



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2020047256

Datum 16 november 2020
Betreft GVS advies Mayzent® (siponimod)

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

Onze referentie

2020047256

Geachte mevrouw Van Ark,

In uw brief van 9 juni 2020 (CIBG-20-0554) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of siponimod (Mayzent®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelvergoedingsstelsel (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Mayzent® is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met secundaire progressieve multipale sclerose (SPMS) met actieve ziekte gedefinieerd door exacerbaties (relapses, schubs, opstoten) of kenmerken van ontstekingsactiviteit aangetoond door beeldvormende technieken.

Conclusie farmacotherapeutische rapport

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van actieve SPMS siponimod een gelijke waarde heeft ten opzichte van fingolimod.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat siponimod (Mayzent®) onderling vervangbaar is met de 2^e lijns MS middelen in cluster 0L01BBCO V: fingolimod en cladribine.

Standaarddosering

Mayzent® is beschikbaar als filmomhulde tablet; elke tablet bevat 0,25 mg of 2 mg siponimod fumarate. De onderhoudsdosering is 2 mg per dag; de standaarddosering kan worden vastgesteld op 2 mg per dag.

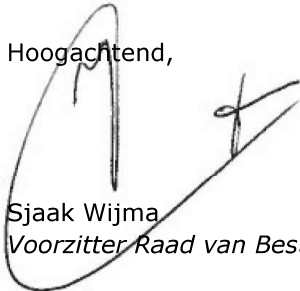
Advies over opname in GVS

Zorginstituut Nederland adviseert siponimod (Mayzent®) op te nemen op bijlage 1A in cluster 0L01BBCO V met een standaarddosering van 2 mg. Daarnaast adviseert Zorginstituut Nederland siponimod (Mayzent®) op te nemen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering en hieraan de onderstaande voorwaarde te stellen.

Voorwaarde siponimod

Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met actieve secundaire progressieve multiple sclerose (SPMS) gedefinieerd door exacerbaties of kenmerken van ontstekingsactiviteit aangetoond door beeldvormende technieken en die niet heeft gereageerd op een behandeling met ten minste één ziektemodificerend geneesmiddel dat geregistreerd is voor de behandeling van MS.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Infectieziekten, Bloed &
Immunologie

Datum

16 november 2020

Onze referentie

2020047256



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport siponimod (Mayzent®)

Onderdeel van de initiële beoordeling van geneesmiddelen

Datum	November 2020
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2020003527
Contactpersoon	mevr. Dr J.M. van der Waal, plaatsvervangend secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M.K. Schutte
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Bewegingsapparaat & Neurologie

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Siponimod (Mayzent®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
- 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
- 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
- 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—9
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9
- 2.3 Standaarddosering—10
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—10

3 Conclusie plaatsing in GVS—11

4 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 9 juni 2020 (CIBG-20-0554) verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel siponimod (Mayzent®).

1.1 Siponimod (Mayzent®)

Samenstelling

De filmomhulde tabletten bevatten siponimod-fumaarzuur overeenkomend met 0,25 mg en 2 mg siponimod per tablet.

Geregistreerde indicatie

Mayzent is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met secundaire progressieve multipele sclerose (SPMS) met actieve ziekte gedefinieerd door exacerbaties (relapses, schubs, opstoten) of kenmerken van ontstekingsactiviteit aangetoond door beeldvormende technieken.

Dosering

Voor de meeste patiënten is de dosering, na een initiële titratiefase van 5 dagen (zie tabel 1), vanaf dag 6: 2 mg 1x/dag.

Voor de start van de behandeling moet bij patiënten het genotype voor CYP2C9 worden bepaald, om zo hun metaboliseerderstatus voor CYP2C9 te bepalen.

- Bij patiënten met een CYP2C9*3*3-genotype mag siponimod niet worden gebruikt.
- Bij patiënten met een CYP2C9*2*3- of *1*3-genotype is de aanbevolen onderhoudsdosis 1 mg 1x/dag (=vier tabletten van 0,25 mg).

De aanbevolen onderhoudsdosis van siponimod bij alle patiënten met een ander CYP2C9-genotype is 2 mg.

Tabel 1: Titratieschema om onderhoudsdosis te bereiken

Titratie	Titratiedosis	Titratieschema
Dag 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg
Dag 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg
Dag 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg
Dag 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg
Dag 5	1,25 mg	5x 0,25 mg
Dag 6	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹

¹ Bij patiënten met een CYP2C9*2*3- of *1*3-genotype is de aanbevolen onderhoudsdosis 1 mg eenmaal daags (4 x 0,25 mg). Extra blootstelling van 0,25 mg op dag 5 vormt geen gevaar voor de veiligheid van de patiënt.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De registratiehouder van siponimod (Mayzent®) stelt dat siponimod onderling vervangbaar is met fingolimod, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster 0L01BBCO V (orale 2e lijns RMS middelen), samen met fingolimod en cladribine. De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor SPMS met actieve ziekte gedefinieerd door exacerbaties of kenmerken van ontstekingsactiviteit aangetoond door beeldvormende technieken conform de vergoedingsvoorwaarde op bijlage 2 die beschreven is voor fingolimod

en cladribine om het alleen in te zetten als 2^e lijns middel:

- die niet heeft gereageerd op een behandeling met ten minste één ziektemodificerend geneesmiddel dat geregistreerd is voor de behandeling van MS.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van siponimod is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Er zijn diverse geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie multipale sclerose (MS).

Als ziektemodificerend geneesmiddel (Disease Modifying Drug (DMD)) voor de indicatie relapsing (remitting) multipale sclerose R(R)MS) zijn verschillende geneesmiddelen in het GVS opgenomen:

- Parenterale MS middelen (1^e lijn):
 - OL03ABBP V: interferon bèta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, glatirameer
- Orale MS middelen (1e lijn):
 - ON07XXCO V: dimethylfumaraat en teriflunomide
- Orale MS middelen (2^e lijn met Bijlage 2 voorwaarden):
 - OL01BBCO V: fingolimod en cladribine

Siponimod is na fingolimod de 2^e sfinosine 1-fosfaat (S1F) receptor modulator geregistreerd voor MS. De intramurale MS-middelen alemtuzumab natalizumab en ocrelizumab zijn vanwege de intraveneuze toedieningsvorm niet opgenomen in het GVS. Voor vergelijking komt daarom, gezien de huidige indeling in het GVS, het cluster OL01BBCO V met fingolimod en cladribine in aanmerking.

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Siponimod is door de EMA geregistreerd voor actieve SPMS gedefinieerd door exacerbaties of kenmerken van ontstekingsactiviteit aangetoond door beeldvormende technieken.^[1]

Fingolimod is geregistreerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij zeer actieve *relapsing-remitting* multipale sclerose (RRMS) in de volgende patiëntengroepen:

- Patiënten met zeer actieve ziekte ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerend middel;
- Of patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige RRMS, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende schubs in één jaar en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op de hersen-MRI of een significant toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.^[2]

Cladribine is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met zeer actieve relapsing multipale sclerose (RMS), zoals gedefinieerd door klinische of beeldvormingskenmerken. De definitie van zeer actieve RMS is:

- Patiënten met 1 relaps in het voorafgaande jaar en ten minste 1 T1-Gd+-laesie of 9 of meer T2-laesies tijdens therapie met andere ziekte modificerende middelen;
- Patiënten met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar, al dan niet tijdens behandeling met een ziekte modificerend middel.^[3]

Kortom, siponimod is geregistreerd voor actieve SPMS, fingolimod is geregistreerd

voor zeer actieve RRMS en cladribine voor zeer actieve RMS. Op grond van het veiligheidsprofiel heeft de EMA de indicaties van fingolimod en cladribine ingeperkt tot hoofdzakelijk tweedelijnsgebruik. In een eerdere beoordeling in 2018^[4] heeft het Zorginstituut vastgesteld dat RRMS voor beide geneesmiddelen de hoofdindicatie is omdat fingolimod en cladribine beiden in gerandomiseerde klinische onderzoeken breder als eerstelijnsmiddel bij RRMS zijn onderzocht^[5, 6].

Op grond van de volgende argumenten besluit het Zorginstituut om de hoofdindicatie RRMS te verbreden naar de hoofdindicatie RMS:

- In de EMA richtlijn worden RRMS en relapsing SPMS als 1 indicatie beschouwd nl als RMS i.e. relapsing vormen van MS (zowel RRMS als SPMS). Recent geregistreerde MS middelen kregen de indicatie RMS ook als het middel niet specifiek was onderzocht bij SPMS. In het verlengde hiervan was op een verzoek voor een 'compassionate use programma' voor siponimod voor actieve SPMS de reactie van het CBG dat er al diverse DMD's voor deze indicatie beschikbaar zijn: "Voor de door de CHMP goedgekeurde indicatie, "secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease evidenced by relapses or imaging features of inflammatory activity" zijn diverse alternatieven beschikbaar, namelijk alle interferon β (betaferon, Avonex, Rebif, Plegridy), glatiramer (Copaxone), teriflunomide (Aubagio), dimethylfumarate (Tecfidera), fingolimod (Gilenya), cladribine (Mavenclad). Actieve SPMS omvat SPMS met ontstekingsactiviteit dat vastgesteld kan worden door of de aanwezigheid van klinische relapses of door ontstekingsactiviteit zichtbaar gemaakt met behulp van MRI. Hierdoor is actieve SPMS een onderdeel van het RMS spectrum. Dit verhoogt hiermee de beschikbare behandelmogelijkheden." (ref 15 van het dossier; niet gepubliceerd)
- in het recent geaccordeerde addendum bij de Nederlandse richtlijn over ziektemodulerende behandeling van MS worden de effecten van ziektebeïnvloedende middelen (DMDs) bij RRMS geëxtrapoleerd naar actieve SPMS en worden alle DMDs van voordeel geacht bij actieve SPMS, ook de DMDs die niet specifiek zijn onderzocht bij actieve SPMS, zoals fingolimod..
- de indicatie actieve SPMS is in de praktijk niet goed te onderscheiden van RRMS.
- RRMS gaat over in SPMS en dit moment valt pas achteraf aan te geven.
- In de praktijk wordt in Nederland niet met de DMD gestopt als een patiënt overgaat van RRMS naar actieve SPMS.
- In registers wordt geen onderscheid gemaakt tussen RRMS en SPMS. Er is maar één ICD-10 code: G35 Multiple sclerosis

De hoofdindicatie van siponimod is net als die van cladribine en fingolimod RMS.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Siponimod is net als cladribine en fingolimod bestemd voor orale toediening.^{2,3}

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Siponimod is net als cladribine en fingolimod bestemd voor volwassenen.^{2,3}

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van siponimod ten opzichte van fingolimod. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt. Voor een uitgebreide toelichting zie het Farmacotherapeutisch Rapport over siponimod.

Gunstige effecten

Fingolimod is niet onderzocht bij actieve SPMS. Een indirecte vergelijking van siponimod met fingolimod bij RRMS is niet goed mogelijk vanwege verschillen in studiepopulaties, studieduur en in placebo-waarden.

Het onderzoek met siponimod is versnipperd over subgroepen en de indirecte vergelijkingen hebben zoveel kanttekeningen dat een uitspraak over meerwaarde, gelijke waarde of minderwaarde, van siponimod t.o.v. fingolimod op gunstige of ongunstige effecten op grond van indirecte vergelijkingen van studieuitkomsten niet met zekerheid kan worden gedaan.

In het recent geaccordeerde addendum bij de Nederlandse richtlijn^[7] worden de effecten van ziektebeïnvloedende middelen (DMDs) bij RRMS geëxtrapoleerd naar actieve SPMS en worden alle DMDs van voordeel geacht bij actieve SPMS. Volgens de NVN zullen de neurologen bij actieve SPMS in de praktijk meestal willen overstappen naar een (offlabel) tweedelijnsbehandeling, bv fingolimod. Van deze DMDs is de effectiviteit niet in studies bij actieve SPMS aangetoond, terwijl dit nu voor siponimod wel het geval is. Ook komen in de gemaakte indirecte vergelijkingen geen aanwijzingen voor wezenlijke verschillen tussen siponimod en fingolimod naar voren. Hierdoor kan met name op grond van het vergelijkbare werkingsmechanisme toch de conclusie gelijke waarde tussen siponimod en fingolimod worden getrokken. Maar wel met de kanttekening dat het bewijs zwak is en bijlage 2 voorwaarden nodig zijn om duidelijkheid te geven dat siponimod alleen in aanmerking kan komen bij actieve SPMS.

Ongunstige effecten

Er zijn geen aanwijzingen over verschillen in ernstige bijwerkingen of verdraagbaarheid tussen siponimod en fingolimod.

In een eerdere beoordeling is verder geconcludeerd dat er geen klinisch relevant verschil in eigenschappen is tussen cladribine en fingolimod.^[4]

Conclusie:

Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen siponimod en de andere middelen in het GVS cluster 0L01BBCO V waarin zijn opgenomen: fingolimod en cladribine.

2.2 **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

(Mayzent®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0L01BBCO V, waarin opgenomen: fingolimod en cladribine.

Fingolimod en cladribine zijn met bijlage 2 voorwaarden opgenomen in het GVS. Eén van deze voorwaarden luidt: Uitsluitend voor een verzekerde met zeer actieve RRMS die niet heeft gereageerd op een behandeling met ten minste één ziektemodificerend geneesmiddel dat geregistreerd is voor de behandeling van MS

(kortom: tweede lijn of later). De fabrikant van siponimod vraagt vergoeding aan voor patiënten met actieve SPMS (binnen het spectrum van RMS) als tweedelijns DMD, die zijn behandeld met tenminste 1 eerdere DMD. Daarmee kan de bijlage 2 voorwaarde van fingolimod en cladribine gericht op tweedelijns gebruik ook gelden voor siponimod.

2.3 Standaarddosering

De World Health Organisation (WHO) heeft voor siponimod nog geen DDD vastgesteld. De registratiehouder stelt een standaarddosering voor van 2 mg per dag. Deze dosering valt binnen de doseringsrange zoals vermeld in de registratietekst: 2 mg per dag is de aanbevolen onderhoudsdosering voor de meeste patiënten. De standaarddosering kan daarmee worden vastgesteld op 2 mg per dag.

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Siponimod (Mayzent®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0L01BBCO V met fingolimod en cladribine.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Siponimod kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster cluster 0L01BBCO V met orale 2e lijns MS middelen fingolimod en cladribine. De standaarddosis voor siponimod kan vastgesteld worden op 2 mg per dag

De Bijlage 2 voorwaarde van siponimod kan luiden: Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met actieve secundaire progressieve multiple sclerose (SPMS) gedefinieerd door exacerbaties of kenmerken van ontstekingsactiviteit aangetoond door beeldvormende technieken en die niet heeft gereageerd op een behandeling met ten minste één ziektemodificerend geneesmiddel dat geregistreerd is voor de behandeling van MS.

