zutreffend ^b	EU/1/19/1414/002	0,25 mg	120 Stück
16060085	EU/1/19/1414/004	0,25 mg	84 Stück
15227471	EU/1/19/1414/003	2 mg	28 Stück
a: Handelspackung und Muster. b: Keine Markteinführung in Deutschland. c: Keine Handelspackung; nur Muster.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Mayzent[®] (Wirkstoff: Siponimod; BAF312) ist ein orales Medikament zur krankheitsmodifizierenden Therapie einer aktiven sekundär progredienten Multiplen Sklerose (SPMS) (1). Nach einer Aufdosierungsphase über fünf Tage wird es in einer Erhaltungsdosis von 2 mg einmal täglich eingenommen. Bei Patienten mit bestimmten Polymorphismen des CYP2C9-Gens liegt die Erhaltungsdosis bei 1 mg pro Tag, um eine Überexposition zu vermeiden.

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 (2, 3).

Physiologische Modulation des Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptors

Sphingosin ist ein physiologisch vorkommendes bioaktives Phospholipid. Es ist beteiligt an der Rezirkulation von Leukozyten, an Nervenzell- und Endothelzellfunktionen, der Gefäßregulation sowie der kardiovaskulären Entwicklung samt Angiogenese und Vaskulogenese (4-6). S1P-Rezeptoren gehören zu einer Familie von G-Protein-gekoppelten transmembranen Oberflächenrezeptoren, durch deren Bindung unter anderem immunmodulatorische Prozesse reguliert werden. Solche S1P-Rezeptoren werden vor allem auf Lymphozyten und Zellen des ZNS exprimiert (4, 6).

Lymphozyten (insbesondere T-Zellen) zirkulieren kontinuierlich zwischen Blut, Körpergewebe, Lymphbahnen und Lymphknoten. Dieser Prozess wird unter anderem über S1P₁-Rezeptoren auf Lymphozyten reguliert. Die normale Auswanderung von Lymphozyten aus den Lymphknoten in die Lymphbahnen wird dabei über den S1P-Gradienten kontrolliert. Die Aktivierung von T-Zellen durch Kontakt mit Antigen-präsentierenden Zellen führt während einer protektiven Immunantwort zu einer Herunterregulierung der S1P₁-Rezeptoren.

Die Rezeptoren werden internalisiert und stehen an der Zelloberfläche der Lymphozyten nicht mehr zur Verfügung. Die T-Zellen reagieren daher nicht mehr auf das Auswanderungssignal von S1P. Sie verbleiben in den Lymphknoten und haben länger Kontakt mit den Antigen-präsentierenden Zellen. Dadurch können sie optimal ausreifen (ausdifferenzieren). Am Ende dieses Differenzierungsprozesses bewirken die T-Zellen eine Hochregulierung ihrer S1P₁-Rezeptoren. Sie reagieren wieder auf das Auswanderungssignal von S1P und gelangen somit wieder über die Lymphe in die Blutbahn, um in die Peripherie rezirkulieren zu können (7, 8).

Modulation des Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptors durch Siponimod

Bei der Multiplen Sklerose (MS) ist die Zirkulation potenziell autoaggressiver Lymphozyten von besonderer Bedeutung für die beteiligten inflammatorischen Prozesse. Die peripheren anti-inflammatorischen Effekte von Siponimod sind daher insbesondere auf die Bindung an S1P₁-Rezeptoren der Lymphozyten zurückzuführen. Die Bindung induziert wie im physiologischen Fall eine Internalisierung der Rezeptoren, jedoch werden die Rezeptoren anschließend abgebaut. Da der Rezeptor nicht mehr an der Oberfläche zur Verfügung steht, werden die T-Zellen gegenüber der S1P-Signalübertragung desensibilisiert. Sie verbleiben daher in den Lymphknoten. Siponimod bewirkt also eine Absenkung der Zahl der im Blut zirkulierenden Lymphozyten. Dadurch wird auch die Anzahl der potenziell autoaggressiven Lymphozyten reduziert und deren Migration ins ZNS sowie die damit verbundenen peripher induzierten inflammatorischen Prozesse verhindert (9).

