



IQWiG-Berichte – Nr. 948

# **Siponimod (multiple Sklerose) –**

## **Addendum zum Auftrag A20-10**

### **Addendum**

Auftrag: A20-51  
Version: 1.0  
Stand: 16.07.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Siponimod (multiple Sklerose) – Addendum zum Auftrag A20-10

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

23.06.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-51

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Cornelia Rüdig
- Katharina Biester
- Michaela Florina Kerekes
- Matthias Maiworm

**Schlagwörter:** Siponimod, Multiple Sklerose, Nutzenbewertung, NCT01665144

**Keywords:** Siponimod, Multiple Sclerosis, Benefit Assessment, NCT01665144

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Teilpopulation aus der Studie EXPAND für Fragestellung 2 (aktive SPMS         ohne aufgesetzte Schübe).....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Ergebnisse zu den Endpunkten kognitive Funktion (erhoben mittels SDMT         und BVMT-R), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS).....</b>	<b>5</b>
<b>2.3 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen .....</b>	<b>6</b>
<b>2.4 Zusammenfassung.....</b>	<b>7</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>8</b>
<b>Anhang A – Nachgereichte Analysen des pU.....</b>	<b>10</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Siponimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 2: Subgruppen (Morbidität, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (vom pU berücksichtigte Population für Fragestellung 2, aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe) .....	10
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (vom pU berücksichtigte Population für Fragestellung 2, aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe) .....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test – Revised
DMT	Disease Modifying Therapy (krankheitsmodifizierende Therapie)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
INF	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
MS	multiple Sklerose
pU	pharmazeutischer Unternehmer
s.c.	subkutan
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SGB	Sozialgesetzbuch
SPMS	sekundär progrediente multiple Sklerose
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.06.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-10 (Siponimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Das Anwendungsgebiet für Siponimod, die sekundär progrediente multiple Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität [2], ist zur Bewertung des Zusatznutzens in 2 Fragestellungen aufgeteilt und differenziert zwischen Patientinnen und Patienten mit aufgesetzten Schüben und solchen ohne aufgesetzte Schübe. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Siponimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 2 (aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe) hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [3] Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie EXPAND [4-12] vorgelegt, die aus seiner Sicht die Patientinnen und Patienten mit SPMS ohne aufgesetzte Schübe umfasst (siehe Dossierbewertung Abschnitt 2.4.1.2). Ca. 3 Viertel dieser Patientinnen und Patienten hatten vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende Therapie (Disease Modifying Therapy [DMT]) zur Behandlung der multiplen Sklerose (MS) erhalten, die vor Studienbeginn abgesetzt worden war. Für die Dossierbewertung blieb der Zeitpunkt des Absetzens unklar. Eine Subgruppenanalyse zu dem Merkmal DMT-Vorbehandlung (ja vs. nein) im Dossier zeigte, dass die in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie EXPAND beobachteten Krankheitsschübe fast ausschließlich bei Patientinnen und Patienten beobachtet wurden, die vor Studienbeginn eine solche MS-Therapie erhalten hatten. Dies ließ vermuten, dass diese Krankheitsschübe solche Schübe waren, die durch eine vorangegangene MS-Therapie erfolgreich unterdrückt worden waren. Somit wurden die Ergebnisse zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe nicht als Vorteil von Siponimod interpretiert.

Im Stellungnahmeverfahren hat der pU über die Angaben im Dossier hinausgehende Informationen zur Fragestellung 2 vorgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der nachgereichten Daten zu folgenden Punkten beauftragt:

- Auswertung der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „bestätigte Krankheitsschübe“ in Abhängigkeit des Absetzens der Vortherapie > 1 Jahr vs. < 1 Jahr vor Studienbeginn
- Auswertung der jährlichen Schubrate bestätigter Krankheitsschübe unter Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit einer krankheitsmodifizierenden DMT-Vorbehandlung (nur Interferon[IFN]-beta 1a und 1b) in den 2 Jahren vor Studienbeginn
- Auswertung der unerwünschten Ereignisse (UEs) seit Studienbeginn mit Berücksichtigung der Ereignisse nach Behandlungswechsel
- Auswertung der korrigierten Analyse zum Programmierfehler bei den Morbiditätspunkten Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVMT-R) und European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions – visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## 2 Bewertung

Die Bewertung umfasst vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichte Daten aus der Studie EXPAND für die von ihm herangezogene Population zur Nutzenbewertung von Siponimod bei Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe (Fragestellung 2 der Dossierbewertung A20-10).