4 Literatuur

1. European Medicines A. Siponimod Summary of Product Characteristics. 2019. Geraadpleegd op maart 2020 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_nl.pdf.
2. EMA. Summary of Product Characteristics Gilenya. 2019. Geraadpleegd op mei 2020 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_nl.pdf.
3. EMA. Summary of Product Characteristics Mavenclad 2020. Geraadpleegd op mei 2020 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf.
4. ZIN. GVS-advies cladribine (Mavenclad®) bij Relapsing Remitting Multiple Sclerose (RRMS). 2018. Geraadpleegd op mei 2020 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/01/24/gvs-advies-cladribine-mavenclad>.
5. EMA. EPAR Gilenya. 2011. Geraadpleegd op mei 2020 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gilenya-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. European Medicines A. EPAR Mavenclad. 2017. Geraadpleegd op juni 2020 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mavenclad-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. NVN. addendum 'Ziektemodulerende Behandeling van Multiple Sclerose bij volwassenen' 2020.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport siponimod (Mayzent®) bij de behandeling van actieve SPMS

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum Oktober 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020010123
Volgnummer	2020012868
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M.K. Schutte
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 16

2.3 Selectiecriteria 16

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 20

3.4 Ongunstige effecten 27

3.5 Ervaring 29

3.6 Toepasbaarheid 29

3.7 Gebruiksgemak 31

4 Eindbeoordeling 33

4.1 Bespreking relevante aspecten 33

4.2 Eindconclusie 33

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 35

5.1 Oud advies 35

5.2 Nieuw advies 35

Bijlage 1: Zoekstrategie 37

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 39

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 43

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 45

Bijlage 5: Uitgangswaarden en patiëntkarakteristieken 47

Bijlage 6: Risico op bias 49

Literatuur 57

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ARR	Vastgestelde exacerbaties op jaarbasis (Annualised Relapse Rate)
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test Revised
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CDP	bevestigde invaliditeitsprogressie (CDP)
CZS	Centrale zenuwstelsel
DMD	Ziektebeïnvloedende middelen (disease modifying drugs)
EBM	Evidence Based Medicine
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
T25FWt	Timed 25-Foot Walk Test
FDA	Food and Drugs Administration
FU	Follow up
HR	Hazard ratio
IFNB	Interferon bèta
IM	Intramusculair
IPD	Individual patient data
LCVA	Low contrast visual acuity
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
MS	Multipele sclerose
MSWS-12	Multiple Sclerosis Walking Scale
NMA	Network meta-analysis
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
RMS	Relapsing multipele sclerose
RRMS	Relapsing remitting multipele sclerose
S1P	sfingosine 1-fosfaatreceptor
SF-36	Short Form (36) Health Survey
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SPMS	Secundair progressieve multiple sclerose
SDMT	Symbol Digit Modalities Test

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van siponimod (Mayzent®) bij de behandeling van actieve SPMS, als onderdeel van de bredere indicatie RMS.

Achtergrond geregistreerde indicatie siponimod.

De EMA heeft siponimod op basis van een posthoc subgroep uit één fase 3 studie, de EXPAND studie, geregistreerd voor volwassenen met secundaire progressieve multiple sclerose (SPMS) met actieve ziekte gedefinieerd door exacerbaties (relapses, schubs, opstoten) of kenmerken van ontstekingsactiviteit aangetoond door beeldvormende technieken (ofwel met relapsen of ontstekingsactiviteit op MRI). In deze fase 3 studie is siponimod voor een bredere groep van patiënten met SPMS onderzocht. Voor de patiënten in de EXPAND-studie met SPMS zonder relapsen of ontstekingsactiviteit op MRI heeft de EMA siponimod nadrukkelijk niet geregistreerd.

Voor de vergelijking met andere MS middelen specifiek bij actieve SPMS wordt verwezen naar het EUnetHTA rapport over deze beoordeling. In dit voorliggende rapport heeft Zorginstituut Nederland de conclusies van de beoordeling van siponimod door EUnetHTA bij SPMS overgenomen.

Siponimod is na fingolimod de 2^e sfinosine 1-fosfaat (S1F) receptor modulator, die voor MS op de markt is en is geregistreerd voor actieve SPMS. Fingolimod is echter i.t.t. siponimod geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met zeer actieve relapsing remitting multiple sclerose (RRMS), zoals gedefinieerd door klinische of beeldvormings-kenmerken.¹ Fingolimod is in het GVS geclusterd met cladribine.

De registratiehouder claimt voor indeling in het GVS clustering met de eerste S1F modulator, fingolimod. Met het oog op clustering in het GVS is in dit rapport siponimod daarom -voor de brede toetsing op de toepasbaarheid bij RMS- aanvullend vergeleken met fingolimod op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De conclusies van de EUnetHTA beoordeling gericht op alleen actieve SPMS:

- in de indirecte vergelijking van siponimod met interferon bèta is er geen statistisch significant verschil in effect op bevestigde 3/6 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie (CDP) of op het aantal vastgestelde exacerbaties op jaarbasis (ARR) (zeer lage kwaliteit van bewijs).
- een indirecte vergelijking van siponimod met andere in Europa toegepaste middelen bij actieve SPMS als cladribine, fingolimod, natalizumab is niet mogelijk omdat de benodigde studies of bijbehorende subgroepen met de gewenste uitkomstmaten er niet zijn om een indirecte vergelijking te maken.
- Bij siponimod is bepaling van het genotype voor CYP2C9 nodig.
- Een vergelijking van de ongunstige effecten is niet mogelijk.

Op basis van bovenstaande conclusies uit het EUnetHTA rapport, concludeert ZIN dat voor de indirecte vergelijking van siponimod met interferon bèta onvoldoende bewijs is om aan te kunnen tonen dat siponimod niet klinisch relevant verschilt van interferon bèta op het gebied van effectiviteit (zeer lage kwaliteit van bewijs) en ongunstige effecten (geen vergelijking mogelijk). Omdat gelijke waarde niet kan worden aangetoond, is daarmee minderwaarde van toepassing.

De conclusie van de aanvullende beoordeling door ZIN gericht op RMS:

Fingolimod is niet onderzocht bij actieve SPMS. Een indirecte vergelijking van siponimod met fingolimod bij RRMS is niet goed mogelijk vanwege verschillen in studiepopulaties, studieduur en in placebo-waarden.

Het onderzoek met siponimod is versnipperd over subgroepen en de indirecte vergelijkingen hebben zoveel kanttekeningen dat een uitspraak over meerwaarde, gelijke waarde of minderwaarde, van siponimod t.o.v. fingolimod op gunstige of ongunstige effecten op grond van indirecte vergelijkingen van studieuitkomsten niet met zekerheid kan worden gedaan.

Aan de andere kant worden in het recent geaccordeerde addendum bij de Nederlandse richtlijn de effecten van ziektebeïnvloedende middelen (DMDs) bij RRMS geëxtrapoleerd naar actieve SPMS en worden alle DMDs van voordeel geacht bij actieve SPMS. Volgens de NVN zullen de neurologen bij actieve SPMS in de praktijk meestal willen overstappen naar een (offlabel) tweedelijnsbehandeling, bv fingolimod. Van deze DMDs is de effectiviteit niet in studies bij actieve SPMS aangetoond, terwijl dit nu voor siponimod wel het geval is. Ook komen in de gemaakte indirecte vergelijkingen geen aanwijzingen voor wezenlijke verschillen tussen siponimod en fingolimod naar voren. Hierdoor kan met name op grond van het vergelijkbare werkingsmechanisme toch de conclusie gelijke waarde tussen siponimod en fingolimod worden getrokken. Maar wel met de kanttekening dat het bewijs zwak is en bijlage 2 voorwaarden nodig zijn om duidelijkheid te geven dat siponimod alleen in aanmerking kan komen bij actieve SPMS. Ook acht het Zorginstituut het van belang dat de beroepsgroep in een register het gebruik en de effecten van S1P modulators bij actieve SPMS bijhoudt.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van actieve SPMS, siponimod ten opzichte van fingolimod een gelijke waarde heeft.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 26 oktober 2020.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van siponimod bij actieve SPMS t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam siponimod (Mayzent®) type toedieningsvorm
Geregistreerde indicatie: Secundaire progressieve multiple sclerose (SPMS) met actieve ziekte gedefinieerd door exacerbaties (relapses, schubs, opstoten) of kenmerken van ontstekingsactiviteit aangetoond door beeldvormende technieken bij volwassenen.
Claim van de fabrikant: Clustering van siponimod met fingolimod in GVS op grond van tenminste gelijkwaardige effectiviteit t.o.v. tweedelijnsbehandeling als fingolimod
Doseringsadvies: Afhankelijk van het genotype voor CYP2C9. Voor de meeste patiënten is dit, na een initiële titratiefase van 5 dagen, vanaf dag 6: 2 mg 1x/dag. Bij patiënten met een CYP2C9*3*3-genotype is siponimod gecontraïndiceerd. Bij patiënten met een CYP2C9*2*3- of *1*3-genotype is de aanbevolen onderhoudsdosis vanaf dag 6: 1 mg 1x/dag (vier tabletten van 0,25 mg).
Samenstelling: Siponimod (als fumaarzuur) filmomhulde tablet 0,25 mg, 2 mg.
Werkingsmechanisme: Siponimod is een sfinosine 1-fosfaatreceptor modulator. Siponimod bindt selectief aan twee van de vijf receptoren voor S1P (S1P1 en S1P5). Door te fungeren als een functionele antagonist op de S1P1-receptoren op lymfocyten, zorgt siponimod ervoor dat lymfocyten niet meer uit de lymfeknopen kunnen treden. Dit vermindert de hercirculatie van T-cellen naar het centraal zenuwstelsel en beperkt de centrale ontsteking
Bijzonderheden: Op grond van dezelfde RCT's waarop de Europese registratie is gebaseerd, is siponimod door de FDA breder geregistreerd voor relapsing MS (dit is inclusief klinisch geïsoleerd syndroom (CIS), relapsing remitting MS (RRMS) en actief secundair progressieve MS (SPMS). De belangrijkste achtergrond voor deze bredere indicatie is naast de uitkomsten van de studies dat een verschil tussen RRMS en actieve SPMS niet voldoende kan worden gemaakt. 2 andere nieuwe S1P modulators die binnenkort op de markt worden verwacht zijn ozanimod en ponesimod, beiden met (verwachte) registratie voor RRMS.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening^[1, 2]

Bij multiple sclerose (MS) wordt een onderscheid gemaakt in: relapsing remitting MS (RRMS), secundair progressieve MS (SPMS) en primair progressieve MS (PPMS).

- "Relapsing remitting multiple sclerose" (RRMS) is de aanvalsgewijze vorm, waarmee MS bij 80–90% van de patiënten begint.
Bij RRMS treden aanvallen (schubs, relapses, exacerbaties) op, gevolgd door volledig of gedeeltelijk herstel. Onvolledig herstel van recidieven leidt tot de toename van invaliditeit in de loop van de tijd. Tussen recidieven zijn patiënten

- met RRMS klinisch stabiel en hebben geen tot een geringe verergering van de handicap.
- Secundair progressieve MS (SPMS) wordt gekenmerkt door een geleidelijke, onomkeerbare verslechtering van invaliditeit onafhankelijk van exacerbaties. Bij van een deel van de patiënten met RRMS gaat RRMS na ongeveer 10-30 jaar over in SPMS; hiervoor worden in bronnen verschillende percentages genoemd. De EPAR^[2] (p. 10) schat dat ongeveer de helft van de patiënten met RRMS op termijn overgaan naar SPMS. In een recente publicatie schat men echter dat 20 jaar na het begin van de ziekte bij 24,2% RRMS was overgegaan naar SPMS, en had 16% van de patiënten een EDSS ≥ 6 bereikt^[3]. Er zijn geen duidelijke klinische, beeldvormende, immunologische of pathologische criteria om het punt van overgang naar SPMS vast te stellen. De diagnose SPMS kan daarom pas achteraf worden gesteld.^[4]
 - Primair progressieve MS (PPMS). Voor 15% van de patiënten is er sprake van een progressieve vorm vanaf het begin.

RMS

Siponimod is door de European Medicines Agency (EMA) geregistreerd voor de behandeling van actieve SPMS. Actieve SPMS is in deze registratie gedefinieerd als SPMS met ontstekingsactiviteit welke vastgesteld kan worden door of de aanwezigheid van klinische relapses of door ontstekingsactiviteit zichtbaar gemaakt met behulp van MRI. Actieve SPMS valt daarmee, volgens de EMA, binnen het spectrum van de relapsing vormen MS (RMS)^[5]. RRMS en SPMS met klinische relapsen en/of ontstekingsactiviteit zijn delen van hetzelfde ziektespectrum met voor iedere fase specifieke kenmerken.^[1] In het verlengde van deze gedachtegang heeft de FDA op grond van dezelfde studies en studieresultaten als door de EMA zijn meegenomen, siponimod breder geregistreerd voor RMS.

Binnen de ICD-classificatie is er geen specifieke onderverdeling voor RRMS en SPMS. Het wordt gezien als 1 indicatie met een geleidelijke progressie.

TABEL A: Definities bij MS

	Definitie
RRMS, actief	RRMS met ontstekingsactiviteit op het MRI (tenminste 1 T1-Gd+-laesie of 9 of meer T2-laesies) en/of met ≥ 1 klinische exacerbatie in het afgelopen jaar
RRMS niet actief	RRMS zonder ontstekingsactiviteit op het MRI en/of met > 1 klinische exacerbatie in het afgelopen jaar??
SPMS actief	SPMS met ontstekingsactiviteit op het MRI (≥ 1 Gd aankleurende laesie*) en/of met ≥ 1 klinische exacerbatie in de afgelopen 2 jaar *
Relapsing SPMS	SPMS met ≥ 1 klinische exacerbatie in de afgelopen 2 jaar*
RMS actief	RMS met ≥ 1 klinische exacerbatie in het afgelopen jaar of met ontstekingsactiviteit op het MRI
RMS	RRMS en/of SPMS met klinische relapsen en/of ontstekingsactiviteit

* dit zijn de invullingen/specificeringen voor de definities bij de registratie van siponimod; bij de verschillende registraties van DMDs zijn er verschillende invullingen gegeven aan de term actief of zeer actief; soms is de aard van de ontsteking op het MRI ook in de definitie opgenomen.

1.2.2

Symptomen en ernst

De symptomen zijn bij MS afhankelijk van het aangedane deel van het zenuwstelsel. Bij RRMS staan de symptomen bij een exacerbatie meer op de voorgrond en in mindere mate de symptomen van ziekteprogressie. SPMS wordt meer gekenmerkt

door de symptomen van ziekteprogressie als verminderd loopvermogen, cognitieve problemen, problemen met zien, praten en slikken, arm- en handfunctie, vermoeidheid, pijn en depressie.

Bij een EDSS-score van 3 of minder zijn patiënten over het algemeen nog zelfstandig mobiel, tussen 4 en 6,5 zijn patiënten beperkt mobiel en maakt men gebruik van hulpmiddelen en vanaf score 7 is een grote mate van ondersteuning nodig en worden dagelijkse activiteiten ernstig beperkt door de beperkte mobiliteit. Men is dan vaak rolstoel gebonden. Specialisten die door de EMA zijn geraadpleegd^[2] (p.102) menen dat de diagnose SPMS bij een EDSS van < 4 onzeker is.

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Recent is er discussie over de prevalentie van MS in Nederland. Men is in traditionele bronnen altijd uitgegaan van 1 op 1000 inwoners. Maar MS Vereniging Nederland verwijst naar andere bronnen met een veel hogere prevalentie, volgens NIVEL is de prevalentie zelfs 1 op 500^[6]. Indien wordt uitgegaan van de traditionele prevalentie van 0,1% dan zijn er in Nederland 17.334 mensen met MS, maar dit kan ook 2x zo veel zijn.

