



# EXPAND-studie, effectiviteit en bijwerkingenprofiel van siponimod. Wat kan dit voor de patiënt betekenen?

## Uitdagingen in de behandeling van SPMS



Leo Visser | ETZ, Tilburg, Universiteit voor  
Humanistiek Utrecht

Deze webcast wordt  
mogelijk gemaakt door:



# Inhoud

---

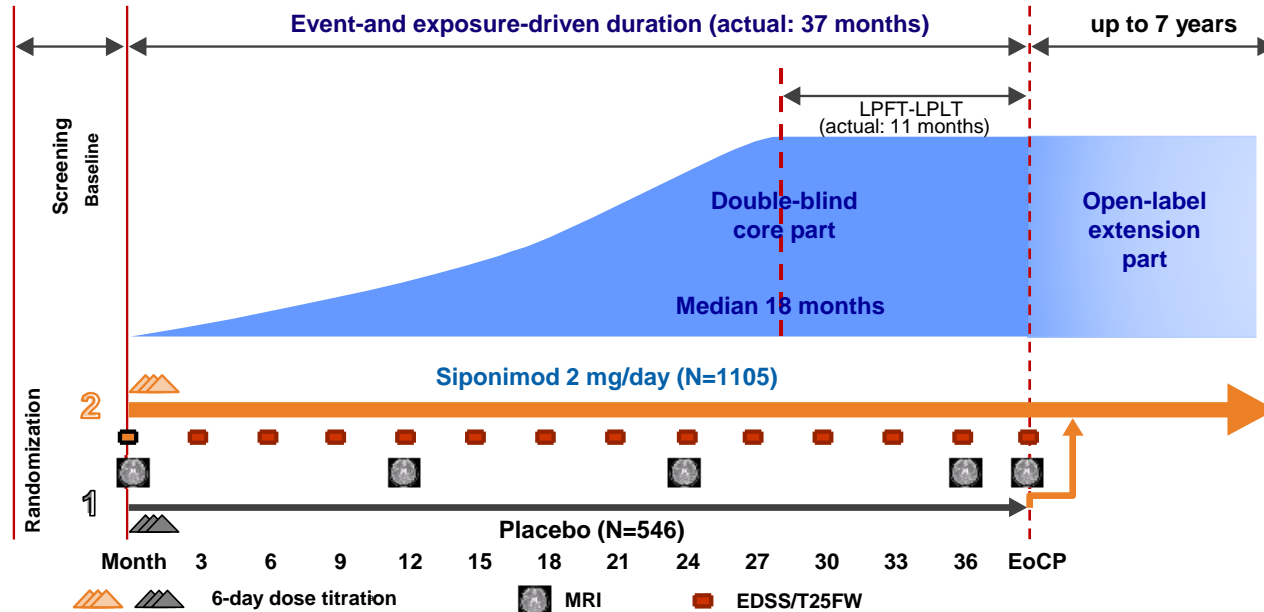
- Opzet EXPAND studie
- Effectiviteit siponimod
- Bijwerkingen siponimod
- Wat betekent dit voor de praktijk?

# Belangrijkste inclusie criteria EXPAND studie<sup>1</sup>

---

- Leeftijd: 18–60 jaar
- Aanvankelijk RRMS en nu SPMS
- SPMS= progressieve toename van handicap (sinds tenminste 6 maanden) in afwezigheid van relapsen of onafhankelijk van relapsen
- EDSS score van 3.0–6.5
- Bewijs voor EDSS progressie in de 2 jaar voorafgaande aan de studie van 1 punt bij EDSS score van  $< 6.0$  of  $\geq 0.5$  punt voor patiënten met EDSS  $\geq 6.0$  ten tijde van de screening
- Indien geen EDSS was vastgelegd, dan progressie aantonen vanuit eerdere neurologische onderzoeken, schriftelijk vastgelegd, met accordering door een expert team

# Study design: EXploring the efficacy and safety of siponimod in PATients with SecoNDary progressive multiple sclerosis



- 374 events of 3-month CDP and  $\geq 1$  year of exposure for  $>95\%$  randomized patients were required (463 events were observed)
- Patients with 6-month CDP had an option to switch to open-label siponimod or other DMTs while remaining in the core part of the study