Insgesamt zeigen die vom pU nachgereichten Daten für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe in den Subgruppenanalysen zum Merkmal Absetzen der DMT-Vorbehandlung (> 12 Monate vs. ≤ 12 Monate vor Studienbeginn), dass die von ihm im Dossier für Fragestellung 2 vorgelegte Teilpopulation der Studie EXPAND einen bedeutenden Anteil an Patientinnen und Patienten umfasst, bei dem davon auszugehen ist, dass aufgrund der Vorbehandlung Krankheitsschübe vor Eintritt in die Studie erfolgreich unterdrückt wurden. Diese Patientinnen und Patienten bilden damit nicht die relevante Teilpopulation der Fragestellung zur aktiven SPMS ohne aufgesetzte Schübe ab.

Der pU reicht im Stellungnahmeverfahren für die relevante Population selektiv ausschließlich Analysen für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe nach. Damit fehlen für die Population der Patientinnen und Patienten, die für Fragestellung 2 herangezogen werden können, Ergebnisse zu allen anderen patientenrelevanten Endpunkten der Studie EXPAND. Eine Aussage zum Zusatznutzen von Siponimod für Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe ist daher nicht möglich.

Davon unbenommen reicht der pU auch für die von ihm im Dossier herangezogene Teilpopulation der Studie EXPAND mit den nachgereichten Daten zu UE-Endpunkten erneut keine verwertbaren Daten ein. Somit liegen auch für die von ihm als relevant erachtete Teilpopulation zur Fragestellung 2 keine Daten zur Abwägung von Nutzen und Schaden zur Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen von Siponimod vor.

Die oben zusammengefassten Bewertungen werden im Folgenden im Detail erläutert.

### 2.1 Teilpopulation aus der Studie EXPAND für Fragestellung 2 (aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)

In der Dossierbewertung zum Auftrag A20-10 zeigte sich auf Basis der vom pU vorlegten Daten für die Teilpopulation aus der Studie EXPAND für die Fragestellung 2 für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe ein Effekt zum Vorteil von Siponimod + Best supportive Care (BSC) gegenüber Placebo + BSC. Wie in der Dossierbewertung beschrieben waren allerdings ca. 3 Viertel der insgesamt 189 Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulation mit einer den Krankheitsverlauf modifizierenden MS-Therapie vorbehandelt. Diese Therapie war während der Studie nicht erlaubt und wurde bei Patientinnen und Patienten vor Studieneintritt abgesetzt. Die im Studienverlauf beobachteten Krankheitsschübe konnten somit solche Schübe sein, die durch die vorangegangene MS-Therapie erfolgreich unterdrückt worden waren. Da die im Studienverlauf beobachteten Krankheitsschübe fast ausschließlich bei Patientinnen oder

Patienten beobachtet wurden, die vor Studienbeginn mit einer solchen MS-Therapie vorbehandelt waren (siehe Dossierbewertung A20-10, Anhang C) und der Zeitpunkt des Absetzens vor Studienbeginn dieser Therapien unklar war, war der beobachtete Effekt zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe aus der Studie EXPAND für die Fragestellung 2 der Dossierbewertung nicht als Vorteil von Siponimod interpretierbar.

Der pU reicht im Stellungnahmeverfahren folgende Analysen nach:

- 1) Auswertung der jährlichen Schubrate bestätigter Krankheitsschübe zu der von ihm betrachteten Teilpopulation aus der Studie EXPAND ohne Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit IFN-beta 1a subkutan (s.c.) und IFN-beta 1b s.c. in den 2 Jahren vor Studienbeginn
- 2) Subgruppenanalysen zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe bezüglich des Merkmals Absetzen der DMT-Vorbehandlung ( $> 12$  Monate vs.  $\leq 12$  Monate vor Studienbeginn). Der pU legt jeweils Analysen unter Einschluss und unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten vor, die vor Eintritt in die Studie keine entsprechende Vorbehandlung erhalten haben (DMT-naiv).