Nederland heeft geen database waarin de verschillende fasen van MS zijn vastgelegd (zoals in Denemarken of in Zweden) en er zijn geen prevalentie of incidentiecijfers gepubliceerd per specifieke fase van MS. Novartis heeft daarom in Nederland marktonderzoek gedaan onder 39 neurologen en 41 MS-verpleegkundigen en vervolgens de bevindingen getoetst onder MS-experts. Daarnaast heeft Novartis internationale marktonderzoeken gedaan. Op grond hiervan schat Novartis dat 17-20% van de MS patiënten in transitie is en dat max. 34% SPMS heeft (incl. de patiënten in de transitie). Deze marktonderzoeken zijn echter geen van allen gepubliceerd. Uit een publicatie over de geschatte prevalentie van SPMS, waarin Nederland niet is meegenomen, blijkt dat deze tussen verschillende landen enorm kan variëren^[7]. Verklaringen hiervoor zijn verschillen in de gehanteerde definitie voor SPMS en andere verschillen in studies. Er is verder geen gepubliceerd inzicht in de proportie van de patiënten met relapsing SPMS (=patiënten met SPMS maar waar ook nog relapsen optreden) binnen de categorie SPMS. Er zijn geen duidelijke klinische, beeldvormende, immunologische of pathologische criteria om het punt van overgang naar SPMS vast te stellen. De diagnose SPMS en met name relapsing SPMS kan daarom pas achteraf worden gesteld.^[4]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

In de huidige praktijk worden patiënten met actieve SPMS veelal (offlabel) behandeld met Disease Modifying Drugs (DMD's).

Er is niet een specifieke voorkeur voor een DMD bij actieve SPMS. Actieve SPMS ligt in het verlengde van RRMS en alle DMD's die bij RRMS worden toegepast, worden meestal doorgebruikt; in sommige gevallen offlabel. DMD's die zijn geregistreerd voor actieve SPMS of RMS zijn interferon bèta en cladribine.

Het addendum bij de Nederlandse richtlijn over ziektemodulerende behandeling van MS(2020)^[8] geeft aan dat alleen bij SPMS-patiënten met actieve ziekte een DMD overwogen kan worden; hierbij wordt geen voorkeur aangegeven binnen de DMDs. De richtlijn noemt interferon bèta, natalizumab en mitoxantron als DMDs die onderzocht zijn bij actieve SPMS en typeert de effecten als beperkt, waarbij het hoofdzakelijk gaat om het anti-inflammatoire effect. Mitoxantron wordt vanwege de bijwerkingen echter niet aangeraden. Volgens de richtlijn moeten toch alle DMDs kunnen worden toegepast, ook de DMDs, die bij SPMS niet of onvoldoende zijn onderzocht, omdat deze ook anti-inflammatoir werken. De richtlijn stelt dat het daarom aannemelijk is dat deze middelen ook zinvol zouden kunnen zijn bij SPMS

met inflammatoire ziekte activiteit.

Hieruit kunnen we concluderen dat alle DMDs een gebruikelijke behandeling zijn bij actieve SPMS op basis van het anti-inflammatoire effect dat is waargenomen bij RRMS. De richtlijn geeft in overweging om bij SPMS-patiënten de behandeling met de DMD te stoppen als er gedurende vijf jaar geen klinische en radiologische inflammatoire ziekteactiviteit is. Hierbij moet rekening worden gehouden met de individuele omstandigheden, de wens van de patiënt en de ernst van de handicaps^[9].

De reactie van de NVN over de dagelijkse praktijk is dat men verwacht dat een minderheid van de patiënten in aanmerking zal komen voor interferon bèta; nl bij de kleine groep patiënten die zonder dat zij met immuunmodulerende middelen worden behandeld de diagnose actieve SPMS krijgen. De meeste patiënten zullen bij de diagnose actieve SPMS al op een eerstelijnsmiddel staan en zullen in geval van actieve ziekte meestal een tweedelijnsbehandeling geadviseerd krijgen.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

A. Wat is de waarde van siponimod (Mayzent®) bij actieve SPMS vergeleken met fingolimod en andere DMDs?

Voor de vaststelling van de waarde van siponimod specifiek bij actieve SPMS wordt verwezen naar het EUnetHTA rapport over siponimod^[10]. In dit rapport wordt kort de aanpak van de beoordeling door EUnetHTA bij SPMS beschreven en worden de conclusies overgenomen. Voor de uitgebreidere beschrijving incl. de EUnetHTA-methodiek wordt verwezen naar het EUnetHTA rapport zelf.

B. Wat is de waarde van siponimod (Mayzent®) bij RMS vergeleken met fingolimod (en cladribine)?

Siponimod is na fingolimod de 2^e sfingosine 1-fosfaat (S1F) receptor modulator, die voor MS op de markt is. De registratiehouder claimt voor indeling in het GVS clustering met de eerste S1F modulator, fingolimod. Met het oog op clustering in het GVS is in dit rapport daarom -voor de brede toetsing op de toepasbaarheid bij RMS- een aanvullende vergelijking gemaakt met fingolimod.

Fingolimod is in het GVS is geclusterd met cladribine, dat een bredere geregistreerde indicatie heeft, nl ook voor relapsing SPMS, waardoor de indicatie van cladribine met die van siponimod overlapt. In een eerdere beoordeling van ZIN^[11] is middels indirecte vergelijkingen de effectiviteit van cladribine vergeleken met de effectiviteit van fingolimod. Deze indirecte vergelijking werd belemmerd door verschillen in patiëntenpopulaties, uitkomstmaten en gebruik van post-hoc subgroep analyses zowel voor de studies met cladribine als van fingolimod. De conclusie was dat er geen bewijs of aanwijzing is dat de gunstige effecten van cladribine en fingolimod wezenlijk van elkaar verschillen bij de behandeling van patiënten met zeer actieve R(R)MS. Omdat in de eerdere beoordeling de gelijke waarde vs. fingolimod is aangetoond wordt hier niet met cladribine vergeleken.

PICO

Tabel 1a: PICO in EUnetHTA beoordeling

Patiëntenpopulatie	actieve SPMS
Interventie	siponimod
Controle-interventie	cladribine, fingolimod, interferon bèta (INFB), mitoxantone, natalizumab, ocrelizumab, rituximab
Cruciale uitkomsten	ziekteprogressie; mortaliteit; kwaliteit van leven. (exacerbaties en symptomen zijn een belangrijke uitkomst); veiligheid
Relevante follow-up duur	> 2 jaar
Studiedesign	RCT

Tabel 1b: Aanvullende PICO gericht op de bredere GVS-vraagstelling op grond van de claim van de registratiehouder

Patiëntenpopulatie	RMS
Interventie	siponimod
Controle-interventie	fingolimod (,cladribine)
Cruciale uitkomsten	ziekteprogressie; exacerbaties; kwaliteit van leven;

	veiligheid
Relevante follow-up duur	> 2 jaar
Studiedesign	RCT

2.1.1

Populatie

RMS

De aanvullende PICO B is gericht op RMS. RMS omvat zowel RRMS als actieve SPMS; zie ook 1.2.1.

Cladribine, fingolimod en siponimod zijn geregistreerd voor verschillende subgroepen van RMS. Cladribine en fingolimod nl. voor resp. zeer actieve RMS en actieve RRMS en siponimod voor actieve SPMS. Alle 3 middelen zijn breder dan hun geregistreerde indicatie in fase 3 onderzoek onderzocht: cladribine en fingolimod voor RRMS^[12] en siponimod voor SPMS^[13, 14]. Vervolgens heeft EMA alle 3 middelen op grond van posthoc subgroep analyses geregistreerd voor een aparte subgroep van de onderzochte populatie. De motivatie voor de inperking en omschrijving van de geregistreerde indicaties is verschillend^[2]. De EMA heeft de indicaties van fingolimod en cladribine tabletten ingeperkt tot hoofdzakelijk tweedelijsgebruik bij RR(M)S op grond van het veiligheidsprofiel in vergelijking met de eerstelijnsmiddelen. De indicatie van siponimod is ingeperkt omdat de studie bij SPMS, uitgezonderd de actieve vorm onvoldoende was; zie voor meer toelichting onder 3.3.1.

2.1.2

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

De uitkomstmaten voor de aanvullende PICO B gericht op RMS zijn in grote lijnen vergelijkbaar maar verschillen voor exacerbaties/ARR. De ARR was in de PICO voor actieve SPMS door EUnetHTA een belangrijke en geen cruciale uitkomstmaat. De achtergrond is dat bij RRMS het aantal exacerbaties voorop staat en bij SPMS de ziekteprogressie; zie ook 1.2.1.

Uitkomstmaat 1: het effect op het aantal vastgestelde exacerbaties op jaarbasis (uitgedrukt als annual relapse rate (ARR)), evenals op de ernst en de duur van de exacerbaties.

Volgens de EMA richtlijn ^[5] is de ARR een geschikte primaire uitkomstmaat voor RMS, ook voor relapsing SPMS. De richtlijn gaat er verder van uit dat een aangetoond effect op de ARR bij RRMS geëxtrapoleerd mag worden naar een effect op de ARR bij SPMS omdat de achterliggende pathofysiologie van ontsteking het zelfde is. De verandering in de ARR is de afname van het aantal exacerbaties op jaarbasis. Exacerbaties verschillen in ernst en duur.

In de fase 3 studie met siponimod was de gehanteerde definitie voor exacerbatie: invaliderend, minstens 24 uur durend, zonder koorts, volgend op een stabiele periode van minstens 30 dagen, met volledig of onvolledig herstel.

Uitkomstmaat 2: Ziekteprogressie.

Volgens de EMA-richtlijn^[5] moet de invaliditeitsprogressie bij RMS aanvullend op de ARR als secundaire of primaire uitkomstmaat gemeten worden; de EDSS is de meest gebruikte schaal om invaliditeitsprogressie bij MS te meten, al heeft deze wel beperkingen. Het percentage patiënten met drie/zes maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie na twee jaar is een maat voor de invloed op het ziektebeloop. Zes maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie is gedefinieerd als een toename op de Expanded Disability Status Scale (EDSS)-schaal met ten minste 1 punt bij een

EDSS-uitgangswaarde van $\geq 1,0$ tot maximaal 5,5; met een toename van een 1,5 punt bij een uitgangswaarde van 0 en met een toename van een halve punt bij een uitgangswaarde $> 5,5$. De EDSS moet door dezelfde arts met een tussenperiode van ten minste 6 maanden worden gemeten. Voor de drie maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie wordt na een tussenperiode van 3 maanden gemeten. De EDSS-score is gebaseerd op metingen van de beperkingen van 6 neurologische gebieden (piramidaal, cerebellair, hersenstam, sensorisch darm en blaas en visueel) in het CZS. De EDSS is een niet-lineaire schaal die loopt van 0 (= geen neurologische afwijkingen) tot 10 (= overleden door MS), waardoor kleine verschillen hoger op de schaal een veel groter effect op de functionaliteit en de kwaliteit van leven weergeven dan dezelfde verschillen lager op de schaal. Bij een EDSS van 4,5 kan de patiënt nog een hele dag werken en zonder hulp en zonder rusten 300 m lopen, terwijl de patiënt bij een EDSS van 7 gebonden is aan een rolstoel. De gemiddelde verandering in EDSS is om deze reden geen geschikte uitkomstmaat.

De EDSS is geen adequate maat om de verslechtering in armfunctie en de cognitieve functie te meten. Voor vergelijking van uitkomsten op ziekteprogressie over het volledige ziektespectrum van MS (zie fig. 1) zijn aanvullende en mogelijk multidimensionale uitkomstmaten nodig^[15]. Aanvullende traditionele uitkomstmaten om ziekteprogressie te meten zijn Timed 25-Foot Walk Test (T25FW), Nine-Hole Peg Test, Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12), rate of patients that become confined to wheelchair use, progression of Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), or Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVRT-R).

In de fase 3 studie was de drie maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie de primaire uitkomstmaat en was de T25FW in hiërarchie de eerste 'key' secundaire eindpunt. In deze studie was MSWS-12 een secundaire uitkomstmaat. En verder waren SDMT, PASAT, BVRT-R en de Low contrast visual acuity (LCVA) verkennende uitkomstmaten.

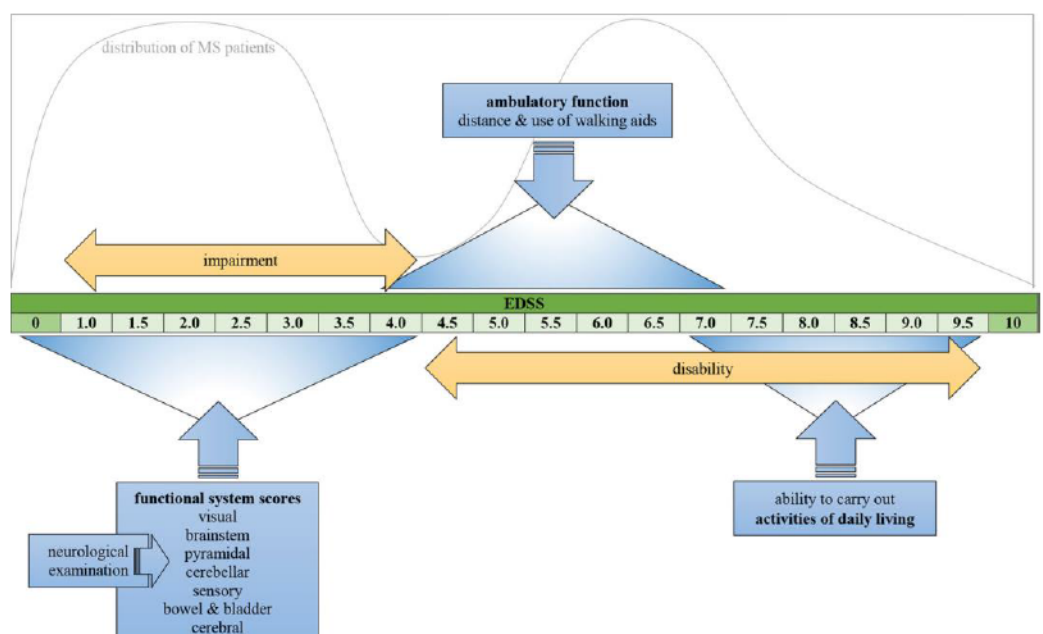


Fig 1: EDSS-score en relatie met symptomen (uit Munster, 2017^[15] en Weinshenker, 1989^[16])

Uitkomstmaat 3: Kwaliteit van leven.

Deze kan gemeten worden met een instrument als European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D), Short Form (36) Health Survey (SF-36) of een voor MS specifieke gevalideerde uitkomstmaat.

In de fase 3 studie is de EQ-5D gemeten als verkennende uitkomstmaat, naast de MSIS-29^[2].

Uitkomstmaten 4 en 5: ongunstige effecten

Dit wordt gemeten en vergeleken –als in eerdere beoordelingen- op basis van het aantal patiënten met ernstige ongunstige effecten en het aantal patiënten dat de behandeling staakt vanwege ongunstige effecten.

Voor ernstige ongunstige effecten/bijwerkingen wordt gekeken naar de ernstige bijwerkingen die toegeschreven worden aan de behandeling.

Belangrijke uitkomstmaat

MRI-parameters zoals percentage verandering in T2 laesie volume t.o.v. uitgangswaarde. In eerdere beoordelingen hebben effecten op MRI parameters nooit een doorslaggevende rol gespeeld in de uitkomsten.

