



(21105) MAYZENT, Novartis Pharma Schweiz AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2020

1 Zulassung Swissmedic

MAYZENT wurde von Swissmedic per 22. Oktober 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„MAYZENT wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit entzündlicher Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch klinische Schübe oder Bildgebung.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

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

Bei Multipler Sklerose werden drei Verlaufsformen unterschieden:

- primär progrediente Multiple Sklerose (primary progressive MS, PPMS)
- schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting MS, RRMS)
- sekundär progrediente Multiple Sklerose (secondary progressive MS, SPMS)

Die schubförmig verlaufende Multiple Sklerose (Relapsing multiple sclerosis, RMS) beschreibt den Verlauf der MS bei Patienten mit entweder RRMS oder sekundär progredienter MS (SPMS), bei denen weiterhin Schübe auftreten.

Im Hinblick auf die Krankheitsaktivität können die für die Entzündungsaktivität bei SPMS charakteristischen Merkmale Schübe- oder bildgebungsbezogen sein (d. h. Kontrastmittel-anreichernde T1-Läsionen oder aktive [neue oder sich neu vergrößernde] T2-Läsionen).

Derzeit gibt es keine definierten klinischen, bildgebenden, immunologischen oder pathologischen Kriterien, um den Übergang von RRMS zu SPMS zu bestimmen.

Bei SPMS Patienten nehmen die neurologischen und physischen Beeinträchtigungen im Laufe der Erkrankung auch unabhängig von Schüben stetig und irreversibel zu. Im Vergleich zu RRMS sind Patienten mit SPMS besonders durch eine reduzierte Mobilität gekennzeichnet. Hinzu kommen auch kognitive Beeinträchtigungen.

Die folgenden Arzneimittel sind bei SPMS indiziert: Interferon-beta-1b (BETAFERON) und Mitoxantron (NOVANTRON). Interferon beta-1a (REBIF) ist bei schubförmigen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (MS) und somit auch bei sekundär progredienter Multipler Sklerose mit Schubaktivität indiziert. OCREVUS ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiven schubförmigen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (MS) indiziert, dazu gehört auch die SPMS mit Schubaktivität.

Aus der Indikation von BETAFERON: «Der Nachweis der Wirksamkeit bei sekundär chronisch-progredienter MS erfolgte bei Patienten, die noch nie mit Interferonen behandelt wurden. Es ist unklar, ob Patienten mit Interferonbehandlungen in der Anamnese von einer erneuten Behandlung ebenfalls profitieren.»

Aus der Indikation von NOVANTRON «Novantron ist indiziert für die Behandlung von gehfähigen Patienten mit Multipler Sklerose bei rasch progredientem Verlauf und Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren. Die rasche Progression kann sich entweder als kontinuierliche Zunahme neurologischer Defizite mit und ohne überlagerte Schübe (sekundär progredienter Verlauf) oder als rasch akkumulierende Defizite aufgrund sich unvollständig zurückbildender Schübe (schubförmiger Verlauf mit Residuen) äussern.»

Aus der Indikation von REBIF: «Rebif ist indiziert [...]

- zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose

Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden.»

Indikationen von OCREVUS:

«Ocrevus ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiven schubförmigen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (MS) indiziert.

Ocrevus ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS) zur Verlangsamung der Krankheitsprogression und zur Reduzierung der Verschlechterung der Gehgeschwindigkeit indiziert.»

Studie 1 – A2304 (EXPAND) (NCT01665144)

Kappos L. et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase III study. Lancet 2018; 391 (10127): 1263-1273.

Gold et al. Efficacy of Siponimod in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients with Active Disease: The EXPAND subgroup analysis,ECTRIMS 2019, Poster P750

Kappos L. et al. Long-term Efficacy of Siponimod Treatment for up to 5 Years in Patients with SPMS: Analysis of the EXPAND Extension Study 2020 EAN Presentation

Giovannoni G. et al. Sustained reduction of disability and cognitive decline with long-term siponimod treatment in patients with active SPMS: EXPAND data up to 5 years. Poster No: P0238. Poster Presentation at the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, MSVirtual2020

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie mit variierender Behandlungsdauer.

Die Studiendauer war für einzelne Patienten variabel (mediane Studiendauer 21 Monate, Bereich 1 Tag bis 37 Monate).

1651 Studienteilnehmer, 2:1 randomisiert (1105 im Siponimod-Arm, davon 1099 behandelt; 546 im Placebo-Arm).

Wichtigste Einschlusskriterien:

- erwachsene Patienten zwischen 18 und 60 Jahren
- schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) in der Vorgeschichte (2010 Revised McDonald Kriterien)
- SPMS (definiert als kontinuierliche funktionelle Verschlechterung über mindestens 6 Monate in Abwesenheit oder unabhängig von Krankheitsschüben)
- EDSS-Punktwerten zwischen 3.0 und 6.5 (EDSS=Expanded Disability Status Scale)

- dokumentierte Progression im EDSS über einen Zeitraum von 2 Jahren vor Studienbeginn (≥ 1 Punkt bei EDSS < 6.0 zu Studienbeginn, ≥ 0.5 Punkte bei EDSS ≥ 6.0 zu Studienbeginn)
- Ohne Schub oder Kortikosteroidbehandlung innerhalb der letzten 3 Monate

Die klinischen Bewertungen wurden beim Screening, alle 3 Monate und zum Zeitpunkt eines Schubes durchgeführt. MRT-Bewertungen wurden beim Screening und alle 12 Monate durchgeführt.

Die medianen Ausgangswerte waren: Alter 49 Jahre, Dauer der Erkrankung 16 Jahre und EDSS-Wert 6.0. 64% der Patienten hatten in den 2 Jahren vor Studienbeginn keine Schübe und 76% hatten keine Gadolinium (Gd) anreichernden Läsionen auf ihrem Ausgangs-MRT-Scan; 78% der Patienten waren zuvor mit einer Therapie für ihre MS behandelt worden.