# Primaire en secundaire eindpunten (1)

---

## Primair eindpunt

Tijd tot 3-maanden bevestigde ziekteprogressie: confirmed disability progression (CDP), vastgelegd dmv EDSS

- EDSS toename van  $\geq 1.0$  bij baseline score van 3.0–5.0 of van 0.5-punt toename bij baseline score van 5.5–6.5 bevestigd na 3 maanden

# Primaire en secundaire eindpunten (2)

---

## Secundaire eindpunten

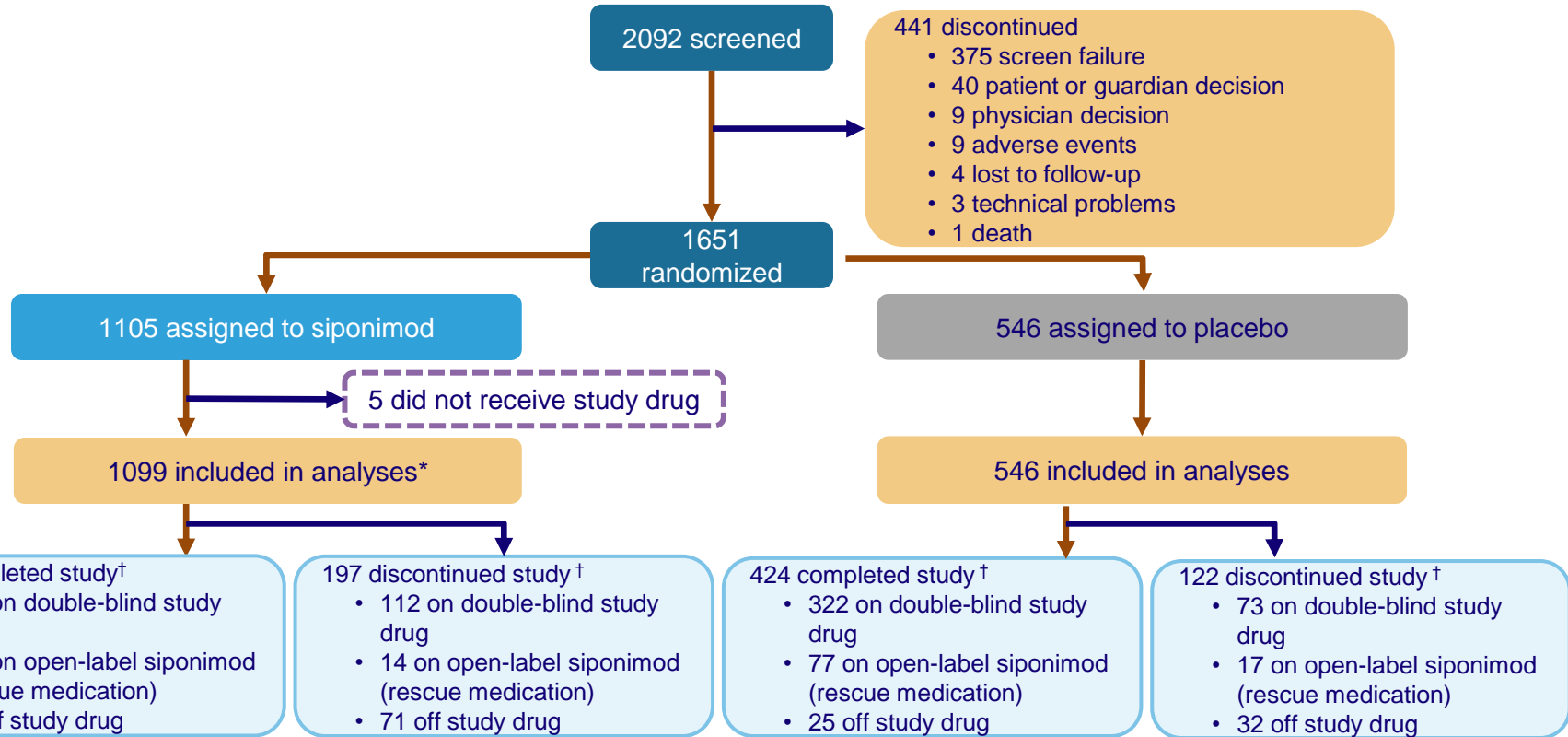
### Belangrijkste secundaire eindpunten:

- Tijd tot 3-maanden bevestigde verslechtering van tenminste 20% van baseline T25FW (7,62 meter)
- Verandering van baseline in T2 lesie volume

### Andere secundaire eindpunten:

- 6-maanden CDP
- Jaarlijkse relapse rate
- MRI uitkomsten (T1 Gd+ lesies, nieuwe - of groei van T2 lesies, brain volume)
- Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12)

# Flow diagram inclusie en beloop van de studie



\*One patient was excluded from all analyses, as no signed consent form was supplied before study entry. †Double-blind placebo-controlled core part of EXPAND.

## Basis karakteristieken van de EXPAND studie *Is representatief voor de SPMS populatie*

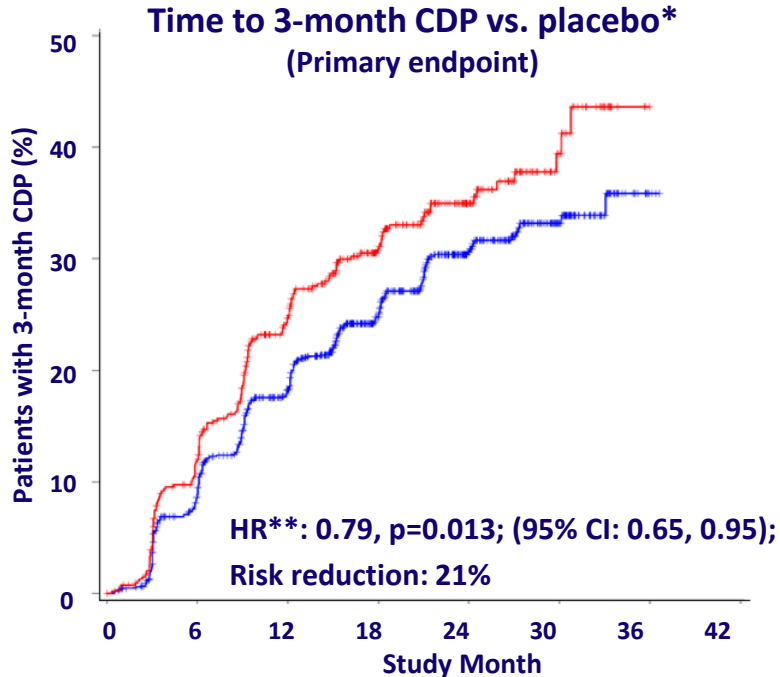
	Siponimod N=1105	Placebo N=546
<b>Age, years</b>	48.0 (7.8)	48.1 (7.9)
>40 years, n (%)	917 (83.0)	443 (81.1)
<b>Duration of MS since first symptom, years</b>	17.12 (8.39)	16.23 (8.23)
Time since conversion to SPMS, years	3.85 (3.61)	3.56 (3.28)
<b>Time since onset of last relapse, years</b>	5.15 (5.13)	4.52 (4.61)
No relapses in the last 2 years prior to screening, n (%)*	712 (64.4)	343 (62.8)
No relapses in the last year prior to screening, n (%)*	878 (79.5)	416 (76.2)
<b>EDSS</b>	5.43 (1.08)	5.41 (1.03)
Median (min–max)	6.0 (2.0–7.0)	6.0 (2.5–7.0)
<b>No Gd+ T1 lesions at baseline, n (%)*</b>	833 (75.4)	415 (76.0)

All randomized set. Data represented as mean (SD), unless otherwise specified

\*Number and percentage of patients with missing screening or baseline observations are not displayed.