In de fase 2 studie was het percentage patiënten zonder nieuwe MRI activiteit (CUALs) de primaire uitkomstmaat. Dit is de gecombineerde uitkomst van nieuwe GD T1 laesies en nieuwe (toegenomen) T2 laesies. In de fase 3 studie was de verandering in T2 laesie volume het tweede 'key' secundaire eindpunt. Omdat in deze fase 3 op het in hiërarchie eerste 'key' secundaire eindpunt geen statistisch significant effect werd bereikt, kan het tweede 'key' secundaire eindpunt formeel niet meer worden meegenomen.

Minimaal klinisch relevant verschil (MCID)

In eerdere beoordelingen is voor een effect op het aantal jaarlijkse exacerbaties (ARR) een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) van 30% aangehouden. De MCID op de 25FWt is 20%.

Daar waar een MCID ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland voor de klinisch relevantiegrens de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25. In eerdere beoordelingen is voor 3/6 maanden aanhoudende ziekteprogressie deze defaultwaarde aangehouden.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek is in maart 2020 een literatuursearch gedaan naar publicaties over siponimod en fingolimod bij RMS in aanvulling op de search beschreven in het EUnetHTA-rapport bij actieve SPMS. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1. In een aanvullende search op het EUnetHTA-rapport naar cladribine specifiek bij relapsing SPMS zijn geen resultaten gevonden

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA) van siponimod, fingolimod en cladribine.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:
- Gerandomiseerde, geblindeerde en gecontroleerde onderzoeken, inclusief communicaties hierover in wetenschappelijke tijdschriften

Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:
- Abstracts, congresbijdragen;
- Verwijzingen naar studieregistraties;
- Beschouwende artikelen (*'state of the art'*, niet-systematische reviews, statements)
- casestudie

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Voor PICO A: zie het EUnetHTA-rapport.

Voor PICO B: Drie gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria: 1 fase 2 studie met siponimod en 2 RCT's met fingolimod.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 3**. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 4**.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Siponimod is onderzocht in 2 RCT's waarin alleen is vergeleken met placebo:

- 1 fase 3 studie bij SPMS: Kappos, 2018 (EXPAND studie). Het is een grote dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie bij patiënten met SPMS waarin 2 mg siponimod (n= 1099) is vergeleken met placebo (n=546). De vervolgduur was variabel en bedroeg mediaan 18 maanden^[2]. Belangrijke exclusies waren: andere chronische immuunziekten (RA, Crohn etc), ernstige infectie, macula oedeem, diabetes mellitus, hart-, long-, leverziekte, kanker. De primaire uitkomstmaat was de drie maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie na twee jaar. De T25FW was in hiërarchie het eerste 'key' secundaire eindpunt. Een effect op het aantal exacerbaties op jaarbasis (ARR), zes maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie en MSWS-12 waren secundaire uitkomstmaten. SDMT, PASAT, BVMT-R en de Low contrast visual acuity (LCVA), EQ-5D en MSIS-29 waren verkennende uitkomstmaten. Deze studie-uitkomsten waren onvoldoende voor een registratie van siponimod voor SPMS, maar wel voor registratie bij een subgroep met actieve SPMS. Actieve SPMS is in deze subgroep gedefinieerd door SPMS met ≥ 1 klinische exacerbatie in de afgelopen 2 jaar en/of met ≥ 1 Gd aankleurende laesie op het MRI. In dit rapport wordt daarom verder alleen ingegaan op de uitkomsten van de subgroep bij SPMS. De uitkomsten in deze subgroep konden alleen indirect worden vergeleken met interferon bèta, omdat van geen enkele andere DMD uitkomsten van studies bij of van subgroepen van patiënten met actieve SPMS zijn gevonden. (PICO A)
- 1 fase 2 studie bij RRMS: Selmaj, 2013 (BOLD studie). Dit is een 6 maanden durende dubbelblinde gerandomiseerde 'dosefinding' studie, waarin in 1 arm o.a. ook de 2 mg dosering van siponimod (n=49) is meegenomen en is vergeleken met placebo (n=45). Belangrijke exclusies waren ernstige infectie, macula oedeem, diabetes mellitus, hart-, long-, leverziekte, kanker. Het betreft een gering aantal patiënten. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten zonder nieuwe MRI activiteit (CUALs), dit is een gecombineerde uitkomst van nieuwe GD T1 laesies en nieuwe (toegenomen)T2 laesies. Het aantal jaarlijkse exacerbaties (ARR) was een secundaire uitkomstmaat. In de RCT is geen ziekteprogressie gemeten. De uitkomsten (ARR, geen relapse, ongunstige effecten) in de arm met 2 mg siponimod zijn in dit rapport gebruikt voor een poging tot een indirecte vergelijking met 0,5 mg fingolimod bij RRMS (PICO B).

Voor de belangrijkste patiëntkenmerken van de populaties in de geïncludeerde studies zie **bijlage 5**.

3.3

Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in **bijlage 6**.

A. bij actieve SPMS (PICO A)^[10]

Er is maar één studie (EXPAND) waarin het effect van siponimod 2 mg bij SPMS is onderzocht en hierin is siponimod alleen vergeleken met placebo. Patiënten in de studie hadden beginnende SPMS (in het beginstadium) en een mediane EDSS van 6.0. Patiënten > 61 jaar zijn niet geïncludeerd. In de publicatie van deze studie zijn de uitkomsten voor de subgroep met actieve SPMS (waarop de geregistreerde indicatie is gebaseerd) niet gemeld; de bron voor de uitkomsten in deze subgroep is de EPAR^[2], de SmPC^[13] en het EUnetHTA rapport^[10]. Het EUnetHTA rapport verwijst voor data naar het niet gepubliceerde CSR van siponimod. Van de onderzochte studies met andere DMD's bij SPMS kon men alleen uit 3 RCT's met interferon bèta-preparaten relevante uitkomsten voor subgroepen met relapsing SPMS identificeren. Hieruit was voor 3 uitkomstmaten een indirecte vergelijking met siponimod 2 mg bij actieve SPMS mogelijk. Omdat er van geen enkele DMD uitkomsten van studies bij of van subgroepen van patiënten met actieve SPMS gevonden konden worden, is voor interferon bèta-arm in de indirecte vergelijking relapsing SPMS geoperationaliseerd als actieve SPMS. In aanvulling hierop heeft de registratiehouder voor EUnetHTA een analyse uitgevoerd waarin blijkt dat het effect op ziekteprogressie (en de relevante andere uitkomstmaten) vergelijkbaar was voor actieve en relapsing subgroepen. De registratiehouder heeft daarmee aannemelijk gemaakt dat relapsing SPMS een goede benadering is voor actieve SPMS. In het EUnetHTA rapport geeft men voor de indirecte vergelijking van de subgroepen de voorkeur aan de Bucher ITC boven de MAIC-methodiek, die de registratiehouder had voorgesteld.

De conclusies van de indirecte vergelijking van siponimod 2 mg en interferon bèta bij relapsing/actieve SPMS voor de 3 uitkomstmaten, waar dit mogelijk was:

Aantal patiënten met zes maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie (tabel 3)

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat in een indirecte vergelijking (volgens Bucher ITC) van subgroepen bij patiënten met actieve SPMS er geen statistisch significant verschil is op 6 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie in de groep behandeld met siponimod 2 mg vergeleken met interferon bèta 1a s.c 22µg 1x/wk (HR 0,70; 95% BI 0,34 tot 1,15). In de MAIC analyse is dit verschil wel statistisch significant (HR 0,71; 95% BI 0,54 tot 0,93), maar is dit verschil niet voor alle patiënten klinisch relevant. (De aangehouden grenswaarden voor klinische relevantie voor RR zijn < 0,75 en >1,25) .

Aantal patiënten met drie maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie (tabel 3)

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat in een indirecte vergelijking (volgens Bucher ITC) van subgroepen bij patiënten met actieve SPMS er geen statistisch significant verschil is op 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie in de groep behandeld met siponimod 2 mg vergeleken met interferon bèta 1b s.c 250 µg om de dag (HR 0,81; 95% BI 0,57 tot 1,15). En ook vergeleken met interferon bèta 1a 44 µg 3x/wk is het bewijs voor siponimod 2 mg van zeer lage kwaliteit dat er in een indirecte vergelijking (volgens Bucher ITC) van subgroepen bij patiënten met

actieve SPMS geen statistisch significant verschil (HR 0,88; 95% BI 0,55 tot 1,42) is.

In de MAIC analyse is dit verschil voor de vergelijking met interferon bèta 1b s.c 250 µg om de dag wel statistisch significant (RR 0,83 (95% BI 0,69 tot 0,99)), maar is dit verschil niet klinisch relevant. (De aangehouden grenswaarden voor klinische relevantie voor RR zijn < 0,75 en >1,25; zie 1.3.7 en bijlage B) .

Frequentie exacerbaties op jaarbasis (ARR) (tabel 3)

In een indirecte vergelijking (volgens Bucher ITC) van subgroepen bij patiënten met actieve SPMS was er geen statistisch significant verschil tussen siponimod 2 mg versus interferon bèta 1a 22 µg 3x/wk (HR 1,10; 95% BI 0,65, 1,87) en evenmin versus interferon bèta 1a 44 µg 3x/wk (HR 0,94; 95% BI 0,59, 1,49). Het bewijs dat er geen verschil is, is van zeer lage kwaliteit.

Gegevens over het effect van siponimod op de ernst of de duur van de exacerbaties zijn niet bekend

Gezien het 95% BI en de IOS criteria is afgewaardeerd voor imprecisie.

B. bij RMS (PICO B)

Siponimod en fingolimod zijn niet direct met elkaar vergeleken. Omdat fingolimod niet is onderzocht bij SPMS, ook niet bij relapsing of bij actieve SPMS, is een indirecte vergelijking tussen siponimod en fingolimod alleen mogelijk door gebruik te maken van de uitkomsten in de fase 2 studie van siponimod (BOLD) bij RRMS. De studiepopulaties zijn te verschillend om de EXPAND studie in deze vergelijking te betrekken; zie hiervoor bijlage 5 over de patiëntkarakteristieken van de verschillende studies.

In bijlage 7 is een poging gedaan tot een indirecte vergelijking van siponimod met fingolimod bij RRMS. Vanwege substantiële verschillen in studieduur (mogelijke effectmodifier) en in placebo-waarden kan deze vergelijking echter niet goed worden gemaakt en zijn hieruit geen harde conclusie mogelijk, alleen wat aanwijzingen.

Frequentie exacerbaties op jaarbasis (ARR) (bijlage 7, tabel 7.1)

In de poging tot een indirecte vergelijking (tabel 7.1) blijkt dat bij patiënten met RRMS siponimod 2 mg na een vervolgduur van 6 maanden de frequentie van exacerbaties (ARR) niet meer of minder lijkt te verminderen (rate ratio 0,34 (95% BI: 0,12-0,96*)) versus placebo dan fingolimod 0,5 mg na een vervolgduur van 24 maanden (0,50 (95% BI 0,40-0,62)). Het BI van de rate ratio van fingolimod t.o.v. placebo valt volledig binnen het veel bredere BI van de rate ratio van siponimod t.o.v. placebo.

De grote verschillen in studieduur zijn in deze indirecte vergelijking een mogelijke effectmodifier. Ook wordt, gezien het grote verschil in placebo-waarde (0,58 in de BOLD studie en 0,40 in de fingolimod studies) niet voldaan aan de voorwaarden om een indirecte vergelijking te mogen maken.

In de subgroep met actieve SPMS van de EXPAND studie met een mediane studieduur van 18 maanden was de ARR in de arm met siponimod vergeleken met placebo verminderd met 46% (rate ratio: 0,54 (0,39-0,77)). In de gepoolde (FREEDOMS) studies van fingolimod was sprake van 50% reductie.

Conclusie: Er zijn onvoldoende onderzoeksgegevens om een betrouwbare indirecte vergelijking te kunnen maken. Wel zijn er aanwijzingen dat siponimod een vergelijkbaar effect heeft op de ARR als fingolimod.

*uit eigen berekening met logaritme calculator en antilog calculator

Percentage zonder relaps (bijlage 7, tabel 7.2)

In bijlage 7, tabel 7.2 is een poging gedaan tot een indirecte vergelijking van siponimod met fingolimod bij RRMS. Hierin blijkt dat na 6 maanden behandeling met siponimod 2 mg er statistisch significant meer patiënten met RRMS zonder relapse zijn dan na 24 maanden met fingolimod 0,5 mg (RR (95% CI) 1.27(1.14-1.41)) (zeer lage kwaliteit). Dit verschil is niet klinisch relevant. In de BOLD studie met een studieduur van 6 maanden was bij 90% (44/49) in de arm met siponimod 2 mg nog geen relaps opgetreden vs. bij 73 % (12/45) in de placebo arm. In de gepoolde resultaten van de fingolimod studies met een duur van 24 maanden bedroegen deze percentages resp. 71 en 49% voor fingolimod en placebo.

Conclusie: Gezien de verschillen in studieduur is de uitkomst van de indirecte vergelijking niets zeggend voor een eventueel verschil tussen siponimod en fingolimod. In een fase 2 studie (Saida, 2012)^[17] met een vervolgduur van 6 maanden -die eerder was uitgesloten, omdat deze alleen Japanse patiënten had ingesloten- was het percentage zonder relapse in de arm met 0,5 mg fingolimod wel hoger dan met placebo nl 79% vs. 65 % met placebo, maar was dit verschil niet statistisch significant. Aan de andere kant was het absolute verschil t.o.v. placebo voor siponimod en fingolimod ongeveer vergelijkbaar. Ook hier is er echter een verschil in de placebowaarden van de beide studies. Kortom een vergelijking is gezien de populatieverschillen eigenlijk niet te maken, maar ook hier komen geen wezenlijke verschillen tussen siponimod en fingolimod naar voren.

Aantal patiënten met drie/zes maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie (tabel 2)

Het effect van siponimod op de 3 of 6 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie is bij RRMS niet onderzocht. Bij actieve SPMS vertraagt siponimod in de posthoc subgroep van de EXPAND studie de tijd tot het optreden van 3 maanden bevestigde invaliditeitsprogressie (CDP) met 31% meer dan met placebo; HR 0,69 (0,53-0,91). Ook de tijd tot het optreden van 6 maanden bevestigde invaliditeitsprogressie (CDP) was in de arm met siponimod met 37% statistisch significant meer vertraagd vergeleken met placebo; HR 0.63 (0.47;0.86).

Gezien de verschillen in populatie is hier geen poging gedaan tot een indirecte vergelijking tussen siponimod en fingolimod.