In der Subgruppe der Patienten (47.1%, n=779) mit Krankheitsaktivität (definiert als Patienten mit Schub in den 2 Jahren vor der Studie und/oder Vorhandensein von Gd-verstärkenden T1-Läsionen zu Studienbeginn) waren die Baseline-Eigenschaften ähnlich der Gesamtpopulation. Das mediane Alter betrug 47 Jahre, die mediane Krankheitsdauer 15 Jahre und der mediane EDSS-Wert zu Studienbeginn 6.0.

82% der mit Siponimod behandelten Patienten und 78% der Placebo-Patienten schlossen die Studie ab.

Nach ereignisabhängigem Studienende (mindestens 374 Fälle eines bestätigten Fortschreitens der Behinderung (confirmed disease progression, CDP) und mindestens 95% der Studienteilnehmer für mindestens 12 Monate behandelt) hatten Studienteilnehmer mit 6-monatiger bestätigter Behinderungsprogression in der Open Label Verlängerungsphase die Möglichkeit, die Therapie mit Siponimod weiterzuführen, auf open-label Siponimod zu wechseln oder eine andere MS-Therapie zu beginnen.

1220 Patienten wurden in die Open Label Verlängerungsphase eingeschlossen.

Intervention:

- Siponimod (finale Dosierung von 2 mg 1x täglich)
- Placebo 1x täglich

In einer Titrationsphase (Tag 1 bis Tag 6) wurde dabei zunächst Siponimod von 0.25 mg auf die finale Dosierung von 2 mg titriert. Die gleiche Prozedur wurde auch nach Dosisunterbrechungen von mind. 4 Tagen durchgeführt. Das Placebopräparat wurde mit einem identischen Dosierungsschema verabreicht.

Die Fachinformation sieht für Patientinnen und Patienten mit einem CYP2C9*2*3- oder *1*3-Genotyp eine Erhaltungsdosis von 1 mg vor. Dies war in der Studie nicht vorgesehen.

Vorgesehen war eine einmalige Dosisreduktion auf 1 mg/Tag, sowie Unterbrechung der Behandlung bei anhaltender Reduktion der Gesamtlymphozytenzahl im Blut. CYP2C9*3*3-Genotyp war ein Ausschlusskriterium der Studie.

Zur Behandlung von MS-Schüben waren bis zu 1000 mg Methylprednisolon pro Tag über 3-5 Tage erlaubt.

20% der Patienten erhielten die erlaubte Komedikation mit Fampridin.

Primärer Endpunkt:

Anteil der Patienten mit einer nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression (confirmed disability progression, CDP), definiert als ein Anstieg der Expanded Disability Status Scale (EDSS) um 1 Punkt (bei einem Ausgangswert von 3.0–5.0 Punkten) oder um 0.5 Punkte (bei einem Ausgangswert von 5.5–6.5 Punkten).

Resultat:

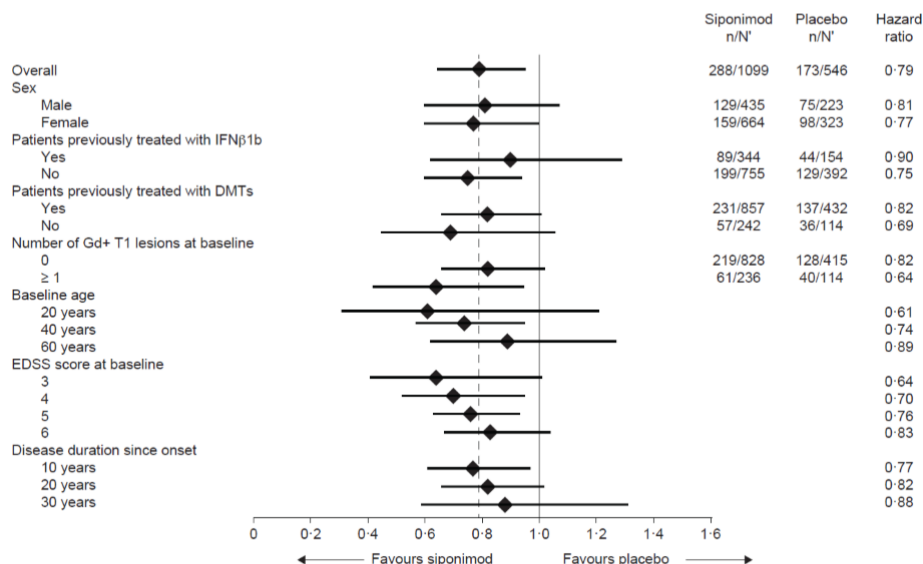
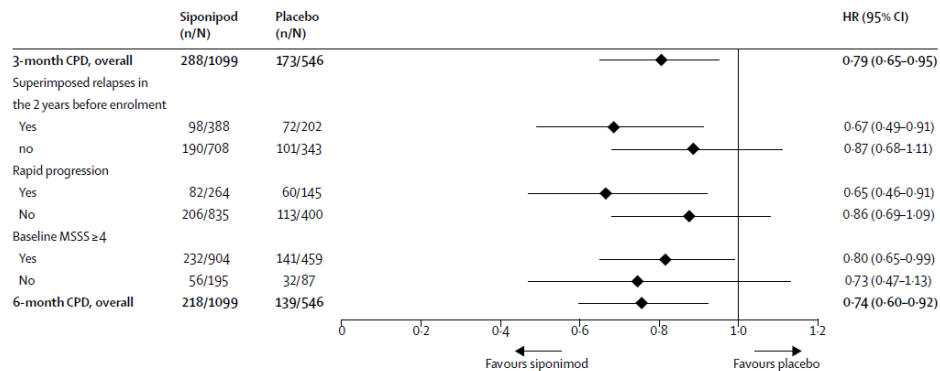
Siponimod: 26.3%, Placebo 31.7%, was einer statistisch signifikanten Reduktion der Behinderungs-

progression um 21% entspricht (HR: 0.79; 95% KI: 0.65-0.95; p=0.0134).