#### **Auswertungen ohne Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit IFN-beta 1a s.c. und 1b s.c. in den 2 Jahren vor Studienbeginn**

Der pU legt in seiner Stellungnahme [13] eine Analyse vor, die Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit IFN-beta 1a und 1b (jeweils s.c.) in den 2 Jahren vor Studienbeginn ausschließt. Diese Analyse ist nicht angemessen zur Klärung der Frage, ob die in der Studie EXPAND beobachteten bestätigten Krankheitsschübe maßgeblich solche sind, die durch die vorangegangene MS-Therapie erfolgreich unterdrückt wurden. So geht aus den ebenfalls in der Stellungnahme nachgereichten Informationen zur Vorbehandlung hervor, dass von den Patientinnen und Patienten mit Schubereignissen in der Studie ca. 42 % Glatirameracetat erhalten haben. Somit ist es nicht sachgerecht, lediglich die Patientinnen und Patienten mit IFN-beta 1a und 1b (jeweils s.c.) auszuschließen. Diese vom pU vorgelegte Analyse wird daher nicht weiter berücksichtigt.

#### **Subgruppenanalysen zum Merkmal Absetzen der DMT-Vorbehandlung ( $> 12$ Monate vs. $\leq 12$ Monate vor Studienbeginn) zu dem Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe**

Der pU legt zum Merkmal Absetzen der DMT-Vorbehandlung ( $> 12$  Monate vs.  $\leq 12$  Monate vor Studienbeginn) Analysen vor, die auch die DMT-naiven Patientinnen und Patienten umfassen und Analysen, die diese Patientinnen und Patienten ausschließen. Der Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten aus der Analyse ist nicht sachgerecht, weil Patientinnen und Patienten ohne DMT-Vorbehandlung ohne aufgesetzte Schübe vor Studienbeginn explizit von der vorliegenden Fragestellung 2 umfasst sind. Aus diesem Grund werden die Analysen unter Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten nicht weiter betrachtet.

Aus den nachgereichten Daten ist ableitbar, dass in den Subgruppenanalysen zum Merkmal Absetzen der DMT-Vorbehandlung ( $> 12$  Monate vs.  $\leq 12$  Monate vor Studienbeginn) unter Berücksichtigung der DMT-naiven Patientinnen und Patienten diese in der Subgruppe „DMT-Freiheit vor Studienbeginn  $> 12$  Monaten“ enthalten sind. Dieses Vorgehen ist adäquat. Diese vom pU nachgereichten Analysen (siehe Tabelle 2, Anhang A) zeigen, dass 13 der insgesamt 25 Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub im Studienverlauf ihre DMT erst innerhalb der 12 Monate vor Eintritt in die Studie abgesetzt haben. Der relative Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Krankheitsschub im Studienverlauf in der Gruppe mit DMT-Freiheit  $\leq 12$  Monate vor Studienbeginn ist mit ca. 18 % fast doppelt so groß wie der relative Anteil von ca. 10 % in der Gruppe mit DMT-Freiheit seit mehr als 12 Monaten vor Studienbeginn. Für Patientinnen und Patienten mit DMT-Freiheit  $\leq 12$  Monate vor Studienbeginn unterstützen die nachgereichten Analysen die Annahme aus der Dossierbewertung, dass die im Studienverlauf beobachteten Krankheitsschübe solche Schübe sind, die durch eine DMT-Vorbehandlung erfolgreich unterdrückt worden waren.

Vorausgesetzt, dass der Trennwert von 12 Monaten angemessen ist, um die Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe von solchen mit aufgesetzten Schüben zu differenzieren, umfasst die vom pU im Dossier vorgelegte Population für Fragestellung 2 insgesamt ca. 38 % Patientinnen und Patienten, bei denen nicht von einer SPMS ohne aufgesetzte Schübe ausgegangen werden kann (49 Patientinnen und Patienten im Siponimod + BSC-Arm, 22 im Placebo + BSC-Arm). Diese Population ist damit für die Bewertung von Fragestellung 2 nicht geeignet.

