

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Siponimod (Mayzent®):
Signifikante Reduktion
der Progression bei sekundär
progredienter Multipler Sklerose
(SPMS)**

S. Fisch

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Siponimod (Mayzent®): Signifikante Reduktion der Progression bei sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS)

S. Fisch

Seit kurzem ist der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Siponimod auch in Österreich zugelassen. Eine rezente Übersichtsarbeit zeigt, dass die Substanz einen wichtigen neuen Schritt, zur Behandlung erwachsener Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose, darstellt [1].

Multiple Sklerose ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die durch entzündlich demyelinisierende Prozesse gekennzeichnet ist [2]. Sie ist – abgesehen von Unfällen – die häufigste Ursache für Behinderung unter jungen Erwachsenen und wird meist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr diagnostiziert. Weltweit sind etwa 2,2 Millionen Menschen an MS erkrankt [3]. Rund 85 % der Betroffenen leiden zum Zeitpunkt der Diagnose unter einer schubförmig remittierenden MS (RRMS). Im Verlauf von 10 bis 20 Jahren entwickeln zwei Drittel der Erkrankten eine sekundär progrediente MS (SPMS), die durch ein schrittweises Fortschreiten körperlicher Behinderung, progrediente Verschlechterung neurologischer Funktionen und kaum oder wenige Krankheitsschübe gekennzeichnet ist [4].

Zwar hat ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung zur Entwicklung mehrerer krankheitsmodifizierender Medikamente geführt, die das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen können, allerdings stellt eine Therapie der SPMS auch weiterhin eine Herausforderung dar.

Eine große Anzahl von Studien hat gezeigt, dass Sphingosin 1-Phosphat (S1P) eine Schlüsselrolle in etlichen physiologischen Systemen spielt. Dazu gehören etwa immunologische, kardiale und neurologische Prozesse. Dies geschieht mit Hilfe bestimmter Rezeptoren (S1P1–5), die in verschiedenen Zelltypen und Geweben unterschiedlich exprimiert werden [5]. Die Regulierung von S1P ermöglicht daher einen neuen Ansatz in der Therapie der SPMS.

■ Dualer Wirkmechanismus von Siponimod

Siponimod ist ein hochselektiver S1P1- und S1P5-Rezeptor-Modulator. Die Substanz wirkt einerseits als funktioneller Antagonist auf den S1P-Rezeptor-1 der Lymphozyten, wodurch die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten blockiert wird. Da Siponimod die Blut-Hirn-Schranke überwindet, wirkt die Substanz andererseits möglicherweise im ZNS auf Nervenzellen des Gehirns (z. B. Astrozyten, Oligodendrozyten). Diese spielen eine wichtige Rolle in der Remyelinisierung und der Behebung von ZNS-Schäden [6]. Im Gegensatz zu Fingolimod benötigt Siponimod keine In-vivo-Phosphorylierung, was in einer verkürzten Eliminationshalbwertszeit resultiert [7].

■ Siponimod: EXPAND [8] zeigt überzeugende Wirksamkeitsdaten

Die Wirksamkeit von Siponimod wurde in der multizentrischen, internationalen, randomisierten, ereignis- und expositionsgesteuerten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie EXPAND, in die ausschließlich erwachsene Patienten mit diagnostizierter SPMS (n = 1099; Verum 1105, Placebo 546) eingeschlossen wurden, untersucht. Die Patienten waren zwischen 18 und 60 Jahre alt und wiesen auf der „Expand Disability Status Scale“ (EDSS) Werte zwischen 3,0 und 6,5 auf. Die Patienten wurde in zwei Gruppen randomisiert und erhielten entweder einmal täglich 2 mg Siponimod oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zu einer nachweisbaren Verschlechterung der Erkrankung innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten. Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 18 Monaten

folgte eine Open-Label-Extensionsphase (OLEX) der Studie mit einer Dauer von bis zu zehn Jahren. Bislang liegen Fünf-Jahres-Daten vor [9].