Tabel 2: Gunstige en ongunstige effecten van siponimod en fingolimod bij patiënten met actieve SPMS

	EXPAND-subgroep (n=778)*	BOLD (n=93)	FREEDOMS (n=843)	FREEDOMS II (n=713)	Saida, 2012 (n=114)
ARR -siponimod/fingolimod -placebo	0,09 0,17 ^a Rate ratio: 0.58 (0.40 - 0.84) ^b P=0,0094	0.20 (0.08-0.48) 0,58 (0,34-1,0) Rate ratio: 0,34 (0,12- 0.96)	0,18 (0,15-0,22) 0,40 (0,34-0,47)	0,20 (0,17-0,25) 0,40 (0,34-0,48) Rate ratio na pooling: 0.50 (0.40-0.62)	0,50 (0,29-0,87) 0,99 (0,67-1,45) p=0,047 HR: 0,55
% zonder relaps -siponimod/fingolimod -placebo	-	90% (44/49) 73% (33/45)	70% (66-75) 46% (41-51) HR 0,48 (0,39-0,61)	71,5% (67-76) 52,7% (47-58) HR 0,52 (0,40-0,67)	78.9 (45/57) 64.9 (37/57) OR 1.94 (0.82-4.63) p=0,13
% met 3 mnd ziekteprogressie siponimod/fingolimod placebo	24.9% (128/515) 34.6% (91/263) HR 0,69 (0,53-0,91) p=0.0094	-	17,7% 24,1% HR 0,70 (0,52-0,96)	25% 29% HR 0,83 (0,61-1,12)	-
% met 6 mnd ziekteprogressie siponimod/fingolimod placebo	19% (98/515) 28.1% (74/263) HR 0.63 (0.47;0.86) p=0.0040	-	12,5% 19,0% HR 0,63 (0,44-0,90)	17,7% 24,1% HR 0,72 (0,48-1,07)	-
Staken vanwege bijwerkingen	- ^b	6/49 (12 %) 2/45 (4%)	Pooling: 104/783 (13%) 71/773 (9%)		10,5% (6/57) 5,3% (3/57)
Ernstige bijwerkingen	- ^c	4/49 (8%) 0/45 (0%)*	Pooling: 96/783 (12.3%) 101/773 (13.1%)		8,8% (5/57) 5,3% (3/57)*

* Bron: EPAR p. 150-1.
- geen gegevens

^a Volgens SmPC: 0,07 vs 0,16; Volgens SmPC: ARR ratio: 0,54 (0,39-0,77) [smpc= rate ratio p 150]

^b voor hele populatie in EXPAND studie: 8,0% vs. 4,9%

^c voor hele populatie in EXPAND studie: 16,8% vs. 12,2%

Table 3: Summary of findings of siponimod for the treatment of adult patients with SPMS with relapsing disease (=Table 3.1 EUnetHTA-rapport^[10]

Comparator intervention	Regimen	Study ID(s)	Notable assumptions	Siponimod vs placebo subgroup from EXPAND IPD (95% CI)		Comparator vs placebo subgroup from publication (95% CI)		Subgroup Bucher ITC results Siponimod vs comparator (95% CI)	
				Type	Value	Type	Value	Type	Value
Time to CDP-6 in subgroup: patients with relapses in the 4 years before study									
Rebif® (SC IFN-β-1a)	22 µg once a week	Nordic SPMS Study	-	HR	0.71 (0.54 - 0.93)	HR	1.01 (0.68 - 1.56)	HR	0.70 (0.43 - 1.15)
Proportion with CDP-3 (33 months) in subgroup: patients with relapses in the 2 years before study									
Betaferon® (SC IFN-β-1b)	250 µg every other day	European Study	Imputation of censored data for EXPAND: last observation carried forward*	OR	0.61 (0.42 - 0.88)	OR	0.69 (0.49 - 0.98)	OR	0.88 (0.53 - 1.47)
Betaferon® (SC IFN-β-1b)	250 µg every other day	European Study	Compared subgroup RR of European Study with subgroup time-to-event HR of EXPAND**	HR	0.67 (0.50 - 0.91)	RR	0.83 (0.69 - 0.99)	RR compared to HR**	0.81 (0.57 - 1.15)
Time to CDP-3 in subgroup: patients with relapses in the 2 years before study									
Rebif® (SC IFN-β-1a)	44 µg three times weekly [‡]	SPECTRIMS	-	HR	0.67 (0.49 - 0.91)	HR	0.76 (0.53 - 1.10)	HR	0.88 (0.55 - 1.42)
ARR in subgroup: patients with relapses in the 2 years before study									
Rebif® (SC IFN-β-1a)	22 µg three times weekly	SPECTRIMS	SPECTRIMS: assumed the rate ratio p-value=0.001 in order to calculate the 95% CI [†]	Rate ratio	0.58 (0.40 - 0.84)	Rate ratio	0.53 (0.36 - 0.77) [†]	Rate ratio	1.10 (0.65 - 1.87)
Rebif® (SC IFN-β-1a)	44 µg three times weekly	SPECTRIMS		Rate ratio	0.58 (0.40 - 0.84)	Rate ratio	0.62 (0.47 - 0.82) [†]	Rate ratio	0.94 (0.59 - 1.49)

Source: Adapted from the technical reports provided by the MAH.

Statistically significant values are in bold. p-values not reported by the MAH.

* Last observation carried forward: censored patients are assumed to have the same status at the cut-off time-point as they did on the day they were censored. Note that complete case could not be derived from the EXPAND IPD due to the volume of censoring (in complete case, censored patients are removed from the data).

** Must be interpreted with caution.

† Analysis of the ARR outcome for the relapsing subgroup in SPECTRIMS required making an assumption about the p-value (reported as <0.001 :for both doses") in order to calculate the 95% CI, which was not reported. The p-value was assumed to equal 0.001 for each dose.

‡ Time to CDP-3 subgroup results not reported for the 22 µg dose in SPECTRIMS.

CI=confidence interval; HR=hazard ratio; IFN=interferon; IPD=individual patient data; NR=not reported; OR=odds ratio; RR=relative risk; SC=subcutaneously.

3.3.1

Overige overwegingen

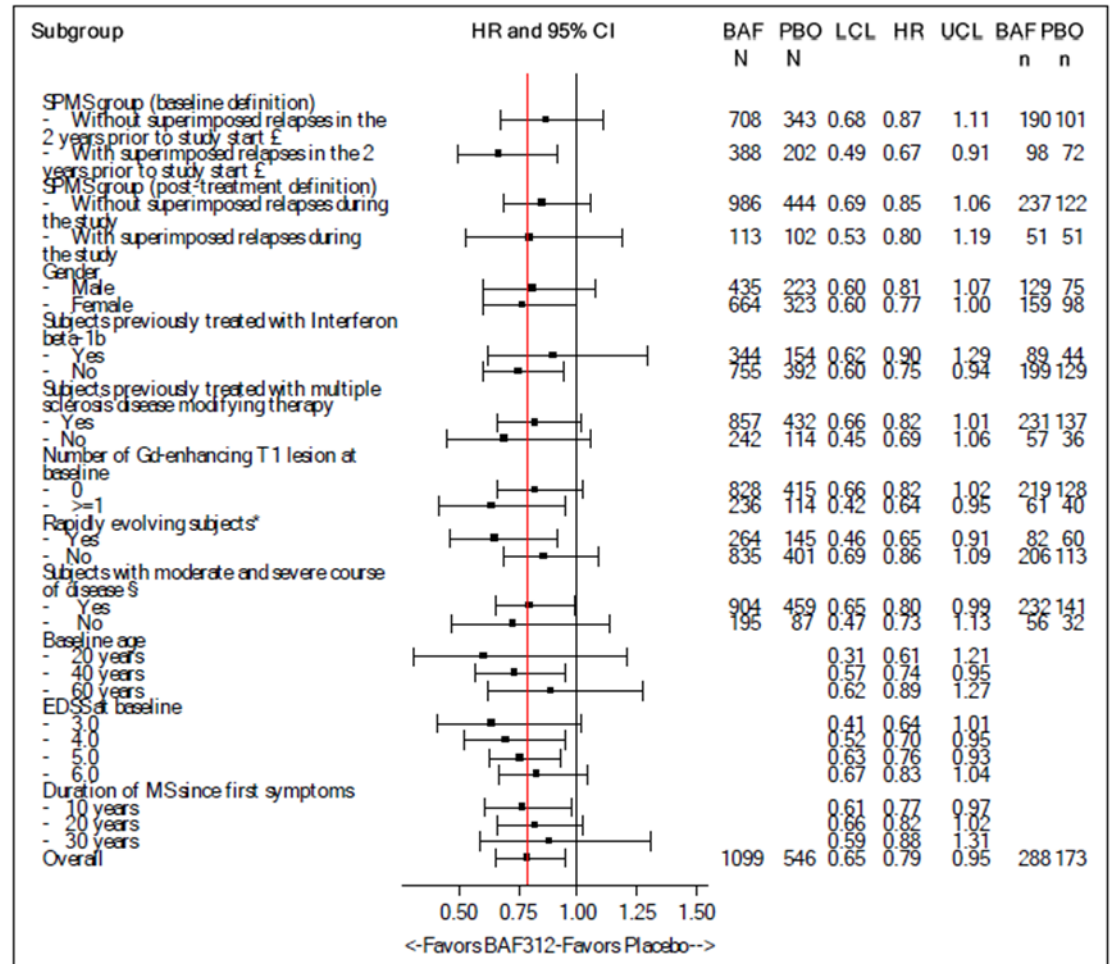
- Siponimod is een S1P1 en S1P5 receptor modulator terwijl fingolimod breder aangrijpt op S1P1, S1P3, S1P4, en S1P5 receptoren. Siponimod grijpt selectiever aan en blijft korter in het lichaam, nl 7 dagen vs. tot 2 maanden bij fingolimod. Een belangrijke vraag is of dit verschil leidt tot klinische verschillen (voor bepaalde subgroepen). Uit een poging tot een indirecte vergelijking bij een kleine populatie met RRMS komen geen klinisch relevante verschillen naar voren. In de EPAR wordt alleen gewezen op de overeenkomsten tussen siponimod en fingolimod op grond van het werkingsmechanisme, (o.a. via binden aan S1P1 op de lymfocyten) en niet op verschillen. De claim van de registratiehouder dat siponimod -omdat het de BBB passeert- een additioneel effect heeft op neuro-inflammatie en remyelinisatie is volgens de SAG en CHMP niet onderbouwd met experimentele of klinische data. Bij de beoordeling van de ongunstige effecten wordt in de EPAR bij herhaling een parallel getrokken met de ongunstige effecten die bekend zijn van fingolimod en wordt niet gewezen op eventuele verschillen. De grote ervaring die er al met fingolimod bestaat en het vergelijkbare aangrijpingspunt speelden verder een rol bij de afweging en in de discussie over een positieve opinie voor een subgroep van de aangevraagde indicatie SPMS in aanvulling op het magere dossier.
- In de fase 2 studie bij RRMS (BOLD) verminderde siponimod 2 mg de ARR met tweederde (als puntschatter) in vergelijking met placebo. De indicatie RRMS is volgens de EMA echter niet voldoende onderzocht voor een geregistreerd label. In de fase 3 studie waren immers geen patiënten met RRMS ingesloten, waardoor een groot deel van de populatie met RMS in deze studie ontbrak. De fase 2 studie was alleen een dosis-respons studie en had een vervolgduur van maar 6 maanden. En hoewel de extensiestudie aansluitend zou zijn aan de fase 2 studie, is dit anders uitgevoerd^[18].
- Siponimod is slechts in één studie bij SPMS onderzocht (EXPAND) en dan alleen bij patiënten in het beginstadium (EDSS 3-6) van SPMS. De studieduur was variabel, mediaan 18 maanden; oorspronkelijk was een studie duur van 42 maanden gepland. Omdat er meer gevallen van ziekteprogressie optraden dan verwacht, is de studie eerder gestopt dan de geplande 42 maanden. Op de 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie was het effect van siponimod voor de hele studiep populatie na 2 jaar gering, nl 26% in de siponimod arm vs. 32 % met progressie in de placebo arm. Dit is een relatief verschil van 21% (HR 0.79 CI 95% 0.65 ; 0.95, p=0.0134) en een absoluut verschil van 6%. Verder werd dit effect op ziekteprogressie niet bevestigd door het 'key' secundaire eindpunt T25FW ^[19]: op de T25WT was siponimod 2 mg niet statistisch significant verschillend van placebo. Op het tweede secundaire eindpunt, de verandering in T2 laesie volume was er wel een significant effect ten opzichte van placebo. Omdat het eerste ('key') secundaire eindpunt echter niet werd gehaald, kan voor de in de hiërarchie hierop volgende (secundaire) eindpunten, formeel geen statistische significantie meer worden geclaimd. Op de T25FW, MSWS-12 en op geen van de onder 3.2 genoemde verkennende uitkomstmaten scoorde siponimod 2 mg statistisch significant verschillend van placebo met uitzondering op de SDMT (waar het effect niet klinisch relevant was^[21]). Patiënten hadden bovendien de mogelijkheid om tijdens deze studie met siponimod te stoppen en over te stappen naar een andere behandeling; onduidelijk is hoe vaak dit gebeurde. Ook kon deblinding optreden omdat procedures voor blinding niet zijn gevolgd voor 11,3% van de patiënten met siponimod en bij 11,8% in de placebogroep. De achtergrond is dat EDSS-beoordelaren en onderzoekers tijdelijk onterecht toegang hebben gehad tot bepaalde databases (EPAR, p. 67). Ook had de CHMP vragen over hoe met ontbrekende data is omgegaan. In de EPAR (p. 76; p. 146-7) zijn hiervoor diverse gevoeligheidsanalyses beschreven waarin verschillende groepen

patiënten, waarbij bv deblindering kon zijn opgetreden, zijn uitgesloten. In alle in de EPAR beschreven gevoeligheidsanalyses bleef het effect wel statistisch significant maar ging het in het algemeen niet om een klinisch relevant effect.

- Er was een minderheidsstandpunt binnen de CHMP die de ene studie bij SPMS als onvoldoende voor een registratie beoordeelde. In de redenering speelde mogelijke deblindering van de onderzoekers, waardoor de interne validiteit van het centrale onderzoek is aangetast, een belangrijke rol: Op het moment dat alle patiënten met actieve SPMS die mogelijk gedeblinderd zijn, worden uitgesloten (120 van de 658), is het effect op het primaire eindpunt (bevestigde ziekteprogressie van 3 maanden) niet meer statistisch significant (HR 0,81; 95% BI: 0,59 tot 1,10); zie EPAR, p. 163.
- De onderzoekers van de EXPAND studie wijzen in de discussie op de volgende beperkingen van deze studie: kortere studieduur dan in meeste andere studies bij SPMS, waardoor onduidelijk is of het gemeten effect op de ziekteprogressie langer aanhoudt; behandeling met eerdere DMDs heeft een effect op de indeling in de subgroepen met wel of niet actieve MS.
- In de EXPAND studie bij SPMS is niet voldaan aan de eis in de huidige EMA richtlijn voor MS^[5] dat voor een claim op ziekteprogressie bij SPMS een effect op invaliditeitsprogressie onafhankelijk van een effect op exacerbaties moet worden aangetoond. Een effect onafhankelijk van ontstekingsactiviteit wordt niet bewezen geacht. In subgroepanalyses blijkt dat in de overall EXPAND populatie het gunstige effect van siponimod op de ziekteprogressie voornamelijk is gedreven door een jongere subpopulatie, met een kortere ziekteduur, met minder ziekteprogressie, en met exacerbaties en/of tekenen van ziekteactiviteit op het MRI; zie fig. 2 (uit EPAR pg. 84/163). Dit beeld wordt bevestigd door verkennende analyses van deze subgroepen op de 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie (een secundaire uitkomstmaat). De meerderheid van de CHMP meende dat het effect in een posthoc geformuleerde subgroep van actieve SPMS met exacerbaties en/of tekenen van ziekteactiviteit op het MRI een voldoende basis vormde voor een positieve opinie. Een meerderheid van experts, die door de EMA zijn geraadpleegd^[2] (p.102) adviseerde verder om siponimod alleen te gebruiken bij actieve SPMS met een EDSS vanaf 4 omdat de diagnose SPMS bij een EDSS van < 4 onzeker is.
- De MS werkgroep van de NVN heeft het Standpunt indicatie siponimod (Mayzent) opgesteld: 'Volwassen patiënten met secundair progressieve MS (SPMS) met actieve ziekte, waarbij ziekteactiviteit is gedefinieerd als een klinische exacerbatie of MRI karakteristieken van inflammatoire activiteit, komen in aanmerking voor behandeling met siponimod. In dit Standpunt wijst de MS werkgroep erop dat de effectiviteit van siponimod:
 - t.o.v. placebo klein was, namelijk een risicoreductie EDSS progressie van 26% vs. 32%
 - t.o.v. placebo in subgroep met actieve ziekte groter was dan in de totale groep in de EXPAND studie
 - groter is bij jongere leeftijd, lagere EDSS en kortere ziekteduur
 - formeel niet onderzocht bij de volgende patiënten:
 - 1 SPMS zónder gedocumenteerde progressie in de afgelopen 2 jaar
 - 2 SPMS met een EDSS lager dan 3.0, of hoger dan 6.5
 - 3 SPMS met een leeftijd lager dan 18, of hoger dan 60 jaar
 - 4 RRMS

Op vragen van ZIN gaf de NVN aan dat subgroep populatie uit de EXPAND studie waarop de geregistreerde indicatie is gebaseerd in grote lijnen overeen komt met de Nederlandse populatie met actieve SPMS, zowel wat betreft de EDSS waarden en leeftijd. Actieve SPMS met een leeftijd hoger dan 60 komt weinig voor.