Auswertungen für die Population aus der Studie EXPAND, für die auf Basis der vorliegenden Daten von einer SPMS ohne aufgesetzte Schübe ausgegangen werden kann (also DMT-Freiheit  $> 12$  Monate vor Studienbeginn oder DMT-naiv), legt der pU allerdings nur selektiv für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe vor. Für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte der Studie EXPAND fehlen entsprechende Auswertungen. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (siehe Tabelle 2, Anhang A) nicht weiter interpretiert, da eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Siponimod für Patientinnen und Patienten ohne aufgesetzte Schübe nicht möglich ist.

## **2.2 Ergebnisse zu den Endpunkten kognitive Funktion (erhoben mittels SDMT und BVMT-R), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)**

Für die Nutzenbewertung lagen für die Endpunkte kognitive Funktion (erhoben mittels SDMT und BVMT-R) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) keine verwertbaren Auswertungen vor, da davon ausgegangen wurde, dass die vorliegenden Ergebnisse auf Auswertungen mit einem Programmierfehler beruhen. In seiner schriftlichen Stellungnahme bestätigt der pU den Fehler in den Daten im Dossier und reicht Auswertungen anhand des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für diese Endpunkte unter Korrektur des Programmierfehlers nach. Wie auch schon in der Dossierbewertung liegen für die nachgereichten Auswertungen

keine Effektschätzungen über den gesamten Studienzeitraum vor, sondern nur zu Monat 12 und 24.

Die vom pU nachgereichten Analysen zu den oben genannten Endpunkten beruhen auf der von ihm als relevant erachteten Teilpopulation. Wie in Abschnitt 2.1 beschrieben, umfasst diese Teilpopulation allerdings einen bedeutsamen Anteil Patientinnen und Patienten, von denen nicht ausgegangen werden kann, dass sie zu Studienbeginn eine aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe hatten und damit für die Fragestellung 2 nicht zu betrachten sind. Daher werden die vom pU korrigierten Auswertungen nur ergänzend in Tabelle 3 (Anhang A) dargestellt. Es werden dabei die Auswertungen zu Monat 12 dargestellt (zur Begründung siehe Dossierbewertung Abschnitt 2.4.2.3). Für die Ergebnisse des SDMT, BVMT-R und EQ-5D VAS liegt jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da 14,8 % der Patientinnen und Patienten im Placebo + BSC-Arm nach Abbruch der verblindeten Behandlung mit der Studienmedikation zu Siponimod gewechselt haben (siehe auch Dossierbewertung, Abschnitt 2.4.2.2). Für die Ergebnisse des BVMT-R kommt hinzu, dass ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde (> 10 %). Insgesamt zeigen die vom pU nachgereichten Ergebnisse für keinen der Endpunkte einen statistisch signifikanten bzw. relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### **2.3 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Wie in Abschnitt 2.4.2.1 der Dossierbewertung A20-10 beschrieben waren die vom pU mit seinem Dossier vorgelegten Auswertungen zu UEs aus den folgende Gründen für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. In der Studie EXPAND sollten Endpunkte zu Nebenwirkungen bis zum Studienende erfasst werden, unabhängig davon, ob die Patientin oder der Patient sich nach Abbruch der verblindeten Behandlung für eine Behandlung mit Siponimod oder eine andere MS-Therapie entschied. Für das Dossier lagen (für die vom pU vorgelegte Population) jedoch zu allen UE-Endpunkten keine Auswertungen über den gesamten Studienzeitraum, sondern nur für den Zeitraum der verblindeten Behandlung mit der randomisiert zugeteilten Studienmedikation vor. Ein weiterer Grund dafür, dass die Auswertungen nicht verwertbar waren, lag im Umgang des pU mit krankheitsspezifischen Ereignissen in der Auswertung. Für das Dossier rechnete der pU neben eindeutig der Erkrankung zuzuordnenden Ereignissen (wie z. B. das „Multiple Sklerose Rezidiv“), auch Ereignisse heraus, die sowohl Symptomatik als auch Nebenwirkung sein können (zum Beispiel: „Abdominalschmerz“ und „Schmerz“). Wie auch schon in der Dossierbewertung beschrieben, war im Studienprotokoll der Studie EXPAND festgelegt, Schübe, sowie Behinderungsprogression regelhaft nicht als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zu erfassen, es sei denn sie waren ungewöhnlich schwer oder traten unerwartet auf. Dieses für die Studie festgelegte Vorgehen für die Gesamtrate zu SUEs wurde bereits in der Dossierbewertung als ausreichend angemessen für die Nutzenbewertung erachtet.