Zum Zeitpunkt der Time-to-event-Analyse zeigte sich in der Siponimod-Gruppe eine 3-monatige bestätigte Reduktion der Behinderungsprogression (CDP) von 21 %, bzw. eine 6-monatige bestätigte Reduktion der Behinderungsprogression von 26 % gegenüber Placebo. In der Subgruppe der Patienten mit bestätigter entzündlicher Aktivität wurde eine signifikante relative Risikoreduktion von 31 % (nach 3 Monaten) bzw. von 37 % (nach 6 Monaten) gemessen. Positive Effekte konnten zudem bezüglich des T2-Läsionsvolumens sowie auf die Hirnatrophie gezeigt werden. Klinisch relevante Ergebnisse konnten auch im Hinblick auf die Kognition erzielt werden. Es zeigte sich eine Überlegenheit von Siponimod versus Placebo über eine Zeit von 6 bis 36 Monaten [10].

■ EXPAND: 5-Jahres-Daten erhärten Wirksamkeit und Sicherheit

Die positiven Effekte von Siponimod auf die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit (cognitive processing speed, CPS) und Krankheitsschübe, die bereits während der EXPAND-Studiendauer nachgewiesen werden konnten, setzten sich auch in der Open-Label-Extensionsphase (OLEX) über fünf Jahre fort [10]. Von den 1224 Patienten, die in die Extensionsphase eintraten, sind nach 5 Jahren noch 72 % unter Siponimod-Behandlung. Bei jener Gruppe, die seit Beginn der Studie kontinuierlich eine Siponimod-Therapie erhielt (2 mg/Tag), konnte die Zeit bis zur 6-monatigen bestätigten Reduktion der Behinderungsprogression (CDP), gegenüber jener Gruppe, die von Placebo auf Siponimod gewechselt hatte, um 54 % verzögert werden (21,0 vs. 13,6 Monate). Auf Basis des SDMT-Scores (Symbol Digit Modalities Test), mit dem man die kognitive

Verarbeitungsgeschwindigkeit messen kann, lag sogar eine Verzögerung von 62 % vor (29,6 vs. 18,3 Monate). Die absolute Risikoreduktion der 6-monatigen bestätigten Behinderungsprogression in der Siponimod-Gruppe (EXPAND und OLEX), gegenüber der Placebo-Siponimod-Switch-Gruppe, lag bei 22 % (nach 48 Monaten).

Siponimod wurde in der EXPAND-Studie mit SPMS-Patienten gut vertragen [9]. Die Mehrheit der Patienten wies über die Studiendauer (Verum und Placebo) mehr als eine unerwünschte Nebenwirkung („treatment emergent adverse event“ – TEAE: 89 % vs. 82 %) auf. Diese waren meist mild bis moderat und führten nur in wenigen Fällen zu einem Therapieabbruch (4 % vs. 3 %). Die häufigsten TEAEs in beiden Gruppen waren:

- Kopfschmerzen
- Hypertonie
- Schwindel
- Nausea
- Diarrhoe
- erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte
- Schmerzen in den Extremitäten

Während der Extensionsphase der EXPAND-Studie sind keine neuen unerwünschten Nebenwirkungen aufgetreten.

■ Therapiebeginn mit Siponimod

Um eventuellen kardialen Nebenwirkungen in der Einstellungsphase vorzubeugen, wird die Therapie mit Siponimod schrittweise aufgetitriert. Die Therapie beginnt mit einer Titrationsphase über 5 Tage. Danach wird die

Tabelle 1: 5-Jahres-Daten zu Siponimod – Open-Label-Extensionsphase der EXPAND-Studie [8–10]

- 1224 Patienten starteten in die unverblindete Phase.
- 72 % der Patienten verblieben in der Studie.
- Die Reduktion der 6-monatigen bestätigten Behinderungsprogression in der Gruppe, die von Anfang an Siponimod einnahm, lag bei 54 %.
- Die Reduktion der 6-monatigen bestätigten Behinderungsprogression hinsichtlich der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit lag bei 62 %.
- Die Absolute Risikoreduktion, hinsichtlich der 6-monatigen bestätigten Behinderungsprogression (EDSS), in der kontinuierlichen Siponimod-Gruppe versus der Placebo-Siponimod-Switch-Gruppe lag bei 22 % (gute Verträglichkeit, keine neuen unerwünschten Nebenwirkungen).

individuelle Erhaltungsdosis von 2 mg oder 1 mg Siponimod einmal täglich, je nach Ergebnis des CYP2C9-Genotypisierungstests, eingenommen [11].