Fig 2: Subgroepanalyses primaire eindpunt EXPAND; uit EPAR p. 85



N is the number of subjects in the subgroup; n is the number of subjects in the subgroup with confirmed disability progression. HR = hazard ratio. LCL/UCL = Lower/Upper limit of the HR 95% confidence interval

Results using a Cox proportional hazard model with treatment, country/region, baseline EDSS, SPMS group (with/without superimposed relapses, baseline definition) and the subgroup (if other than SPMS group) as covariates. £ Date of study start corresponds to the date of screening visit.

§ Moderate or severe course of disease is defined as Global MSSS of 4 or more at baseline.

* Rapidly evolving subjects are defined as subjects with 1.5 or greater EDSS change in the 2 years prior to or at study start and disability progression in the 2 years prior to study start was not adjudicated.

Subjects previously treated with Interferon beta-1b (IFNB)/disease modifying therapy (MS-DMT) are defined as subjects who received and stopped IFNB/MS-DMT prior to first dose of study treatment

3.4 Ongunstige effecten

Staken vanwege bijwerkingen bij RRMS (bijlage 7, tabel 7.3; tabel 2)

In bijlage 7, tabel 7.3 is een poging gedaan tot een indirecte vergelijking van siponimod met fingolimod bij RRMS. Hierin blijkt dat na 6 maanden behandeling met siponimod 2 mg er geen statistisch significante verschillen zijn in staken van de behandeling vanwege ernstige bijwerkingen (RR 0.92 (95% BI 0.43-1.99)) vergeleken met 24 maanden behandeling met fingolimod 0,5 mg (RR 1.27 (95% BI 1.14-1.41)) (zeer lage kwaliteit). In de BOLD studie met een duur van 6 maanden staakte 12% (6/49) in de arm met siponimod 2 mg de behandeling vanwege

bijwerkingen vs. 2%(4/45) in de placebo arm. In de gepoolde resultaten van de fingolimod studies met een duur van 24 maanden bedroegen deze percentages resp. 13 en 9% voor fingolimod en placebo. Door de verschillen in studieduur en in placebo armen in de siponimod en fingolimod studies is een indirecte vergelijking niet goed mogelijk. In de studie van Saida, 2012 bij RRMS met een vervolgduur van 6 maanden -die eerder was uitgesloten, omdat deze alleen Japanse patiënten had ingesloten- was de placebo arm meer vergelijkbaar nl 5,3% (3/57) met die van BOLD (4%) en was het percentage staken van wege bijwerkingen voor fingolimod 10,5% (6/57) vs. 12 % in BOLD.

Conclusie: Er zijn geen aanwijzingen dat siponimod beter wordt verdragen dan fingolimod.

Ernstige bijwerkingen bij RRMS: (bijlage 7, tabel 7.4; tabel 2)

In bijlage 7, tabel 7.4 is een poging gedaan tot een indirecte vergelijking van siponimod met fingolimod bij RRMS. Hierin blijkt dat na 6 maanden behandeling met siponimod 2 mg er niet statistisch significant meer of minder ernstige bijwerkingen zijn opgetreden (zeer lage kwaliteit) dan na 24 maanden behandeling met fingolimod 0,5 mg (RR (95% BI) 0.66 (0.26-1.74)). Ernstige bijwerkingen traden in de BOLD studie bij siponimod op bij 8% (4/49) in de arm met siponimod 2 mg vs. 0% in de placebo arm; bij 3 patiënten betrof dit 2^e graads AV block; bij 1 een suïcidepoging. In de gepoolde resultaten van de fingolimod studies met een duur van 24 maanden bedroegen deze percentages resp. 12,3 en 13,1% voor fingolimod en placebo. Ernstige bijwerkingen kwamen vaker voor bij placebo dan bij fingolimod 0,5 mg; ernstige bijwerkingen > 1% bij fingolimod: infecties, hartklachten (bradycardie), carcinoom (basaalcel)

Door de verschillen in studieduur en in placebo armen in de siponimod en fingolimod studies is een indirecte vergelijking niet goed mogelijk.

In een fase 2 studie (Saida, 2012)^[17] bij RRMS met een vervolgduur van 6 maanden -die eerder was uitgesloten, omdat deze alleen Japanse patiënten had ingesloten- was alleen het percentage met ernstige bijwerkingen in de arm met 0,5 mg fingolimod 0,5 mg vergelijkbaar met het gemelde percentage voor siponimod in de BOLD studie nl 8,8% (5/57). Maar het verschil t.o.v. placebo was voor fingolimod bij Saida, 2012 niet statistisch significant omdat daar 5% (3/57) ernstige bijwerkingen optraden in de placeboarm vs. 0% in BOLD.

Kanttekeningen:

- het gaat om kleine aantallen en een beperkt aantal events.
- in de BOLD studie in de 2 mg siponimod arm heeft geen dosistitratie plaatsgevonden (zoals in het geregistreerde dosisadvies), waarvan aannemelijk is dat dit de bijwerkingen op het hartgeleiding (negatief chronotroop en dromotroop effect) vermindert.

Conclusie: Er zijn onvoldoende onderzoekgegevens om een betrouwbare indirecte vergelijking te kunnen maken. Er zijn geen aanwijzingen dat siponimod minder ernstige bijwerkingen geeft dan fingolimod.

Uit de poging tot een indirecte vergelijking bij RRMS komen geen aanwijzingen over verschillen in ernstige bijwerkingen of verdraagbaarheid van siponimod t.o.v. fingolimod naar voren.

In de fase III-studie bij SPMS is macula-oedeem met of zonder visuele symptomen vaker gemeld bij siponimod (1,8%) dan bij placebo (0,2%), vnl. in de eerste 3-4 maanden van de behandeling. Infecties kunnen vaker optreden; 1 geval van cryptokokkenmeningitis (CM) is gemeld, tot nu toe zijn geen gevallen van progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) gemeld. PML is wel gemeld bij

fingolimod.

Tabel 2: Ongunstige effecten van Siponimod vergeleken met fingolimod vs SmPCs en EPARs.

	siponimod ^[2, 13]	fingolimod ^[20, 12]
meest frequent	<p>Zeer vaak (> 10%): Hoofdpijn. Hypertensie. Verhoogde leverfunctietest.</p> <p>Vaak (1-10%): Herpes zoster. Naevus naevocellularis. Lymfopenie. Duizeligheid, convulsie, tremor. Macula-oedeem. Bradycardie, atrioventriculair blok (eerste- en tweedegraads). Misselijkheid, diarree. Pijn in extremititeit. Perifeer oedeem, asthenie. verlaagde longfunctietest.</p>	<p>Zeer vaak: griep, sinusitis, hoofdpijn, hoesten, diarree, rugpijn, stijging van leverenzymwaarden.</p> <p>Vaak: herpesvirusinfectie, dyspneu, bronchitis, tinea-infectie. Basaalcelcarcinoom. Lymfopenie, leukopenie. Depressie. Duizeligheid, migraine. Wazig zien. Bradycardie, atrioventriculaire blok, hypertensie. Eczeem, alopecia, pruritus. Myalgie, artralgie. Asthenie, verhoogde triglyceridenwaarden</p>

I.t.t. fingolimod is er bij siponimod in een QT-studie geen significant direct QT-verlengend effect aangetoond en werd siponimod niet in verband gebracht met een aritmogeen potentieel door QT-verlenging. De start van de behandeling met siponimod kan wel leiden tot een daling van de hartslag en indirecte verlenging van het QT-interval tijdens de titratiefase. (SmPC)

De EMA beoordeelt het veiligheidsprofiel als vergelijkbaar met dat van fingolimod. Brady-aritmie treedt met name op in de eerste weken van de behandeling. Macula oedeem is volgens de EMA een klasse effect. Andere relevante bijwerkingen: verhoogde leverenzymen en verhoogde bloeddruk. Toegenomen risico op infecties vnl. door reactivatie van virus en schimmelinfecties. In lijn met het beeld bij fingolimod zijn bij siponimod 6 gevallen van maligne melanoom beschreven vs. geen in de placebo arm.

Acute effecten op het hart worden bij siponimod minder vaak gemeld, maar dat kan toegeschreven worden aan de dosistitratie in het doseringsregiem van siponimod. In de EPAR en de SMPC worden de bijwerkingen als vergelijkbaar getypeerd.

3.5 Ervaring

De ervaring met Siponimod is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met siponimod vergeleken met fingolimod

	siponimod	fingolimod
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	x	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		x

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze

paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen siponimod en fingolimod.

Contra-indicaties

Siponimod en fingolimod hebben de volgende overlappende contra-indicaties:

- Overgevoeligheid voor pinda, soja;
- immunodeficiëntiesyndroom;
- Voorgeschiedenis van progressieve multifocale leukencefalopathie of cryptokokkenmeningitis;
- Actieve maligniteiten.
- de volgende hart-gerelateerde aandoeningen: myocardinfarct, instabiele angina pectoris, beroerte, voorbijgaande ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen (dat ziekenhuisopname vereist), of NYHA-klasse III/IV hartfalen in de voorgaande 6 maanden;
- Voorgeschiedenis van tweedegraads type II (Mobitz) atrioventriculair (AV)-blok of derdegraads AV-blok, sinoatriaal hartblok of sick-sinussyndroom bij hen die geen pacemaker dragen;
- ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pughscore 10–15);
- gebruik bij vruchtbare vrouwen die geen effectieve anticonceptie gebruiken

Contra-indicaties die alleen gelden voor fingolimod:

- ernstige hartaritmieën die behandeling vereisen met klasse Ia of klasse III anti-aritmica; zie verder de rubriek Interacties;]
- toegenomen kans op opportunistische infecties, zoals bij immuungecompromitteerde patiënten (waaronder degenen die momenteel immunosuppressieve behandeling krijgen of degenen die immuungecompromitteerd zijn door eerdere behandelingen);
- ernstige actieve infecties, actieve chronische infecties (hepatitis, tuberculose);
- een QT_c-interval-uitgangswaarde ≥500 ms.

Extra CI's van siponimod:

- Overgevoeligheid voor pinda, soja;
- Patiënten die homozygoot zijn voor het CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3)-genotype (sterk vertraagde metaboliseerder).
- Patiënten die homozygoot zijn voor het CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) genotype (trage metaboliseerder)

Specifieke groepen

Ouderen

Net als bij fingolimod moet men voorzichtig zijn vanwege onvoldoende gegevens. Een dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten van 65 jaar en ouder.

Patiënten met *lever- en nierproblemen en ouderen > 61 jaar* waren niet in de studies met siponimod geïnccludeerd. Subgroepanalyses wijzen echter op een mogelijk geringer effect in deze populaties, mogelijk door gevorderde ziekte.

Bij lichte tot ernstige nierfunctiestoornis:

Net als bij fingolimod is een aanpassing van de dosering is niet nodig.

Bij leverfunctiestoornis: net als bij fingolimod moet men bij lichte tot matige leverfunctiestoornis voorzichtig zijn hoewel een aanpassing van de dosering niet nodig is. Bij een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse 10-15) is siponimod net als fingolimod gecontra-indiceerd.

Zwangerschap en lactatie.

Net als bij fingolimod is zwangerschap een contra-indicatie voor gebruik en moet men tijdens gebruik geen borstvoeding geven.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Net als bij fingolimod moet men effectieve anticonceptie toepassen

Extra voor siponimod:

- Bij patiënten met een CYP2C9*2*3- of *1*3-genotype is de aanbevolen onderhoudsdosis verlaagd naar 1 mg 1x/dag (vier tabletten van 0,25 mg).

Interacties

Zie de SmPC's van siponimod en fingolimod.

Waarschuwingen en voorzorgen

Zie de SmPCs. Bij de meeste voorzorgen in de SmPC van siponimod wordt verwezen naar de analogie met fingolimod.

Extra voor fingolimod:

- Zorg voor *eerstedosismonitoring* vanwege ernstige cardiale problemen (o.a. plotseling overlijden): ECG-observatie en bloeddrukmeting vóór eerste inname en gedurende ten minste 6 uur erna met om het uur meting van hartslag en bloeddruk.
- Vanwege mogelijke verlenging van het QT_c-interval toediening vermijden bij patiënten met relevante risicofactoren, bijvoorbeeld hypokaliëmie, aangeboren QT-verlenging.
- Vanwege het *immunosuppressieve effect* is er bij behandeling meer kans op lymfomen en huidtumoren.
- overweeg vaccinatie tegen HPV

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van siponimod is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van siponimod vergeleken met fingolimod

	<i>siponimod</i>	<i>fingolimod</i>
Toedieningswijze	oraal	oraal
Toedieningsfrequentie	1/dag (na titratieperiode van 1 week)	1x/dag

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Siponimod is na fingolimod de 2^e sfiningosine 1-fosfaat (S1F) receptor modulator, die voor MS op de markt is. Siponimod is op basis van de resultaten van een post hoc analyse, aanvullende analyses en de vergelijkbaarheid met fingolimod geregistreerd voor actieve SPMS. I.t.t. siponimod is fingolimod geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met zeer actieve relapsing remitting multiple sclerose (RRMS), zoals gedefinieerd door klinische of beeldvormings-kenmerken. Bij behandeling met siponimod is vooraf bepaling van het genotype voor CYP2C9 nodig.