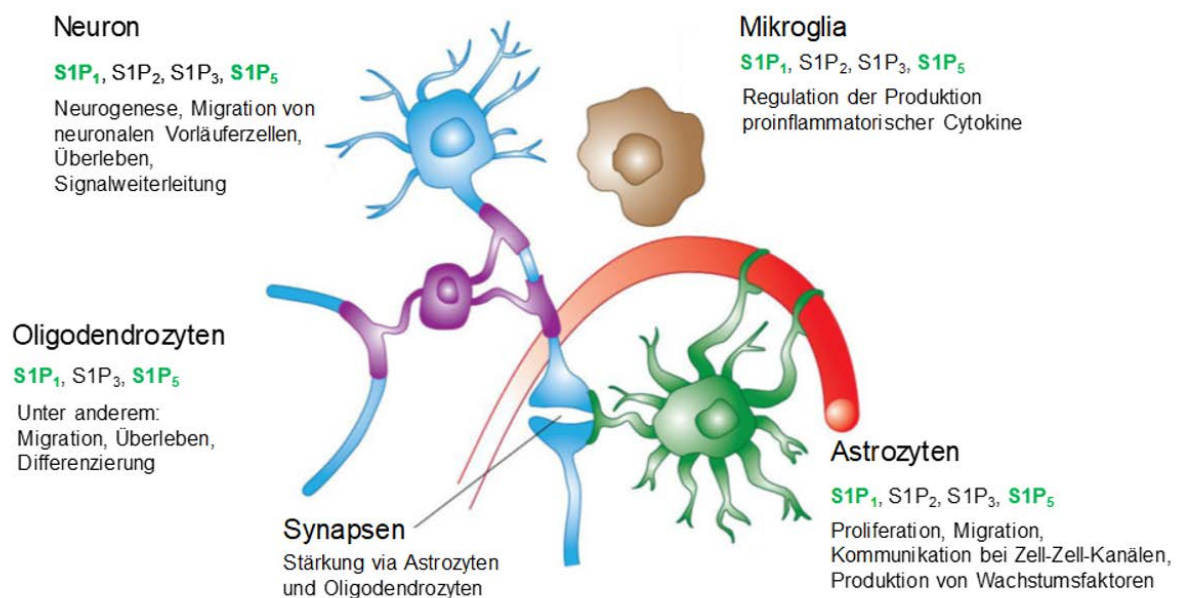


Abbildung 1: Zielrezeptoren von Siponimod im ZNS und deren Funktionen (modifiziert nach Groves et al., J Neurol Sci. 2013 (10); Behrangi, Fischbach and Kipp, Cells, 2019 (11))

Im Gegensatz zur Verringerung der Lymphozytenzahl nach Gabe zytotoxischer Substanzen ist die mit Siponimod verbundene Verminderung der Lymphozyten im peripheren Blut reversibel. Die Lymphozyten werden durch die Behandlung nicht depletiert, es erfolgt lediglich die Retention in funktioneller Form in den Lymphknoten. Nach Beendigung einer Behandlung beginnt die Lymphozytenzahl im Blut zu steigen und kehrt im Schnitt innerhalb von einem Tag bis zehn Tagen wieder in den unteren Normalbereich zurück (9, 12).

Selektive Lymphozytenretention

Die durch Siponimod induzierte Herunterregulation von S1P₁-Rezeptoren auf Lymphozyten führt lediglich zur Retention von jenen Lymphozyten, die regulär durch die Lymphknoten wandern, wie z. B. naive T-Zellen, zentrale Gedächtnis-T-Zellen (einschließlich proinflammatorische Th17-Zellen und B-Zellen), die den Homing-Rezeptor CCR7 exprimieren. Die gewebsständigen T-Lymphozyten vom Effektor-Gedächtnis-Phänotyp exprimieren den CCR7-Rezeptor nicht und werden durch Siponimod nicht beeinflusst (9, 12).

Potenzielle Wirkung auf Zellen im ZNS

Siponimod überwindet leicht die Blut-Hirn-Schranke und kann im Gehirn an S1P-Rezeptoren z. B. auf Mikroglia, Oligodendrozyten und Astrozyten binden. Durch diese im Modell gezeigte direkte Wirkung auf Zellen im ZNS werden Prozesse der ZNS-intrinsischen Inflammation adressiert und dadurch potenziell neuronale Schädigungen verringert. Der Verlust neurologischer Funktionen und die schleichende Krankheitsprogression kann dadurch eingedämmt werden (13-15). Die Herunterregulierung der auf den Astrozyten exprimierten S1P₁-Rezeptoren verringert beispielsweise das Ausmaß der Astroglie. Darunter versteht man ein verstärktes Wachstum bzw. eine Vergrößerung der Astrozyten. Dies ist häufig die Folge einer Schädigung von Neuronen und ein Marker für entzündliche Aktivität im ZNS (16, 17). Die Regulierung von S1P₅-Rezeptoren auf Oligodendrozyten kann Reparaturmechanismen im ZNS fördern, unter anderem die Remyelinisierung geschädigter Neuronen (18-20). Siponimod konnte im Mausmodell neuroprotektive Effekte zeigen, und zwar unabhängig von seinen Effekten auf das periphere Immunsystem. Dies lässt darauf schließen, dass Siponimod effektiv pathologische neurodegenerative Prozesse während einer SPMS eindämmen kann (21).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Mayzent[®] entnommen (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus in Abschnitt 2.1 wurde auf die Ergebnisse einer unsystematischen Literaturrecherche zurückgegriffen. Die Suche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und BIOSIS vorgenommen und auf Übersichtsarbeiten beschränkt. Es wurde darüber hinaus auf Primärliteratur zurückgegriffen, die in Übersichtsarbeiten identifiziert wurde, sowie auf Kongressbeiträge, die aus den relevanten Publikationen (Übersichten und Primärliteratur) identifiziert wurden.