Der pU liefert mit seiner Stellungnahme Auswertungen zu UEs nach, in denen er zwar den gesamten Studienzeitraum berücksichtigt. Er adressiert aber nicht, wie er bei diesen

Auswertungen mit Ereignissen umgegangen ist, die sowohl Symptomatik als auch Nebenwirkung sein können. In der mündlichen Anhörung [14] bestätigt der pU, dass er das Vorgehen wie im Dossier gewählt hat. Aus diesem Grund sind auch die mit der Stellungnahme nachgelieferten Auswertungen zu UEs nicht verwertbar. Überdies beziehen sich diese Auswertungen wiederum auf die vom pU für Fragestellung 2 als relevant erachtete Teilpopulation aus der Studie EXPAND, die für die Bewertung nicht geeignet ist.

## 2.4 Zusammenfassung

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

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Siponimod unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-10 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Siponimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität			
1	mit aufgesetzten Schüben	Interferon(IFN)- $\beta$ 1a oder 1b oder Ocrelizumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	ohne aufgesetzte Schübe	Best supportive Care (BSC) <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Siponimod (multiple Sklerose): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-10 [online]. 13.05.2020 [Zugriff: 02.06.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 915). URL: [https://www.iqwig.de/download/A20-10\\_Siponimod\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A20-10_Siponimod_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. Novartis. Fachinformation Mayzent (Stand: 02/2020). 2020.
3. Novartis Pharma. Siponimod (Mayzent): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 04.02.2020 [Zugriff: 18.06.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/519/#dossier>.
4. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391(10127): 1263-1273.
5. Novartis Pharmaceuticals. Exploring the efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.09.2019 [Zugriff: 17.02.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01665144>.
6. Novartis Pharmaceuticals. Exploring the efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.09.2019 [Zugriff: 17.02.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665144>.
7. Novartis Pharma Services. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 17.02.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-003056-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003056-36).
8. Novartis Pharma. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis [online]. In: *JAPIC Clinical Trials Information*. 28.03.2019 [Zugriff: 17.02.2020]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-142447>.

9. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312: study CBAF312A2304; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
10. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312: study CBAF312A2304; clinical study report amendment 1 [unveröffentlicht]. 2018.
11. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in subjects with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312: study BAF312A2304; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2016.
12. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in subjects with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312: study BAF312A2304; statistical analysis plan addendum 1 [unveröffentlicht]. 2018.
13. Novartis Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 915: Siponimod (multiple Sklerose); Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-10. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/519/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Siponimod: mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online].