De conclusies van de EUnetHTA beoordeling gericht op alleen actieve SPMS:

- in de indirecte vergelijking van siponimod met interferon bèta is er geen statistisch significant verschil in effect op bevestigde 3/6 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie (CDP) of op het aantal vastgestelde exacerbaties op jaarbasis (ARR) (zeer lage kwaliteit van bewijs).
- een indirecte vergelijking van siponimod met andere in Europa toegepaste middelen bij actieve SPMS als cladribine, fingolimod, natalizumab is niet mogelijk omdat de benodigde studies of bij behorende subgroepen met de gewenste uitkomstmaten er niet zijn om een indirecte vergelijking te maken.
- Bij siponimod is bepaling van het genotype voor CYP2C9 nodig.
- Een indirecte vergelijking van de ongunstige effecten is niet mogelijk.

De conclusie van de aanvullende beoordeling door ZIN gericht op RMS:

Gunstige effecten

RMS bestaat uit RRMS en actieve SPMS. Fingolimod is niet onderzocht bij actieve SPMS. Een indirecte vergelijking van siponimod met fingolimod bij RRMS is niet goed mogelijk vanwege verschillen in studiepopulaties, studieduur en in placebo-waarden.

Dit betekent dat er onvoldoende studiegegevens zijn om aan te kunnen geven of siponimod een betere, gelijke of minder effectiviteit heeft t.o.v. fingolimod. In het nieuwe addendum bij de Nederlandse richtlijn wordt de anti-inflammatoire werking van DMDs bij RRMS geëxtrapoleerd naar actieve SPMS en worden alle DMDs van voordeel geacht bij actieve SPMS. Volgens de NVN zullen de neurologen bij actieve SPMS in de praktijk meestal willen overstappen naar een (offlabel) tweedelijnsbehandeling, bv fingolimod. Van deze DMDs is de effectiviteit niet in studies bij actieve SPMS aangetoond, terwijl dit nu voor siponimod wel het geval is. Hoewel de bewijskracht marginaal is, maakt in dit geval het vastgestelde effect van siponimod vs. placebo bij actieve SPMS, de gebruikelijke praktijk om de anti-inflammatoire werking van DMDs bij RRMS te extrapoleren naar actieve SPMS, het ontbreken van aanwijzingen voor wezenlijke verschillen tussen fingolimod en siponimod in aanvulling op het vergelijkbare werkingsmechanisme dat een vergelijkbare effectiviteit aannemelijk is.

Ongunstige effecten

Uit de poging tot indirecte vergelijking zijn geen aanwijzingen voor verschillen in ernstige bijwerkingen of verdraagbaarheid van siponimod t.o.v. fingolimod.

4.2 Eindconclusie

Het onderzoek met siponimod is versnipperd over subgroepen en de indirecte vergelijkingen hebben zoveel kanttekeningen dat over meerwaarde, gelijke waarde

of minderwaarde van siponimod t.o.v. fingolimod en/of interferon bèta op grond van indirecte vergelijkingen van studieuitkomsten geen uitspraak met enige zekerheid kan worden gedaan. Op grond van de huidige behandelpraktijk, het ontbreken van aanwijzingen voor wezenlijke verschillen tussen fingolimod en siponimod en met name het vergelijkbare werkingsmechanisme, is Zorginstituut Nederland tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van actieve SPMS siponimod een gelijke waarde heeft ten opzichte van fingolimod. Maar wel met de kanttekening dat het bewijs zwak is en bijlage 2 voorwaarden nodig zijn om duidelijkheid te geven dat siponimod alleen in aanmerking kan komen bij actieve SPMS. Ook acht het Zorginstituut het van belang dat de beroepsgroep in een register het gebruik en de effecten van S1P modulators bij actieve SPMS bijhoudt.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies
Niet van toepassing

5.2 Nieuw advies

Volwassen patiënten met secundair progressieve MS (SPMS) met actieve ziekte, waarbij ziekteactiviteit is gedefinieerd als een klinische exacerbatie of MRI karakteristieken van inflammatoire activiteit, komen in aanmerking voor behandeling met ziektebeïnvloedende MS-medicatie (eerstelijns en tweedelijns) waaronder siponimod*.

Het effect van siponimod bij actieve SPMS is niet aangetoond groter t.o.v. interferon bèta.

Bij behandeling met siponimod is vooraf bepaling van het genotype voor CYP2C9 nodig.

*Uit standpunt MS werkgroep

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in maart 2020 met de volgende zoektermen:

- siponimod en multiple sclerosis + clinical trial. Dit gaf 5 treffers.
- fingolimod en multiple sclerosis +clinical trial. Dit gaf 87 treffers.

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Kappos 2018 ^[21] EXPAND (NCT01665144)	RCT, fase 3 Follow-up tot ong. 3 jaar; mediaan 18 maanden Studieduur: variabel (1 dag tot 37 mnd; mediaan 21 maanden)	SPMS (18–60 j) met EDSS score 3.0–6.5; en met progressie in EDSS score in afgelopen 2 j; geen relapses in de afgelopen 3 mnd.	siponimod 2 mg (n=1105) placebo (n=546)	<i>Primair:</i> Tijd tot 3-mnd CDP <i>Secundair:</i> <i>Key (hiërarchisch)</i> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmed worsening of 25 foot walk test • Reduction in the increase of T2 lesion volume <i>Overig (zonder correctie voor multipliciteit of hiërarchisch testen):</i> <ul style="list-style-type: none"> • ARR and Time to the First Relapse • Tijd tot 6-mnd CDP • Tijd tot 3-mnd CDP in pre-defined subgroups 	-De geregistreerde indicatie is een posthoc subgroep van deze studie. -De behandelduur was mediaan 18 maanden; oorspronkelijk was een studieduur van 42 maanden gepland. Door meer gevallen van ziekteprogressie dan verwacht, heeft men het studieprotocol aangepast en is de studie eerder gestopt. -Problemen met blinding en gemiste data

Selmaj 2013 ^[22] BOLD Kappos, 2016 ^[23] (Extension)	RCT, fase 2; dosisrespons studie Follow-up 6 mnd Extension: tot 24 maanden	RRMS (18–55 j) met ≥ 1 relapse in afgelopen j; ≥ 2 relapses in de afgelopen 2 j of ≥ 1 GD-gekleurde laesies op MRI; EDSS score 0–5.0	siponimod 2 mg (n=45) Placebo (n=45) [daarnaast armen met siponimod 0,25 mg 0,5 mg. 1,25 en 10 mg]	<i>Primair:</i> Dosis-respons relatie van 5 doses gemeten op het gecombineerde aantal nieuwe unieke actieve laesie (=gadolinium-enhancing laesies + T2 laesies) op MRI (CUALs) <i>Secundair:</i> • Aantal CUALs • nieuwe Gd T1 laesies • T2 laesies • ARR • % zonder relapsen • veiligheid	Fase 2 dosisresponsstudie
Kappos, 2010 ^[24] FREEDOMS	RCT, fase 3 Follow-up 24 mnd	RRMS (18–55 j) met ≥ 1 relapse in afgelopen j; ≥ 2 relapses in de afgelopen 2 j of ≥ 1 GD-gekleurde laesies op MRI; EDSS score 0–5.5	Fingolimod 0.5 mg (n=425) [Fingolimod 1.25 mg] Placebo (n=418)	<i>Primair:</i> ARR <i>Secundair:</i> Tijd tot 3-mnd CDP MSFC	
Calabresi, 2014 ^[25] FREEDOMS II	RCT, fase 3 Follow-up 24 mnd	RRMS (18–55 j) met ≥ 1 relapse in afgelopen j; ≥ 2 relapses in de afgelopen 2 j of ≥ 1 GD-gekleurde laesies op MRI; EDSS score 0–5.0	Fingolimod 0.5 mg (n=358) [Fingolimod 1.25 mg] Placebo (n=355)	<i>Primair:</i> ARR <i>Secundair:</i> Tijd tot 3/6-mnd CDP MSFC MRI eindpunten	

CLARITY	RCT, fase 3 Follow-up 96 weken	RRMS (18-55 j) met ≥ 1 relapse in afgelopen j; EDSS score 0-5.5	cladribine 3,5 mg/kg (n=433) [cladribine 5,25 mg/kg (n=456)] placebo (n=437)	<i>Primair:</i> ARR <i>Secundair:</i> % zonder relapsen Tijd tot 3-mnd CDP MRI eindpunten	
<i>Studies met uitkomsten voor de subpopulatie met relapsing SPMS, geïncludeerd door EUnetHTA^[10]</i>					
Andersen, 2004 Nordic SPMS study	RCT, fase 3 3 jaar	SPMS (18-65 j); EDSS tot 6,5	IFNβ-1a 22 µg SC 1x/week placebo		
Li, 2001 ^[26] SPECTRIMS Study Group ^[27]	RCT, fase 3 3 jaar	SPMS (18-55 j); EDSS 3- 6,5	IFNβ-1a 22 µg SC 3x/week IFNβ-1a 44 µg SC 3x/week		
Kappos, 2001 ^[28] European Study Group, 1998 ^[29]	RCT, fase 3 33 mnd	SPMS (18-55 j); EDSS 3- 6,5	IFNβ-1b 250 µg SC om de dag placebo		

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Evdoshenko, 2019 ^[30]	want subgroep van de EXPAND studie
Cohen, 2010 ^[31]	Want geen placebo arm in TRANSFORMS met fingolimod
Saida, 2012	Want in alleen Japanse populatie (aanvullend vanwege de schaarsheid van de data er toch weer bij betrokken)
Comi, 2017 ^[32]	Want open studie met fingolimod
Cohen, 2016 ^[33]	Want extensie van TRANSFORMS
Lublin, 2019 ^[34]	Want studie van fingolimod bij PPMS.
Beutler, 1996 ^[35]	Gaat over i.v. cladribine bij progressieve SPMS
Rice, 2000 ^[36]	Gaat over s.c. cladribine bij gemengde populatie van PPMS en SPMS; uitkomst gemeten als verschil op EDSS

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[13]	2020	Samenvatting van de productkenmerken siponimod
EMA ^[2]	2019	European Public Assessment Report (EPAR) siponimod
EMA / CBG ^[12]	2019	Samenvatting van de productkenmerken fingolimod
EMA / CBG ^[37, 20]	2011; 2015	European Public Assessment Report (EPAR); en Variaton report
NVN ^[9, 8]	2012 2020	Richtlijn Multiple Sclerose Addendum 'Ziektemodulerende Behandeling van Multiple Sclerose bij volwassenen'
ECTRIMS/EAN ^[38]	2017	ECTRIMS/EAN (Europese) Richtlijn multiple sclerosis
AAN ^[39]	2018	Amerikaanse Richtlijn

Bijlage 5: Uitgangswaarden en patiëntkarakteristieken

Variabelen *	EXPAND Siponimod 2 mg N=1651	EXPAND actieve subgroep (n=779)	BOLD siponimod 2 mg (n=241)	FREEDOMS I Fingolimod (2010) N=1272	FREEDOMS II fingolimod 0,5 mg N=1083
Leeftijd in jaar (gemid)	48	47	37	37	41
Geslacht is vrouw (%)	60	64	69	70	77
EDSS-score (gemid)	5,4	6	2.4	2.4	2.4
EDSS ≥ 6,0 (%)	56%	-	0%	0%	0
Ziekte duur MS vanaf begin symptomen (gemid)	16.8	15.6	7.2	8	10.4
Ziekte duur MS vanaf diagnose (gemid)	12.6	11,7	-	5	-
Ziekte duur SPMS (gemid)	3,7	3,2	nvt	nvt	nvt
% met T1 Gd laesie	21 %	45%	54 %	38 %	35%
Totaal volume T2 laesies (cm ³) (gemid)	15.3	12.4 (Gold, 2019) 17,8 (EUnetHTA)	6.4	6	5,5
% met eerder DMD gebruik T25WT	78%	76	41%	41%	74%
% met relapsen in ≤2 jaar	36 %	76% (Gold, 2019)	100%	- (ong. 100%)	- (ong. 100%)
Aantal relapsen in ≤2 jaar (gemid)	0,7	-	2,1	2,1	2,2
Aantal relapsen in afgelopen j.	0,2	-	1,3	1,5	1,4
ARR in placebo arm	0,16	0,54 (HR)	0,58	0,40	0,40

Bronnen zijn de publicaties, de EPAR en SmPC van siponimod en table 4.7 van het EUnetHTA rapport

* omdat er voor de subgroepen uit de interferon bèta studies, die zijn gebruikt voor de indirecte vergelijking bij actieve SPMS (Nordic SPMS studie, SPECTRIMS en de European Study), is hier geen informatie over de patiëntkarakteristieken, zijn deze studies niet in deze tabel opgenomen.

- geen waarde gevonden.

Bijlage 6: Risico op bias

Studies	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)*	Blinding of outcome assessment (detection bias)**	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other potential sources of bias
EXPAND -siponimod 2 mg	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	High	Low	Low
BOLD -siponimod 2 mg	Low	Low	Low	Unclear	nvt		Low	Low
FREEDOMS -fingolimod 0,5 mg	Low	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
FREEDOMS II -fingolimod 0,5 mg	Low	Unclear	Low	Low	High	High	Unclear	Low
Nordic SPMS Study -INFB	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	NA	Low	Low	High
European Study -INFB	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	High
SPECTRIMS Study -INFB	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low

* For investigator-evaluated outcomes.

** For EDSS-rater evaluated outcomes.

INFB= interferon beta

NA=not applicable.

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Table 7.1: Annualized relapse rate bij RRMS– indirecte vergelijking

Quality assessment							Effect				Quality	Importance
							Absolute		Relative			
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Annualized relapse rate (95% CI)	Annualized relapse rate (95% CI)	Siponimod 2 mg vs. placebo	Fingolimod 0.5 mg vs. placebo		
Siponimod 2 mg vs. placebo: Annualized relapse rate (follow-up: 6 months)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Serious ^A	Serious ^C	Not found	Siponimod 2 mg 0.20 (0.08-0.48)	Placebo 0,58 (0,34-1,0)	Rate ratio (95% CI): 0,34 ([0,12-0,96])		⊕⊕⊕○ LAAG	CRUCIAL
Fingolimod 0.5 mg vs. placebo: Annualized relapse rate (follow-up: 24 months)												
2	RCT (pooling)	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not found	Fingolimod 0.5 mg I: 0,18 (0,15-0,22) II: 0,20 (0,17-0,25)	Placebo 0,40 (0,34-0,47) 0,40 (0,34-0,48)		Rate ratio (95% CI) 0.50 (0.40-0.62)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAL
Indirecte vergelijking siponimod 2 mg vs. fingolimod 0.5 mg: Annualized relapse rate (follow-up 6 -24 months)												
3	Indirecte vergelijking 1 RCT en pooling	Not serious	Not serious	Very serious ^{A,B}	Serious ^C	Not found	Siponimod 2 mg 0.20 (0.08-0.48)	Fingolimod 0.5 mg I: 0,18 (0,15-0,22) II: 0,20 (0,17-0,25)	Rate ratio (95% CI): 0,34* (0,12-0,96])	Rate ratio (95% CI) 0.50 (0.40-0.62)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAL

Annotaties

A: De studie is niet opgezet om een effect op de ARR aan te tonen. De vervolgduur is erg kort, nl maar 6 maanden. Tijdens de extensie studie bleef de ARR in de siponimodgroep 0,20, waardoor maar met 1 punt is afgewaardeerd voor indirectness.

B: Er zijn grote verschillen in vervolgduur en opzet tussen de studies. De verschillen in placebo armen wijzen op grote verschillen. In de siponimod studie is de ARR in de placebo arm veel groter dan in de fingolimodstudies. Een indirecte vergelijking is hierdoor niet goed mogelijk.: -1 voor intransitivity.