Subgruppe der Patienten mit Krankheitsaktivität:

Siponimod: 25%, Placebo 35%, Reduktion der Behinderungsprogression um 31% gegenüber Placebo (HR 0.69; 95% KI: 0.53-0.91; p=0.0094).

Weitere Subgruppenanalysen:



Sekundäre Endpunkte:

- Verschlechterung der Gehgeschwindigkeit eines zeiterfassten 25-Fuss-Gehtests, dem “Timed 25-Foot Walk” (25 Fuss entsprechen etwa 7.6 Metern), definiert als Verzögerung einer Verschlechterung um mindestens 20% zwischen Studienbeginn und Monat 3.
Resultat: Siponimod: 39.7%, Placebo 41.4%, Risikoreduktion: 6%, HR: 0.94; 95% KI: 0.80-1.10; p=0.44. → nicht statistisch signifikant.

Subgruppe der Patienten mit Krankheitsaktivität:

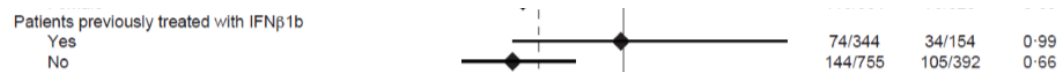
Resultat: Siponimod: 41.7%, Placebo 45.6%, HR: 0.86; 95% KI: 0.68-1.08; p=0.1879

- Veränderung des Volumens der T2-Läsionen gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwert Monate 12 und 24)
Resultat: Siponimod: +184 mm³ vs. +879 mm³ unter Placebo
Unterschied bei der Änderung des Volumens der T2-Läsionen: 79%, p<0.0001. Das hierarchische Testverfahren wurde vor Erreichen des Endpunkts beendet.
- Anteil der Patienten mit einer nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression (confirmed disability progression)
Resultat: Siponimod: 19.9%, Placebo 25.5%, Risikoreduktion: 26%, HR: 0.74; 95% KI: 0.60-0.92; nominal p=0.0058.

Subgruppe der Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität:

Resultat: Siponimod: 19%, Placebo 28%, Reduktion der Behinderungsprogression um 37% gegenüber Placebo (HR 0.63; 95% KI: 0.47-0.86; nominal p=0.0040).

Weitere Subgruppenanalyse:



- Wirksamkeit von Siponimod im Vergleich mit Placebo in Bezug auf die jährliche Schubrate und Zeit bis zum ersten Rezidiv, gemessen anhand des Effekts auf die bestätigte Rezidivrate, der Zeit bis zum ersten Schub sowie des Anteils an Patienten ohne Rezidive.
Resultat: ARR jährliche Schubrate: Siponimod: 0.071%, Placebo 0.152%, RR 0.45; 95% KI: 0.34-0.59, nominal p<0.0001. Risikoreduktion: 55%.

Subgruppe der Patienten mit Krankheitsaktivität:

Die ARR (all relapses and confirmed relapses) (bestätigte Schübe) war im Vergleich zu Placebo um 46% reduziert (ARR-Verhältnis 0.54; 95%-KI: 0.39-0.77), p=0.0005)

- Zeit bis zum ersten bestätigten Rezidiv
Resultat: HR 0.54; 95 KI: 0.41-0.70; p<0.0001. Risikoreduktion: 46%.
- Veränderung der Punktwerte im Vergleich zur Baseline auf der "12 Item MS Walking Scale" (MSWS-12)
Resultat: Bereinigter Mittelwert über alle Besuche (bis einschliesslich Monat 30): Differenz zwischen den Gruppen -1.77; 95% KI: -3.59-0.05; p=0.057
- Durchschnittliche kumulative Anzahl der Gd-anreichernden, T1-gewichteten Läsionen
Resultat: Siponimod: 0.08 vs. 0.60 Placebo
Verringerung der Rate: 86%, RR 0.14; 95% KI: 0.10-0.19; nominal p<0.0001

Subgruppe der Patienten mit Krankheitsaktivität:

Die relative Ratenreduktion über 24 Monate betrug 85% (Ratenverhältnis 0.155; 95% KI: 0.104; 0.231), p<0.0001.

- prozentuale Veränderung des Gehirnvolumens (MRI)
Resultat: Bereinigter Mittelwert Monat 12 und 24:
Siponimod: -0.50% vs. -0.65% Placebo. Reduzierung vs. Placebo: 23%, nominal p=0.0002

Subgruppe der Patienten mit Krankheitsaktivität:

Die Unterschiede im Prozentsatz der Veränderung des Gehirnvolumens (Durchschnitt über die Monate 12 und 24) im Vergleich zu Placebo betrugen 0,141% (95% KI: 0.020-0.261%).

- Anzahl von neuen/vergrösserten Läsionen in T2-gewichteten Bildern, gemittelt über alle Visiten, adjustierter Mittelwert
Resultat: Siponimod: 0.70 vs. 3.60 Placebo. RR 0.19; 95% KI: 0.16-0.24; p<0.0001. Verringerung der Rate: 81%.