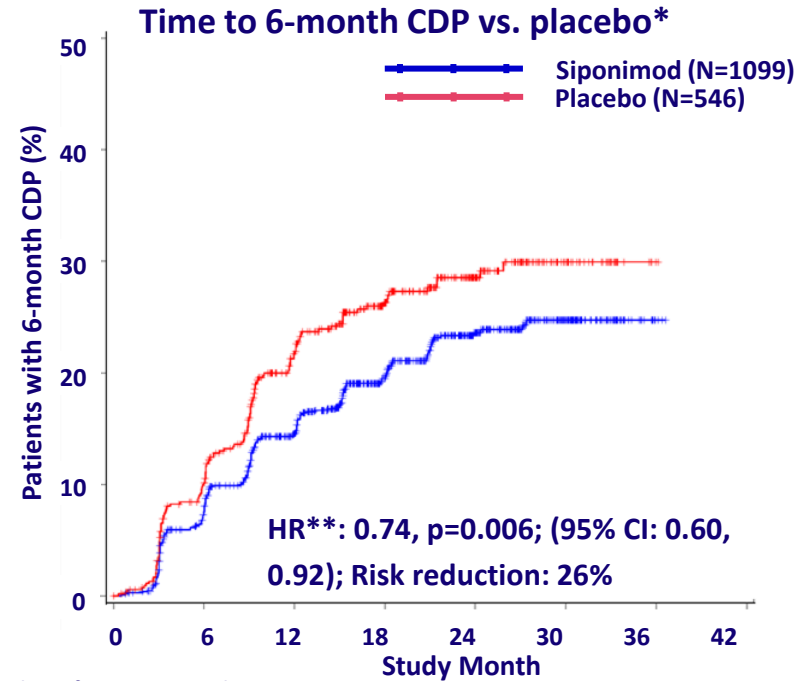


# Primaire uitkomstmaat



Number of patients at risk

Siponimod	1099	947	781	499	289	101	4	0
Placebo	546	463	352	223	124	35	0	0



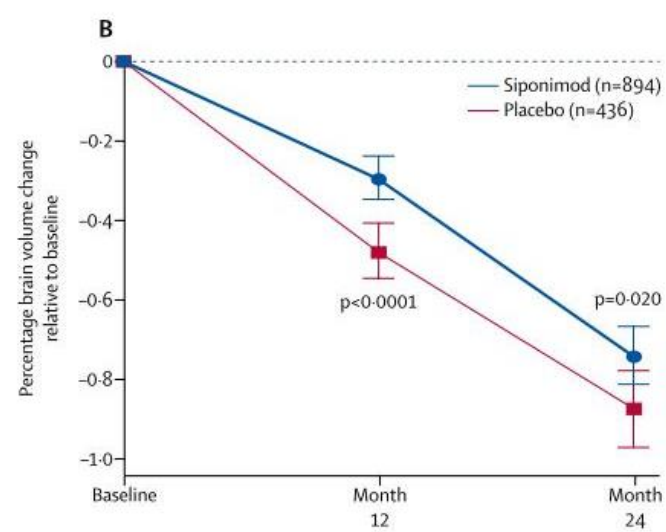
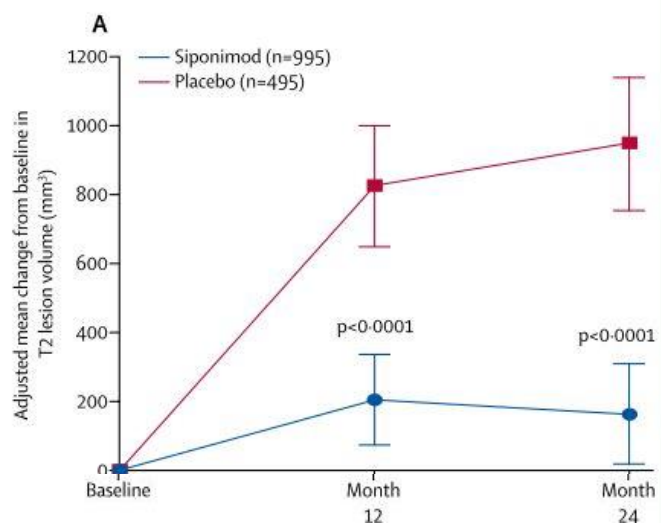
Number of patients at risk

Siponimod	1099	960	811	525	306	106	5	0
Placebo	546	473	361	230	128	37	1	0

\*Full analysis set; \*\*Cox regression analysis.