C: Het 95% BI van het relatieve risico doorkruist zowel de klinische relevantiegrens van 0,70: -1 voor imprecisie

*: RRs berekend met logaritm- en antilog calculator. ORs berekend met odds ratio calculator

Table 7.2: Percentage zonder relaps bij RMS – indirecte vergelijking

Quality assessment							Effect				Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Absolute		Relative			
							Participants free from relapse:	Participants free from relapse:	Siponimod 2 mg vs. placebo	Fingolimod 0.5 mg vs. placebo		
Siponimod 2 mg vs. placebo: Participants free from relapse (follow-up: 6 weeks ~ 24 months)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Serious ^A	Serious ^C	Not found	Siponimod 2 mg 44/49 (90%)	Placebo 33/45 (73%)	OR (95% CI) 3,2 (1,03-9,97) RR (95% CI) 1.22 (1.0-1.50)*	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAL	
Fingolimod 0.5 mg vs. placebo: Participants free from relapse (follow-up: 24 months)												
2	RCT (pooling)	Not serious	Not serious	Serious ^A	Not serious	Not found	Fingolimod 0.5 mg/kg 555/783 (71%)	Placebo 378/773 (49%)	OR (95% CI) 2.54 (2.06-3.13)* RR (95% CI) 1.44 (1.28-1.63)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAL	
Indirect comparison Siponimod 2 mg vs. fingolimod 0.5 mg: Participants free from relapse (follow-up ~24 months)												
3	Indirecte vergelijking 1 RCT en pooling	Not serious	Not serious	Very serious ^{A,B}	Serious ^E	Not found	Siponimod 2 mg 44/49 (90%)	Fingolimod 0.5 mg/kg 555/783 (71%)	Siponimod 2 mg vs. fingolimod 0.5 mg RR (95% CI) 1.27(1.14-1.41)*	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAL	

A: De studie is niet opgezet om een effect op deze uitkomstmaat aan te tonen. De vervolgduur is erg kort, nl maar 6 maanden. Er is met 1 punt is afgewaardeerd voor indirectness..

B: Er zijn grote verschillen in vervolgduur, grootte en opzet van de studies. De verschillen in placebo armen wijzen op grote verschillen in populatie. In de siponimod studie zijn in de placebo arm veel meer patiënten zonder relapse dan in de fingolimodstudies (ook op de ARR waren er grote verschillen tussen de placebo-armen maar was de richting anders: grotere ARR in de placebo-arm van de siponimodstudie). Een indirecte vergelijking is hierdoor niet goed mogelijk.: -1 voor intransitivity.

C: Het 95% BI van het relatieve risico doorkruist the 1.25 grens van klinische relevantie: -1 voor imprecisie.

*: RRs berekend met relative risk calculator (bron). ORs berekend met odds ratio calculator

Tabel 7.3: Staken met de behandeling vanwege bijwerkingen bij RRMS – indirecte vergelijking

Quality assessment							Effect				Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Absolute		Relative			
							Staken vanwege bijwerkingen:	Staken vanwege bijwerkingen:	Siponimod 2 mg vs. placebo	Fingolimod 0.5 mg vs. placebo		
Siponimod 2 mg vs. placebo: Staken vanwege bijwerkingen (follow-up: 6 maanden)												
1	Randomised trial	Not serious	Not serious	Serious ^A	Serious ^D	Not found	Siponimod 2 mg 6/49 (12%)	Placebo 2/45 (4%)	RR (95% CI) 2,76 (0,59-12,96)*	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAL	
Fingolimod 0.5 mg/kg vs. placebo: Staken vanwege bijwerkingen (follow-up: 24 maanden)												
2	RCT (pooling)	Not serious	Serious ^E	Not serious	Serious ^C	Not found	Fingolimod 0.5 mg 104/783 (13%)	Placebo 71/773 (9%)	RR (95% CI) 1.42 (0.89-2.25)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAL	
Indirecte vergelijking siponimod 2 mg vs. fingolimod 0.5 mg: Staken vanwege bijwerkingen (follow-up 6-24 maanden)												
3	Indirecte vergelijking 1 RCT en pooling	Not serious	Serious ^E	Serious ^{AB}	Serious ^D	Not found	Siponimod 2 mg 6/49 (12%)	Fingolimod 0.5 mg 104/783 (13%)	Siponimod 2 mg vs. fingolimod 0.5 mg RR (95% CI) 0.92 (0.43-1.99)*	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAL	

A: De studie is niet opgezet om een effect op deze uitkomstmaat aan te tonen. De vervolgduur is erg kort, nl maar 6 maanden. Er is met 1 punt is afgewaardeerd voor indirectness.

B: Er zijn grote verschillen in vervolgduur en opzet tussen de studies. De verschillen in placebo armen wijzen op grote verschillen in de studiepopulaties. Een indirecte vergelijking is hierdoor niet goed mogelijk: -1 voor intransitiviteit.

C: Het 95% BI van het relatieve risico doorkruist de 1.25 grens van klinische relevantie: -1 voor imprecisie.

D: Het 95% BI van het relatieve risico doorkruist zowel de 0,75 als de 1.25 grens van klinische relevantie. Maar er zijn zeer weinig events, het BI is zeer groot en er is een grote mate van onnauwkeurigheid in de schattingen: -1 voor imprecisie.

E: Onverklaarbare heterogenity in fingolimod Cochrane review: -1 for inconsistency. $I^2=61\%$. Calebresi, 2014: fingolimod 0.5 mg: 66/358 vs. placebo: 37/355; RR=1.77 (95% CI: 1.22–2.57). Kappos, 2010: fingolimod 0.5 mg: 38/425 vs. placebo: 34/418; RR=1.10 (95% CI: 0.71-1.71).⁹

*: RRs berekend met relative risk calculator (bron). ORs berekend met odds ratio calculator.

Tabel 7.4: Ernstige bijwerkingen bij RRMS – indirecte vergelijking

Quality assessment							Effect				Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Absolute		Relative			
							Ernstige bijwerkingen:	Ernstige bijwerkingen:	Siponimod 2 mg vs. placebo	Fingolimod 0.5 mg vs. placebo		
Siponimod 2 mg vs. placebo: Ernstige bijwerkingen (follow-up: 6 maanden)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Serious ^A	Serious ^D	Not found	Siponimod 2 mg 4/49 (8%)	Placebo 0/45 (0%)*	RR (95% CI) 3.67 (0.43-31.65)*		⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAL
Fingolimod 0.5 mg vs. placebo: Ernstige bijwerkingen (follow-up: 24 months)												
2	RCT (pooling)	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^C	Not found	Fingolimod 0.5 mg 96/783 (12.3%)	Placebo 101/773 (13.1%)		RR (95% CI) 0.94 (0.72-1.22)*	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAL
Indirect comparison siponimod 2 mg vs. fingolimod 0.5 mg: Ernstige bijwerkingen: (follow-up 6 ~24 months)												
3	Indirecte vergelijking 1 RCT en pooling	Not serious	Not serious	Serious ^{AB}	Very serious ^{A,D}	Not found	Siponimod 2 mg 4/49 (8%)	Fingolimod 0.5 mg 96/783 (12.3%)	Siponimod 2 mg vs. fingolimod 0.5 mg RR (95% CI) 0.66 (0.26-1.74)*		⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAL

A: De studie is niet opgezet om een effect op deze uitkomstmaat aan te tonen. De vervolgduur is erg kort, nl maar 6 maanden. Er is met 1 punt is afgewaardeerd voor indirectness.

B: Er zijn grote verschillen in vervolgduur en opzet tussen de studies. De verschillen in placebo armen in de siponimod en fingolimod studies wijzen op verschillen in studiepopulatie. Een indirecte vergelijking is hierdoor niet goed mogelijk.: -1 voor intransitiviteit.

C: Het 95% BI van het relatieve risico doorkruist de 0,75 of 1.25 grens van klinische relevantie: -1 voor imprecisie.

D: Het 95% BI van het relatieve risico doorkruist zowel de 0,75 als de 1.25 grens van klinische relevantie. Maar er zijn zeer weinig events, het BI is zeer groot en er is een grote mate van onnauwkeurigheid in de schattingen: -1 voor imprecisie.

*: RRs berekend met relative risk calculator. Omdat de calculator de waarde 0 niet accepteert, is bij placebo (bij siponimodstudie) 1 /45 ingevuld.

Table 7.4: Summary of relative outcomes in the relapsing SPMS population using Bucher ITCs (Table 5.1. [10])

Comparator intervention	Regimen	Study ID(s)	Notable assumptions	Subgroup Bucher ITC results: Siponimod vs comparator (95% CI)				Certainty of the evidence ^a
				Type	Value	No. studies	No. participants	
Time to CDP-6 in subgroup: patients with relapses in the 4 years before study								
Rebif® (SC IFN-β-1a)	22 µg once a week	Nordic SPMS Study	-	HR	0.70 (0.43 - 1.15)	2	EXPAND – 1651 Nordic SPMS – 371 Total: 2022	Very low
Proportion with CDP-3 (33 months) in subgroup: patients with relapses in the 2 years before study								
Betaferon® (SC IFN-β-1b)	250 µg every other day	European Study	Imputation of censored data for EXPAND: last observation carried forward*	OR	0.88 (0.53 - 1.47)	2	EXPAND – 1651 European – 718 Total: 2369	Very low
Betaferon® (SC IFN-β-1b)	250 µg every other day	European Study	Compared subgroup RR of European Study with subgroup time-to-event HR of EXPAND**	RR compared to HR**	0.81 (0.57 - 1.15)	2	EXPAND – 1651 European – 718 Total: 2369	Very low
Time to CDP-3 in subgroup: patients with relapses in the 2 years before study								
Rebif® (SC IFN-β-1a)	44 µg three times weekly [†]	SPECTRIMS	-	HR	0.88 (0.55 - 1.42)	2	EXPAND – 1651 SPECTRIMS – 618 Total: 2269	Very low
ARR in subgroup: patients with relapses in the 2 years before study[†]								
Rebif® (SC IFN-β-1a)	22 µg three times weekly	SPECTRIMS	SPECTRIMS: assumed the rate ratio p-value=0.001 in order to calculate the 95% CI [†]	Rate ratio	1.10 (0.65 - 1.87)	2	EXPAND – 1651 SPECTRIMS – 618 Total: 2269	Very low
Rebif® (SC IFN-β-1a)	44 µg three times weekly	SPECTRIMS		Rate ratio	0.94 (0.59 - 1.49)	2	EXPAND – 1651 SPECTRIMS – 618 Total: 2269	Very low

Source: adapted from the technical reports provided by the MAH. p-values not reported by the MAH.

* [10]

** Must be interpreted with caution.

[†] Analysis of the ARR outcome for the relapsing subgroup in SPECTRIMS required making an assumption about the p-value (reported as "<0.001 for both doses") in order to calculate the 95% CI, which was not reported. The p-value was assumed to equal to 0.001 for each dose.

‡ Time to CDP-3 subgroup results not reported for the 22 µg dose in SPECTRIMS.

^a According to the GRADE methodology

Abbreviations: ARR=annualised relapse rate; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; IFN=interferon; OR=odds ratio; RR=relative risk ; SC IFNβ=subcutaneous interferon beta.

Literatuur

1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-86.
2. EMA. EPAR Mayzent. 2019. Geraadpleegd op mei 2020 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol* 2016; 80: 499-510.
4. Trust M. Secondary progressive multiple sclerosis. 2017. Geraadpleegd op mei 2020 via https://support.mstrust.org.uk/file/store-pdfs/Secondary_Progressive_MS_2017.pdf.
5. European Medicines A. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis Rev 2. 2015. Geraadpleegd op maart 2020 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf.
6. MSWeb. Niet 1 op 1000 maar 1 op 500 heeft MS. 2020. Geraadpleegd op mei 2020 via <https://www.msweb.nl/meer-over-ms/diagnose/niet-1-op-1000-maar-1-op-500-heeft-ms-2/>.
7. Khurana V, Sharma H and Medin J. Estimated prevalence of secondary progressive multiple sclerosis in the USA and Europe: results from a systematic literature search (P2.380). *Neurology* 2018; 90 (15 supplement).
8. NVN. addendum 'Ziektemodulerende Behandeling van Multiple Sclerose bij volwassenen' 2020.
9. NVN. Richtlijn Multiple Sclerose. 2012.
10. EUnethTA. Relative effectiveness assessment of pharmaceutical technologies. Siponimod for the treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease evidenced by relapses or imaging features of inflammatory activity. Joint Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnethTA; 2020. 169 pages. Report No.: PTJA08. Geraadpleegd op mei 2020 via <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/03/PTJA08-siponimod-final-assessment-report-v2.0.pdf>.
11. ZIN. GVS-advies cladribine (Mavenclad®) bij Relapsing Remitting Multiple Sclerose (RRMS). 2018. Geraadpleegd op mei 2020 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/01/24/gvs-advies-cladribine-mavenclad>.
12. EMA. Summary of Product Characteristics Gilenya. 2019. Geraadpleegd op mei 2020 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_nl.pdf.
13. European Medicines A. Siponimod Summary of Product Characteristics. 2019. Geraadpleegd op maart 2020 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_nl.pdf.
14. EMA. Summary of Product Characteristics Mavenclad 2020. Geraadpleegd op mei 2020 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf.
15. van Munster CE and Uitdehaag BM. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2017; 31: 217-36.
16. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple

- sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112 (Pt 1): 133-46.
17. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 1269-77.
 18. Hammond ER. Perspectives on Safety and Efficacy-The BOLD Phase 2 Extension Study of Siponimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 2016; 73: 1052-4.
 19. Metz LM and Liu WQ. Effective treatment of progressive MS remains elusive. *Lancet* 2018; 391: 1239-40.
 20. EMA. EPAR Gilenya. 2011. Geraadpleegd op mei 2020 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gilenya-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 21. 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: 1263-73.
 22. 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: 756-67.
 23. Kappos L, Li DK, Stuve O, et al. Safety and Efficacy of Siponimod (BAF312) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Dose-Blinded, Randomized Extension of the Phase 2 BOLD Study. *JAMA Neurol* 2016; 73: 1089-98.
 24. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
 25. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 545-56.
 26. Li DK, Zhao GJ and Paty DW. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology* 2001; 56: 1505-13.
 27. Spectrims SG. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496-504.
 28. Kappos L, Polman C, Pozzilli C, et al. Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001; 57: 1969-75.
 29. European Study G. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998; 352: 1491-7.
 30. Evdoshenko EP, Neofidov NA, Bakhtiyarova KZ, et al. [The efficacy and safety of siponimod in the Russian population of patients with secondary progressive multiple sclerosis]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2019; 119: 110-9.
 31. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15.
 32. Comi G, Patti F, Rocca MA, et al. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *J Neurol* 2017; 264: 2436-49.
 33. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 468-75.
 34. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1075-84.
 35. Beutler E, Sipe JC, Romine JS, et al. The treatment of chronic progressive multiple sclerosis with cladribine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 1716-20.
 36. Rice GP, Filippi M and Comi G. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI

- outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI Study Group. *Neurology* 2000; 54: 1145-55.
37. EMA. EPAR Variation report Gilenya 2015. Geraadpleegd op mei 2020 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/gilenya-h-c-2202-ii-0034-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
38. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; 24: 96-120.
39. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90: 777-88.