Subgruppe der Patienten mit Krankheitsaktivität:

Die Unterschiede in der Veränderung des T2-Läsionsvolumens und im Prozentsatz der Veränderung des Gehirnvolumens

Resultat: Durchschnitt über die Monate 12 und 24 im Vergleich zu Placebo: -1163 mm³ (95% KI: -1484, -843 mm³)

Ratenverhältnis: 0.197, p<0.0001

- Die Veränderung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit beim Symbol Digit Modalities Test (SDMT) war ein explorativer Endpunkt.
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 4 Punkte beim Symbol Digit Modalities Test nach 6 Monaten:
Resultat: 16.0% vs. 20.9% Placebo
Risikoreduktion: 25%; p=0.0163

Subgruppe der Patienten mit Krankheitsaktivität:

17.7% vs. 23.7% Placebo HR: 0.73, 95% KI: 0.53-1.01, p=0.0561

- Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL), gemessen mit der Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): Eine höhere Punktzahl bei MSIS-29 deutet auf einen grösseren Einfluss der MS auf das tägliche Leben hin.
In der FAS-Analyse waren die bereinigten Mittelwertunterschiede von -2,89 im 12. Monat signifikant (p=0.0034), was Siponimod begünstigte, aber im 24. Monat wurde keine Signifikanz erreicht (p=0.3000).
Bei den psychologischen Impact-Scores wurde die statistische Signifikanz weder bei Monat 12 noch bei Monat 24 erreicht (0.0604 bzw. 0.6703).
- Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der European Quality of Life (EuroQoL) - EQ-5D
Der EQ-5D umfasste eine Klassifizierung des Gesundheitszustands und ein VAS-Thermometer. Bei den EQ-5D-Utility-Scores zeigte der kleine bereinigte Mittelwertunterschied zwischen den Behandlungsgruppen von 0.025 im 12. Monat einen statistisch signifikanten Unterschied (p=0.0392) zugunsten von Siponimod, aber die Signifikanz wurde im 24. Monat nicht erreicht (p=0.0913). Für den VAS-Thermometer-Score wurde die statistische Signifikanz für die angepassten Mittelwertunterschiede weder im Monat 12 noch im Monat 24 erreicht (p=0.0722, p=0.4712).

Langzeitwirksamkeit alle SPMS Patienten

Fünf-Jahres-Daten der EXPAND-Studie (Datenschnittpunkt April 2019)

Patienten, welche bei Eintritt in die Verlängerungsphase entweder weiterhin mit Siponimod behandelt wurden (Siponimod-Arm) oder welche die Behandlung von Placebo auf Siponimod wechselten (Placebo-Switch-Arm). 74.1% der randomisierten Patienten traten in die Verlängerungsphase ein; von diesen waren am 6. April 2019 noch 72.2% (593 Patienten) in der kontinuierlichen Siponimod-Gruppe und 71.4% (285 Patienten) in der Placebo-Siponimod-Gruppe in Behandlung.

- Bei Patienten im Siponimod-Arm war das Risiko einer 6-monatigen bestätigten Behinderungsprogression um 22.3% reduziert im Vergleich zum Placebo-Switch-Arm (HR 0.78 (95% KI: 0.66-0.92), p=0.0026).
- Die Zeit bis zum Auftreten einer 6-monatigen bestätigten Behinderungsprogression war zwischen dem 25. und 40. Perzentil gegenüber dem Placebo-Switch-Arm im Mittel um 49% verlängert.
- Das Risiko einer Verschlechterung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit beim Symbol Digit Modalities Test (SDMT) wurde in der kontinuierlichen Siponimod-Gruppe um 23% (HR 0.77; 95% KI 0.65-0.92; p=0.0047) reduziert im Vergleich zum Placebo-Switch-Arm.
- Die ARR war in der kontinuierlichen Siponimod-Gruppe im Vergleich zur Switch-Gruppe signifikant niedriger; der Vergleich zwischen den Gruppen zeigt eine 52%ige Reduktion (Ratenverhältnis 0.48; 95% KI 0.37-0.62; p<0.0001).

Langzeitwirksamkeit Patienten mit aktiver SPMS

Fünf-Jahres-Daten EXPAND-Studie (Datenschnittpunkt April 2019)

582 Patienten mit aktiver SPMS traten in die Verlängerungsphase ein.

- Bei Patienten mit aktiver SPMS im Siponimod-Arm war das Risiko einer 6-monatigen bestätigten Behinderungsprogression um 29% reduziert im Vergleich zu Patienten mit aktiver SPMS im Placebo-Switch-Arm (HR 0.71 (95% KI: 0.57-0.90), p=0.0044).

- Die Zeit bis zum Auftreten einer 6-monatigen bestätigten Behinderungsprogression war zwischen dem 25. und 40. Perzentil gegenüber dem Placebo-Switch-Arm im Mittel um 72% verlängert.
- Das Risiko einer Verschlechterung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit beim Symbol Digit Modalities Test (SDMT) wurde in der kontinuierlichen Siponimod-Gruppe um 33% (HR 0.67; 95% KI 0.53-0.86; p=0.0018) reduziert im Vergleich zum Placebo-Switch-Arm.
- Die ARR war in der kontinuierlichen Siponimod-Gruppe im Vergleich zur Switch-Gruppe signifikant niedriger; der Vergleich zwischen den Gruppen zeigt eine 40%ige Reduktion (p=0.0023).
- Die ARR in der kontinuierlichen Siponimod-Gruppe war im Hauptteil der Studie 0.11 und zum Datenschnitt April 2019 0.06, was einer Reduktion um 47% entspricht.

Sicherheit / Verträglichkeit

Sicherheit aus obgenannter Studie:

Unerwünschte Ereignisse: 89% unter Siponimod vs. 82% unter Placebo.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 18% unter Siponimod vs. 15% unter Placebo.

Lymphopenie, erhöhte Lebertransaminasekonzentration, Bradykardie und Bradyarrhythmie zu Beginn der Behandlung, Makulaödem, Bluthochdruck, Varizella-Zoster-Reaktivierung und Krämpfe traten mit Siponimod häufiger auf als mit Placebo.

Bradykardie, verminderte Herzfrequenz oder Sinusbradykardie bei 6% unter Siponimod und bei 3% unter Placebo.