CDP, confirmed disability progression; CI, confidence interval; HR, hazard ratio  
Kappos L et al. The Lancet 2018

# MRI gerelateerde eindpunten



- Siponimod gaf een significante reductie van de verandering in T2LV en BVL tov placebo
- Verder een significante reductie van jaarlijkse relapse rate ( $P < 0.0001$ ), tijd tot eerste relapse ( $P < 0.0001$ ), echter geen significante reductie tav de loopfunctie testen: T25FW en MSWS

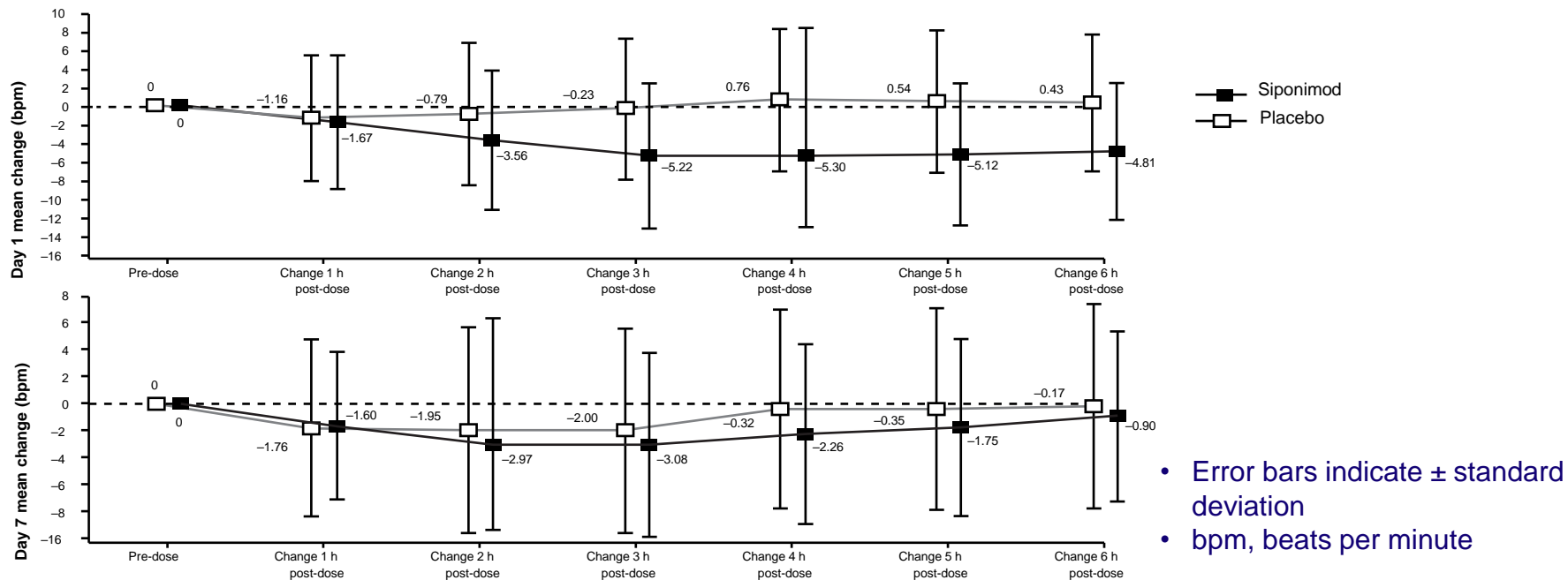
# De belangrijkste bijwerkingen van siponimod in de EXPAND studie