Für Abschnitt 2.2 dieses Moduls wurde die aktuelle Fachinformation von Mayzent® herangezogen (1).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis. Fachinformation Mayzent (Stand: 02/2020). 2020.
2. Gajofatto A. Spotlight on siponimod and its potential in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:3153-7.
3. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, Heining P, Schmouder R, Francis G, Aradhye S, Burtin P. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(11):883-97.
4. Goetzl EJ, Liao JJ, Huang MC. Regulation of the roles of sphingosine 1-phosphate and its type 1 G protein-coupled receptor in T cell immunity and autoimmunity. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1781(9):503-7. doi: 10.1016/j.bbaliip.2008.03.001. Epub Mar 12.
5. Argraves KM, Wilkerson BA, Argraves WS. Sphingosine-1-phosphate signaling in vasculogenesis and angiogenesis. *World J Biol Chem.* 2010;1(10):291-7. doi: 10.4331/wjbc.v1.i10.291.
6. Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):859-73.
7. Chiba K, Matsuyuki H, Maeda Y, Sugahara K. Role of sphingosine 1-phosphate receptor type 1 in lymphocyte egress from secondary lymphoid tissues and thymus. *Cell Mol Immunol.* 2006;3(1):11-9.
8. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, Lesneski MJ, Xu Y, Brinkmann V, Allende ML, Proia RL, Cyster JG. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature.* 2004;427(6972):355-60.
9. Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, Brinkmann V, Traebert M, Bruns C, Pan S, Gray NS, Hinterding K, Cooke NG, Groenewegen A, Vitaliti A, Sing T, Luttringer O, Yang J, Gardin A, Wang N, Crumb WJ, Jr., Saltzman M, Rosenberg M, Wallstrom E. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte

distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol.* 2012;167(5):1035-47.

10. Groves A, Kihara Y, Chun J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *J Neurol Sci.* 2013;328(1-2):9-18.

11. Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells.* 2019;8(1).

12. Dumitrescu L, Constantinescu CS, Tanasescu R. Siponimod for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(2):143-50.

13. Brana C, Frossard MJ, Pescini Gobert R, Martinier N, Boschert U, Seabrook TJ. Immunohistochemical detection of sphingosine-1-phosphate receptor 1 and 5 in human multiple sclerosis lesions. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014;40(5):564-78.

14. Tavares A, Barret O, Alagille D, Morley T, Papin C, Maguire R, Briard E, Auberson Y, Tamagnan G. Brain distribution of MS565, an imaging analogue of siponimod (BAF312), in non-human primates. *Neurology.* 2014;82(10): suppl. P1.168.

15. Aslanis V, Faller T, Van de Kerkhof E, Schubart A, Wallström E, Beyerbach A. Siponimod (BAF312) (and/or its metabolites) penetrates into the CNS and distributes to white matter areas. *Mult Scler J* 2012;18(0): suppl. P792.

16. Van Doorn R, Van Horsen J, Verzijl D, Witte M, Ronken E, Van Het Hof B, Lakeman K, Dijkstra CD, Van Der Valk P, Reijerkerk A, Alewijnse AE, Peters SL, De Vries HE. Sphingosine 1-phosphate receptor 1 and 3 are upregulated in multiple sclerosis lesions. *Glia.* 2010;58(12):1465-76.

17. O'Sullivan C, Schubart A, Mir AK, Dev KK. The dual S1PR1/S1PR5 drug BAF312 (Siponimod) attenuates demyelination in organotypic slice cultures. *J Neuroinflammation.* 2016;13:31.

18. Mannioui A, Vauzanges Q, Fini JB, Henriët E, Sekizar S, Azoyan L, Thomas JL, Pasquier DD, Giovannangeli C, Demeneix B, Lubetzki C, Zalc B. The *Xenopus* tadpole: An in vivo model to screen drugs favoring remyelination. *Mult Scler.* 2018;24(11):1421-32.

19. Jaillard C, Harrison S, Stankoff B, Aigrot MS, Calver AR, Duddy G, Walsh FS, Pangalos MN, Arimura N, Kaibuchi K, Zalc B, Lubetzki C. Edg8/S1P5: an oligodendroglial receptor with dual function on process retraction and cell survival. *J Neurosci.* 2005;25(6):1459-69.

20. Miron VE, Ludwin SK, Darlington PJ, Jarjour AA, Soliven B, Kennedy TE, Antel JP. Fingolimod (FTY720) enhances remyelination following demyelination of organotypic cerebellar slices. *Am J Pathol.* 2010;176(6):2682-94.

21. Gentile A, Musella A, Bullitta S, Fresegna D, De Vito F, Fantozzi R, Piras E, Gargano F, Borsellino G, Battistini L, Schubart A, Mandolesi G, Centonze D. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):207.