Die Häufigkeit von Infektionen, bösartigen Tumoren und Todesfällen unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

Sehr häufige und häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus der Fachinformation:

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Hypertonie

Häufig: Herpes Zoster, Schwindel, Krampfanfälle, Tremor, Makulaödem, Bradykardie, Melanozytärer Nävus, Lymphopenie, Übelkeit Diarrhö, Schmerzen in den Extremitäten.

Medizinische Leitlinien

Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft

MS-Info Fachinformation der Schweizerischen Multiple Sklerose Gesellschaft 01.2020

https://www.multiplesklerose.ch/PDF/de/Infoblaetter/01_Medizinische_und_therapeutische_Fragen/MS-Info_Behandlung_bei_Multipler_Sklerose.pdf

	SPMS	
	WITH ACTIVITY	WITHOUT ACTIVITY
First line*	Betaferon®	Betaferon®
	Rebif®	
	Novantron®	
2nd line*		Novantron®
Off label**	Ocrelizumab	Cladribine
	Cladribine	Cyclophosphamide
	Cyclophosphamide	

ECTRIMS/EAN

Montalban X. et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol 2018; 25(2): 215–237.

“This guideline focuses on disease-modifying treatment for the adult population with MS, including all immunomodulatory and immunosuppressive drugs authorized by the EMA. It does not include recommendations concerning combination therapies or new active agents in the final stages of clinical evaluation that are not approved by the EMA at the time of publication.”

Siponimod ist deshalb noch nicht erwähnt.

“R5. Consider treatment with interferon-1a (sc) or -1b for patients with active secondary-progressive MS taking into account, in discussion with the patient, the dubious efficacy, as well as the safety and tolerability profile of these drugs. (weak)

R6. Consider treatment with mitoxantrone for patients with active secondary-progressive MS taking into account, in discussion with the patient, the efficacy, and specifically the safety and tolerability profile of this agent. (weak)

R7. Consider treatment with ocrelizumab or cladribine for patients with active secondary-progressive MS. (weak)”

Association of British Neurologists

revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis

“Primary or secondary progressive MS

None of the current disease-modifying treatments is recommended in non-relapsing secondary progressive MS or in primary progressive MS. Some people with relapsing secondary progressive MS, whose relapses are their main cause of increasing disability, may benefit from disease-modifying treatment.”

Qualitätshandbuch MS / NMOSD

4. überarbeitete und erweiterte Auflage Juli 2019

Herausgeber: Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V.

SPMS ¹	
mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
» Interferon-β 1a sc » Interferon-β 1b sc » Mitoxantron (» Cyclophosphamid) ⁴	» Mitoxantron (» Cyclophosphamid) ⁴

S2e-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose ist von 2014.

S2k-Leitlinie MS geplante Fertigstellung: 31.10.2020. Zum Zeitpunkt der Erstellung der Verfügung aber noch nicht publiziert.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Head-to-Head-Daten liegen keine vor.

EUnetHTA PTJA08. Authoring Team. 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

“Four randomised, double-blind, placebo-controlled trials were conducted in patients with SPMS (both active and non-active) and reported results for a relapsing subgroup for three DMTs compared to placebo: siponimod (EXPAND), interferon- β -1a (Nordic SPMS Study [13], SPECTRIMS [14,15]), and interferon- β -1b (European Study [16,17])”

“Clinical effectiveness results

The indirect comparisons using Bucher ITCs (Table 0.2) suggested that for siponimod:

- In comparison with interferon- β -1a 22 μ g once a week, there was no statistically significant difference in the risk of CDP-6 events (hazard ratio 0.70; 95%CI 0.43 to 1.15);
- In comparison with interferon- β -1b 250 μ g every other day, there was no statistically significant difference in the proportion of patients with CDP-3 events (hazard ratio vs relative risk 0.81; 95%CI 0.57 to 1.15);
- In comparison with interferon- β -1a 44 μ g three times weekly, there was no statistically significant difference in the risk of CDP-3 events (hazard ratio 0.88; 95%CI 0.55 to 1.42);
- In comparison with interferon- β -1a 22 μ g three times weekly, there was no statistically significant difference in the risk of ARR (hazard ratio 1.10; 95%CI 0.65 to 1.87);
- In comparison with interferon- β -1a 44 μ g three times weekly, there was no statistically significant difference in the risk of annualised relapse rate (ARR; hazard ratio 0.94; 95%CI 0.59 to 1.49).”

“An “active” SPMS subgroup, as defined in the EXPAND study, was not reported for comparator studies. Instead, “relapsing” subgroups were defined variably in each study, requiring comparison-specific relapsing SPMS subgroups to be derived from the EXPAND IPD to match the subgroup and outcome definitions of the specific comparator study. The MAH submitted an analysis that showed that the “active” and “relapsing” subgroups of EXPAND were similar with regards to the outcomes of time to three-month and six-month CDP compared to placebo.”

“Conclusion

For disability progression in patients with relapsing SPMS, indirect comparisons (using Bucher’s method [10]) of treatment effects from subgroup analyses showed no statistically significant differences between siponimod and interferon- β -1a 22 μ g once a week (hazard ratio 0.70; 95%CI 0.43 to 1.15), interferon- β -1b 250 μ g every other day (odds ratio 0.88; 95%CI 0.53 to 1.47), and interferon- β -1a 44 μ g three times weekly (hazard ratio 0.88; 95%CI 0.55 to 1.42). For relapse rate in patients with relapsing SPMS, an indirect comparison (using Bucher’s method [10]) of treatment effects from subgroup analyses showed no statistically significant differences between siponimod and interferon- β -1a 22 μ g three times weekly (relative risk 1.10; 95%CI 0.65 to 1.87) or 44 μ g three times weekly (relative risk 0.94; 95%CI 0.59 to 1.49). The quality of evidence underlying these comparisons is very low, indicating very little confidence in the effect estimate. Due to the serious limitations of the evidence, these results should be interpreted with caution.”