AEs, n (%)	Siponimod (N=1099)	Placebo (N=546)
Cardiac disorders <sup>1</sup>	130 (11.8)	55 (10.1)
Infections <sup>1</sup>	539 (49.0)	268 (49.1)
Herpes zoster	25 (2.3)	4 (0.7)
Hypertension <sup>2</sup>	137 (10.5)	50 (7.5)
Malignancy <sup>3*</sup>	20 (1.8)	14 (2.6)
Macular edema <sup>4</sup>	20 (1.8)	1 (0.2)
Convulsions	19 (1.7)	2 (0.4)
Grade 4 lymphopenia (<0.15 X 10 <sup>9</sup> /L), n/m <sup>+</sup>	29/1088 (2.7)	1/546 (0.2)
Liver function tests elevations, n/q <sup>+</sup>	110/1088 (10.1)	20/546 (3.7)
ALAT >3 X ULN	61/1088 (5.6)	8/546 (1.5)
<sup>1</sup> System organ class; <sup>2</sup> Standard MedDRA Query (MedDRA version 19.0); <sup>3</sup> Novartis MedDRA Query (NMQ); <sup>4</sup> Preferred Term		

n=number of patients who had worsening to or new grade x abnormality; m=number of patients who had missing or less than grade x at baseline and with at least one post-baseline value for the laboratory parameter; q=number of subjects at risk (subjects having at least one post-baseline measurement for the laboratory test(s) under consideration); \*identified risks with clinical relevance; +based on laboratory evaluations.

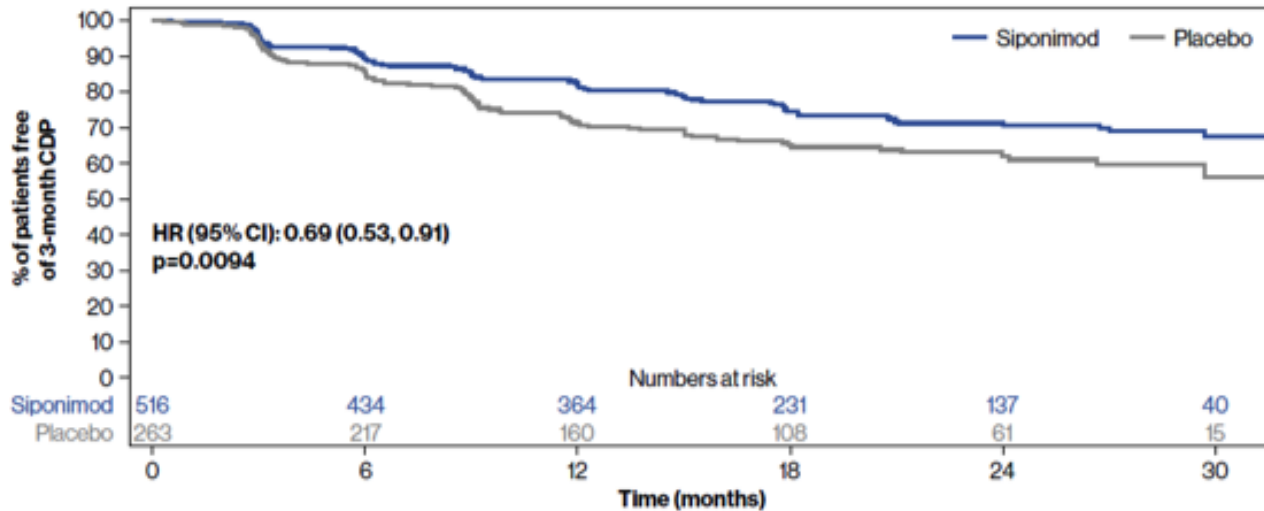
# Gemiddelde verandering in de hartslag op dag 1 en 7

Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
mg	0.25	0.25	0.5	0.75	1.25	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2



# Subgroep analyse van patiënten met actieve SPMS

Figure 1: Kaplan-Meier plot of time to event for 3-month CDP in patients with active SPMS



	Overall EXPAND populatie	Actieve SPMS subgroep
Reductie in 3-maanden CPD vs placebo	21% p=0.0134	31% p=0.0094
Reductie in 6-maanden CPD vs placebo	26% p=0.0058	37% p=0.0040



# Bedankt voor uw aandacht

Deze webcast wordt  
mogelijk gemaakt door:



---

## Mayzent® (siponimod) SmPC

### Therapeutische indicatie:

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

<https://www.novartis.nl/medicijnen/mayzent>