■ Siponimod: Zusammenfassung

Siponimod (2 mg oder 1 mg/ Tag) ist signifikant wirksamer als Placebo. Dies betrifft die Reduktion klinischer und MRT-definierter Outcomes in Bezug auf Krankheitsaktivität und Fortschreiten der körperlichen Behinderung. Dies schließt die 3-Monats-CDP ein.

Die Substanz wird in der Regel gut vertragen (Tabelle 1). In der weiterführenden Extensions-Studie wurden keine neuen unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet. Der positive Effekt von Siponimod blieb über bisher fünf Jahre konstant. Weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten werden in der fortlaufenden Extensions-Studie (bis zu 10 Jahre) erhoben. Siponimod stellt jedenfalls einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung der SPMS dar.

Fachkurzinformation siehe Seite 4

Literatur:

1. Scott LS. Siponimod: A review in secondary progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2020; 34: 1191–200.
2. Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2018; 24: 96–120.
3. Wallin MT et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 269–85.
4. Inojosa H et al. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol* 2019 Jul 30. doi:10.1007/s00415-019-09489-5 [Online ahead of print].
5. Dumitrescu L et al. Siponimod for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20: 143–50.
6. Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of siponimod: anti-inflammatory and neuroprotective mode of action. *Cells* 2019; 8: 24.
7. Gergely P et al. The selective shingosine 1-phosphat receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol* 2012; 167: 1035–47.
8. Kappos L et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391: 1263–73.
9. Kappos L et al. Long-term efficacy and safety of siponimod treatment up to 5 years in patients with secondary progressive multiple sclerosis: analysis of the EXPAND extension study. *Eur J Neurol* 2020; 27 (Suppl 1): 337.
10. Cutter G et al. Effect of siponimod on disability in EXPAND re-examined with two new subscales of the expanded disability status scale in patients with SPMS. *Neurology* 2020; 94 (15 Suppl).
11. Aktuelle Mayzent-Fachinformation.

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

Fachkurzinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: **Mayzent® 0,25 mg Filmtabletten. Mayzent® 2 mg Filmtabletten. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** *Mayzent 0,25 mg Filmtabletten* Jede Filmtablette enthält Siponimodhemifumarat, entsprechend 0,25 mg Siponimod. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 59,1 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,092 mg Phospholipide aus Sojabohnen. *Mayzent 2 mg Filmtabletten* Jede Filmtablette enthält Siponimodhemifumarat, entsprechend 2 mg Siponimod. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 57,3 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,092 mg Phospholipide aus Sojabohnen. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Mayzent 0,25 mg Filmtabletten* Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Glyceroldibehenat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Talkum, Phospholipide aus Sojabohnen, Xanthangummi *Mayzent 2 mg Filmtabletten* Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Glyceroldibehenat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Talkum, Phospholipide aus Sojabohnen, Xanthangummi. **Anwendungsgebiete:** Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnüsse, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. – Immundefizienzsyndrom. – Anamnestisch bekannte Progressive Multifokale Leukenzephalopathie oder Kryptokokkenmeningitis. – Aktive maligne Erkrankungen. – Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C). – Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), eine instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall/eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (die eine stationäre Behandlung erforderte) oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten (siehe Abschnitt 4.4). – Patienten mit einem anamnestisch bekannten AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II, einem AV-Block 3. Grades, einer sinusatrialen Blockierung oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen (siehe Abschnitt 4.4). – Patienten, die homozygot für das CYP2C9*3-Allel sind (CYP2C9*3*3-Genotyp; langsame Metabolisierer). – Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA42 **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrión Road, Dublin 4, Irland. **Veranschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig

Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Version: 01/2020