“There was no evidence, either direct or indirect, to evaluate the compared efficacy and safety of siponimod with most of the available comparators in use in current clinical practice in Europe for patients with active SPMS, namely ocrelizumab, natalizumab, fingolimod, cladribine and rituximab.”

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit wurde im primären Endpunkt nachgewiesen. Der Co-sekundäre Hauptendpunkt 25-Foot Walk erreichte die statistische Signifikanz nicht.

Die ersten Daten zur Langzeitwirksamkeit zeigen positive Resultate. Weitere Studiendaten werden noch folgen, weshalb eine Befristung erforderlich ist.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung

Die Therapie beginnt mit einer schrittweisen Erhöhung der MAYZENT-Dosis bis zur Erhaltungsdosis von 2 mg/Tag an Tag 6.

Dosistitration: 0.25 mg einmal täglich an Tag 1 und 2, einmal täglich 0.5 mg an Tag 3 (zwei Tabletten zu 0.25mg), 0.75 mg an Tag 4 (drei Tabletten zu 0.25 mg), 1.25 mg an Tag 5 (fünf Tabletten zu 0.25 mg).

Die empfohlene Erhaltungsdosis wird aufgrund des individuellen Metabolisierungsstatus des Patienten festgelegt, welcher durch eine Genotypisierung von Cytochrom P450 (CYP) 2C9 erhoben wird.

Erhaltungsdosis: Einmal täglich 2 mg (ca. 90% der Patienten) oder 1 mg (ca. 10% der Patienten) bei Genotyp CYP2C9*2*3 oder CYP2C9*1*3.

Dosisstärken/Packungsgrößen

Packung mit 28 Filmtabletten à 2 mg für 28 Tage,

Packung mit 120 Filmtabletten à 0.25 mg für 30 Tage,

Starterpackung mit 12 Filmtabletten à 0.25 mg.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA Assessment report EMA/CHMP/652767/2019

“With the present application, the applicant initially intended to seek approval of siponimod for the following indication: “Mayzent is indicated for the treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS).”

During the evaluation of the data and after Scientific Advisory Group (SAG) Neurology, the applicant has revised the proposed indication to: “Mayzent is indicated for the treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease evidenced by relapses or imaging features of inflammatory activity”.

“The prevalence of MS is highest in North America and Europe (140 and 108 per 100,000 respectively).”

“More than 50% of patients who suffer from a RRMS will within a median time of 15 to 20 years from onset, develop a secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) characterized by sustained disability with or without superimposed relapses.”

“There are no clear criteria that mark the transition from RRMS to SPMS. The transition is determined retrospectively based on evidence that disability progression had occurred independently of relapses, though relapses and focal inflammatory activity may continue to be present. In fact, the SPMS is a heterogeneous population including patients with relapses (usually with a prominent development of T2-weighted-Fluid-Attenuated Inversion Recovery (T2-FLAIR) lesions) and other patients without relapses.”

“In SPMS, accumulated CNS damage is usually presented as reduced ambulation and cognitive impairment, bulbar dysfunction, visual impairment, impaired arm function, fatigue, pain and depression and sphincter control issues.”

“The percentage of patients free of 3m-CDP events for the siponimod arm was 81.82 %, 69.39 % and 64.17 % for the year 1, 2, and 3, respectively. For the placebo arm, the corresponding estimates were 75.32 %, 65.03 % and 56.41 % for the year 1, 2 and 3, respectively.”

“Moreover, even in the presence of on-trial new T2 lesions and relapses which could have contributed to increased EDSS due to an incomplete of recovery (see estimates using re-baselining definition of 3m-CDP) only 30% of placebo and 25% siponimod patients experienced 6m-CDP for 3 years over the trial. This may suggest that biological redundancy is not extenuated, which usually happens in RRMS and in early SPMS (median time to SPMS conversion was 2.55 years).”

“In line with the results for T2 lesion volume, a 55.5% rate reduction for confirmed relapses for siponimod compared to placebo was observed in the trial which reinforces the effect of siponimod in SPMS via reduction of focal inflammatory activity. There was no effect on self-assessed walking ability (MSWS-12) in line with the lack of an effect on the T25W. Analysis of composite scores based on disease-relevant endpoints such as e.g. T25W, 9-HPT, and PASAT did not indicate an effect of siponimod. Overall, there were no significant differences in other exploratory results including patient-reported outcomes (quality of life) and other domain-specific disability scores including cognitive and visual endpoints.”

“The SAG experts considered that the patients included in the pivotal study represent only partly the full spectrum of patients to be included in the proposed indication – SPMS. In clinical practice, a significant percentage of the SPMS patients are with higher EDSS scores, are of older age and have longer disease duration than the ones, recruited in the presented clinical trial.

The recruited population is representative of the “early” phase of the SPMS, and the phase when the transition from RRMS course happens.”

FDA

NDA 209884 Mayzent (siponimod)

Summary Review

“Secondary progressive disease that occurs with continued relapses is described as active secondary progressive disease, with the relapses being the clinical manifestation, in part, of an inflammatory demyelination that is presumed to be distinct from the pathogenesis of the progressive component of the disease.”

“There was no significant benefit over placebo for the first key secondary endpoint, the time to 20% worsening on the Timed 25 Foot Walk (T25FW) test. With a sequential testing strategy, there is no basis for formal hypothesis testing in subsequent analyses. Nevertheless, the effect sizes and extremely low nominal p-values ($p < 0.0001$) for the annualized relapse rate (55% reduction) and T2 lesion volume change, endpoints that are typically assessed in MS trials and represent distinct domains from the primary endpoint, lend additional persuasiveness to the evidence of efficacy. In totality, the results from Study A2304 provide substantial evidence of effectiveness of siponimod.”

“The results, however, do not support the indication sought by the applicant, as insufficient evidence of a treatment benefit has been provided for patients with non-active (non-relapsing) secondary progressive disease, as described in greater detail in this memo.”