**Anhang A – Nachgereichte Analysen des pU**

Tabelle 2: Subgruppen (Morbidität, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (vom pU berücksichtigte Population für Fragestellung 2, aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Siponimod + BSC			Placebo + BSC			Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	n / Exposition	Jährliche Schubrate [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n / Exposition	Jährliche Schubrate [95 %-KI] <sup>a</sup>	Rate Ratio [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>
<b>EXPAND</b>								
<b>Morbidität</b>								
<b>Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)</b>								
jährliche Schubrate								
DMT-Freiheit vor Studienbeginn								
> 12 Monaten	78	5 / k. A.	0,03 [0,01; 0,08]	39	8 / k. A.	0,11 [0,05; 0,25]	0,29 [0,09; 0,94]	0,039
≤ 12 Monaten	49	9 / k. A.	0,10 [0,05; 0,21]	22	7 / k. A.	0,19 [0,08; 0,44]	0,54 [0,18; 1,59]	0,262
Gesamt							Interaktion:	0,451
		<b>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]</b>			<b>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]</b>	<b>HR [95 %-KI]<sup>b</sup></b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>	
		<b>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</b>			<b>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</b>			
<i>Zeit bis zum 1. bestätigten Krankheitsschub (ergänzend dargestellt)</i>								
DMT-Freiheit vor Studienbeginn								
> 12 Monaten	78	<i>n. e.</i> 5 (6,4 <sup>c</sup> )		39	<i>n. e.</i> 7 (17,9 <sup>c</sup> )		0,35 [0,11; 1,12]	0,078
≤ 12 Monaten	49	<i>n. e.</i> 8 (16,3 <sup>c</sup> )		22	<i>n. e.</i> 5 (22,7 <sup>c</sup> )		0,62 [0,20; 1,93]	0,411
Gesamt							Interaktion:	0,498
a. Keine genaue Angabe zum statistischen Modell, vermutlich analog zum Dossier: adjustierte jährliche Schubrate und KI (pro Behandlungsarm) sowie Rate Ratio mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich, Interaktionstestung); Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich EDSS zu Studienbeginn; Zeit, die eine Patientin oder ein Patient in der Studie war (logarithmierte Zeit in Jahren) als Offset; inklusive Subgruppe und entsprechendem Interaktionsterm								
b. Cox-Proportional-Hazards-Modell; keine genaue Angabe zum statistischen Modell, vermutlich adjustiert bezüglich Land sowie EDSS und Anzahl T1-Läsionen zu Studienbeginn; inklusive Subgruppe und entsprechendem Interaktionsterm								
c. eigene Berechnung								
BSC: Best supportive Care; DMT: krankheitsmodifizierende Therapie; EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Krankheitsschübe (bezogen auf die jährliche Schubrate) bzw. Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis (bezogen auf die Ereigniszeitanalyse); n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose								



Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Siponimod + BSC vs. Placebo + BSC (vom pU berücksichtigte Population für Fragestellung 2, aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Siponimod + BSC			Placebo + BSC			Siponimod + BSC vs. Placebo +BSC MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW (SE) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW (SE) <sup>b</sup>	
<b>EXPAND</b>							
<b>Morbidität</b>							
kognitive Funktion							
SDMT <sup>c</sup>	118	36,5 (13,9)	-0,3 (0,9)	57	37,1 (12,1)	-3,0 (1,2)	2,73 [0,17; 5,29]; 0,037 Hedges' g: 0,34 [0,02; 0,65] <sup>d</sup>
BVMT-R <sup>c</sup>							
Total Recall <sup>e</sup>	113	20,3 (8,9)	-0,7 (0,7)	56	18,2 (7,9)	-0,2 (1,0)	-0,52 [-2,55; 1,52]; 0,616
Delayed Recall <sup>e</sup>	113	7,9 (3,3)	-0,5 (0,3)	56	7,2 (3,3)	0,4 (0,4)	-0,85 [-1,75; 0,05]; 0,064
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>c</sup>	117	58,8 (19,0)	-2,2 (1,7)	58	56,5 (20,2)	-0,2 (2,5)	-2,02 [-7,93; 3,89]; 0,501
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM mit den Termen für Behandlung, Visite, Wert zu Studienbeginn, sowie dem Interaktionsterm für Behandlung und Visite; bei dem Endpunkt kognitive Funktion mit zusätzlichem Term für Land</p> <p>c. Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Siponimod.</p> <p>d. eigene Berechnung basierend auf der Mittelwertdifferenz und KI des MMRM</p> <p>e. Total Recall: Zusammengefasstes Ergebnis von 3 aufeinanderfolgenden Lerntests, in denen Patientinnen und Patienten dasselbe Blatt Papier mit einer geometrischen Form für 10 Sekunden gezeigt wurde. Die Patientinnen und Patienten sollten so akkurat wie möglich die Form nachzeichnen und wo sie auf dem Papier lokalisiert war. Delayed Recall: Nach 25 Minuten gab es einen Recall.</p> <p>BSC: Best supportive Care; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test – Revised; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala</p>							