“The indication supported by the submitted data is therefore for the treatment of relapsing forms of MS, to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults. It must be emphasized that thirteen different therapies have been approved to treat relapsing forms of multiple sclerosis, and that the population for which siponimod will be indicated is the same as for those drugs. The siponimod labeling will be the first explicitly describing that relapsing forms of multiple sclerosis include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease”.

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG Siponimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftrag: A20-10

Stand: 13.05.2020

«Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Siponimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildung der entzündlichen Aktivität.»

«Zweckmäßige Vergleichstherapie: mit aufgesetzten Schüben: Interferon (IFN)- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab»

«Zweckmäßige Vergleichstherapie: ohne aufgesetzte Schübe: Best supportive Care (BSC)»

«Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Teilpopulation herangezogen, auf die folgende Kriterien zutreffen:

- kein klinischer Schub in den 2 Jahren vor Studieneinschluss, aber
- Aktivität in der Bildgebung (Magnetresonanztomografie [MRT]) in Form von Kontrastmittel-(Gadolinium[Gd]-)anreichernden Läsionen.

Damit umfasst die relevante Teilpopulation für die Fragestellung 2 128 (11,6 %) Patientinnen und Patienten im Siponimod + BSC-Arm und 61 (11,2 %) Patientinnen und Patienten im Placebo + BSC-Arm der Gesamtpopulation der Studie EXPAND.»

«Zur Bewertung des Zusatznutzens von Siponimod gegenüber IFN- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben hat der pU in seinem Dossier keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen für Siponimod ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.»

«Zur Bewertung des Zusatznutzens von Siponimod gegenüber Interferon (IFN)- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben liegen keine Daten vor, da keine relevante Studie identifiziert wurde.»

«Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe aus den vorgelegten Daten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.»

Addendum A20-51 Version 1.0 16.07.2020

«Die vom pU im Stimmungsverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Siponimod aus der Dossierbewertung A20-10 nicht.»

GB-A:

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 1:

«Die Beratungsgespräche aus den Jahren 2015 und 2018 bezogen sich auf ein breiteres Anwendungsgebiet mit folgendem Wortlaut: Siponimod wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit SPMS. Der G-BA unterschied 2015 hier zwischen Patienten mit bzw. ohne aufgesetzte Schübe. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für SPMS-Patienten mit aufgesetzten Schüben wurde IFN-beta 1a oder 1b bestimmt. Für SPMS-Patienten ohne aufgesetzte Schübe wurde Best Supportive Care oder, soweit geeignet, Mitoxantron bestimmt. In der Beratung im Jahr 2018 wurde diese Definition bestätigt. Gegenstand des Beratungsgesprächs vom 9. Mai 2019 war das auf Patienten mit aktiver Erkrankung eingeschränkte Anwendungsgebiet. Es erfolgte auch hier eine Unterteilung in Patienten mit bzw. ohne aufgesetzte Schübe. Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit aufgesetzten Schüben wurde um Ocrelizumab ergänzt. Bei Patienten ohne aufgesetzte Schübe entfiel Mitoxantron wegen geänderter Zulassung. Die Benennung der Subpopulationen wurde durch den G-BA nach Rückfrage durch die Novartis Pharma GmbH am 11. Dezember 2019 nach der Positive Opinion ergänzt um die Definition einer aktiven Erkrankung: „definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung“. Der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.»

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 3 A:

«Prinzipiell zählen zu den schubförmigen MS-Verläufen (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) demnach nicht nur die RRMS, sondern auch eine SPMS mit aufgesetzten Schüben.»

«Daraus ergeben sich vier Phänotypen der SPMS (12):

- aktiv mit Progression;
- aktiv ohne Progression;
- nicht aktiv mit Progression;
- nicht aktiv ohne Progression (stabile Erkrankung).

Letztlich ergibt sich aus diesen Klassifikationen folgende Unterteilung der SPMS:

- aktive Erkrankung:
 - mit aufgesetzten Schüben;
 - ohne aufgesetzte Schübe;
- nicht aktive Erkrankung.»

G-BA Beschluss vom 20.08.2020:

«a) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, mit aufgesetzten Schüben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Interferon-beta 1a oder Interferon-beta 1b oder Ocrelizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Siponimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, ohne aufgesetzte Schübe.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Siponimod gegenüber Best-Supportive-Care: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.»

Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Vom 20. August 2020

«Zu a) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, mit aufgesetzten Schüben: Für diese Patientengruppe stehen gemäß Zulassung folgende Wirkstoffe zur Verfügung: Azathioprin, Cladribin, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Mitoxantron sowie Ocrelizumab. Zur Behandlung der SPMS mit aufgesetzten Schüben bei Erwachsenen stehen neben neueren Wirkstoffen die im klinischen Alltag bewährten Interferone beta-1a und beta1b zur Verfügung. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Beta-Interferone als gleichrangig hinsichtlich ihres therapeutischen Einsatzes anzusehen.»

«Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde für Ocrelizumab bei Patienten mit RMS (RRMS oder SPMS mit aufgesetzten Schüben), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt wurden, deren Erkrankung aber nicht hochaktiv ist, auf Basis von zwei direktvergleichenden Studien ein Zusatznutzen gegenüber Interferon beta-1a festgestellt.»

HAS

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 22 JUILLET 2020

Siponimod MAYZENT 0,25 mg et 2 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

« Avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme secondairement progressive (SEP-SP) active telle que définie par des poussées ou des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire. »

« Certains interférons β -1b (BETAFERON et EXTAVIA) ont ainsi une AMM pour le traitement des SEPSP active³ et d'autres médicaments sont indiqués de façon non spécifique dans les SEP-R actives ou très actives (REBIF interféron β -1a, OCREVUS ocrelizumab et MAVENCLAD, cladribine). Les spécialités à base de mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) ont également une AMM dans le traitement des patients atteints de SEP-R hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe. »

NICE

Siponimod for treating secondary progressive multiple sclerosis [ID1304]

In development [GID-TA10436] Expected publication date: 18 November 2020

Final appraisal document Siponimod for treating secondary progressive multiple sclerosis Issue date: September 2020

"1 Recommendations

1.1 Siponimod is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating secondary progressive multiple sclerosis with evidence of active disease (that is, relapses or imaging features of inflammatory activity) in adults. It is recommended only if the company provides siponimod according to the commercial arrangement (see section 2)."

SMC

"Advice following a full submission: Siponimod (Mayzent®) is accepted for use within NHSScotland."

"This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/list price that is equivalent or lower."

Published 12 October 2020.

"In EXPAND, the primary outcome assessed disability progression confirmed after 3 months and not after 6 months as recommended by the EMA; 6-month CDP was a secondary outcome. CDP was based on the EDSS score and it is recognised that this does not adequately assess upper limb function and cognitive impairment."

"The EMA recommends that disability progression is maintained on a long-term basis and since the course of disability in MS is slow, a follow up of at least 5 years may be needed. The results on longer term treatment effects from the open-label extension phase of EXPAND, with treatment up to 10 years, should address this."

NCPE

Rapid Review outcome: «A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost ef-

fectiveness of siponimod compared with the current standard of care.”

Siponimod (Mayzent®) HTA ID: 19053

Current status: Awaiting response from Applicant.

Medizinischer Bedarf

Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf für bei SPMS wirksame Therapien. MAYZENT zeigt seine Wirkung nur in einer Teilpopulation der SPMS Patienten. Die zugelassenen Therapiealternativen sind bei SPMS entweder ungenügend untersucht bzw. zeigen auch nur in einer Teilpopulation eine Wirkung. Dazu kommt, dass einige der bisher eingesetzten Therapien schlecht vertragen werden.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der medizinische Bedarf ist vorhanden und der Platz in der Therapielandschaft ist klar. Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für MAYZENT 28 Filmtabletten 2 mg:

Präparat (Wirkstoff)	Dosierung	Packung	Dosis/ Packg. [mcg bzw. mg]	FAP [Fr.]	Dosis pro Applikation [mcg]	Appl. pro 7 Tage	Dosis [mcg/Woche] bzw. [mg/Jahr]	TTK	JahresTK [Fr.] (365 Tage)
REBIF (Interferon beta-1a ADNr)	44 µg, 3x wöchentlich ab der fünften Woche	Inj Lös 44 mcg/0.5 ml, 12 Pen	528	1'108.88	44	3	132.00	39.60	14'455.04
	44 µg, 3x wöchentlich ab der fünften Woche	Inj Lös 44 mcg/0.5 ml, 12 Fertspr	528	1'100.88	44	3	132.00	39.32	14'350.76
	Durchschnitt								14'402.90
OCREVUS (Ocrelizumab)	600 mg alle 6 Monate (26 Wochen)	Inf Konz 300 mg/10ml	300	4'828.06	6'000		1'200.00	52.91	19'312.24
MAYZENT (Siponimod)	2 mg täglich	Filmtabletten, 2 mg, 28 Stk.	56		2	7	730		
TQV Niveau									16'857.57
TQV Preis Filmtabletten 2 mg, 28 Stk.									1'293.18

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 10. November 2020, Preisen aus 7 Referenzländern (A, D, DK, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1447/DKK und Fr. 0.1014/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende durchschnittliche Preise:

	APV (FAP)
Filmtabletten, 2 mg, 28 Stk.	Fr. 1'802.85
Filmtabletten, 0.25 mg, 120 Stk.	Fr. 1'811.83
Filmtabletten, 0.25 mg, 12 Stk.	Fr. 239.72

- APV und TQV von Filmtabletten 2 mg, 28 Stk. werden je hälftig gewichtet,

- zu linearen Preisen pro Tagesdosis (30 Tagesdosen für Packung mit 0.25 mg 120 Stk., bzw. 5 Tagesdosen für Packung mit 0.25 mg 12 Stk.) berechnet ausgehend von Filmtabletten 2 mg, 28 Stk.
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabletten, 2 mg, 28 Stk.	Fr. 1'548.02	Fr. 1'759.30
Filmtabletten, 0.25 mg, 120 Stk.	Fr. 1'658.59	Fr. 1'880.55
Filmtabletten, 0.25 mg, 12 Stk.	Fr. 276.43	Fr. 333.75

- mit einer befristeten Limitierung:
*„Erstverschreibung durch den Facharzt für Neurologie.
Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit entzündlicher Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch klinische Schübe oder Bildgebung.“*
- mit folgenden Auflagen:
 - 18 Monate nach Aufnahme von MAYZENT in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von MAYZENT zu überprüfen. Dem BAG sind hierzu anfangs des 17. Monats nach Aufnahme von MAYZENT in die SL das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen und ein aktualisierter TQV einzureichen, damit gegebenenfalls eine Preissenkung fristgerecht auf den 1. Juni 2022 erfolgen kann. Liegt der mittels im Mai 2022 gültigen APV und im Mai 2022 gültigen TQV ermittelte wirtschaftliche Preis zum Zeitpunkt 18 Monate nach Aufnahme in die SL unter dem aktuellen FAP, so ist der FAP auf den ermittelten wirtschaftlichen Preis zu senken.
 - Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann. Ohne Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird MAYZENT nicht mehr in der SL aufgeführt werden.
 - Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches ist neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, Folgendes einzureichen: Neue Publikationen der noch laufenden beziehungsweise in der Zwischenzeit abgeschlossenen Studien in den zugelassenen Indikationen, Publikationen zu therapierelevanten Guidelines und aktuelle Bewertungen ausländischer Institutionen (NICE, IQWiG, etc.).
 - (21105) MAYZENT muss per 01. Dezember 2020 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist.,

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. November 2023.