

## Rekomendacja nr 77/2020

z dnia 29 października 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Mayzent (siponimod)

w ramach programu lekowego: „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Mayzent (siponimod), tabletki powlekane, 0,25 mg, 12, tabl., EAN 07613421024598,
- Mayzent (siponimod), tabletki powlekane, 0,25 mg, 120, tabl., EAN 07613421034931,
- Mayzent (siponimod), tabletki powlekane, 2 mg, 28, tabl., EAN 07613421024581,

w ramach programu lekowego „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich pacjentom bezpłatnie, **pod warunkiem** [redacted]

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem [redacted]

W niniejszej rekomendacji wzięto pod uwagę, wyniki m. in. 1 RCT, w którym porównano efektywność kliniczną siponimodu (SIP) z placebo (PLC) w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. Wyniki oceny skuteczności wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego - czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności, dla którego odnotowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia o 21% w grupie SIP vs PLC, różnica bezwzględna w porównaniu z placebo 5,4%.

W podgrupie pacjentów z chorobą aktywną (definiowanej jako grupa pacjentów z nawrotem choroby w ciągu 2 lat poprzedzających badanie i (lub) wyjściową obecnością zmian w obrazach T1-zależnych ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu), leczonych siponimodem, uzyskano zbliżony wynik - 3- CDP, redukcja ryzyka o 31% w grupie SIP w porównaniu z PLC.

Analiza podstawowego drugorzędowego punktu końcowego (czasu do 3-miesięcznego potwierdzonego pogorszenia o co najmniej 20% w teście szybkości chodu na odcinku 7,5 m w stosunku do stanu wyjściowego, T25W), nie była istotna (zmniejszenie ryzyka o 6%). Drugi kluczowy drugorzędowy punkt końcowy oceniający zmianę w objętości zmian zapalnych wykazał różnicę na korzyść grupy aktywnie leczonej w porównaniu z placebo, jednakże ze względu na hierarchiczne testowanie zależności wynik należy traktować z należytą ostrożnością. Wyniki oceny pozostałych punktów końcowych, takich jak: procentowa zmiana w objętości mózgu, roczny wskaźnik rzutów, zmiany w badaniu MRI, 6 CDP, wskazywały na istotne korzyści, w porównaniu z placebo. Jednakże w tym przypadku nie stosowano korekty ani ze względu na hierarchiczne testowanie zależności ani wielokrotne porównania.

Główne ograniczenie przeprowadzonej analizy stanowi kwestia braku bezpośredniego porównania z aktywnym komparatorem. Jednak ze względu na brak swoistego leczenia, przyjęte podejście uznano za uzasadnione.

Zważono, że zgodnie z oszacowaniami stosowanie terapii siponimodem w miejsce BSC jest

Uwzględniono również, że analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wskazuje na

Odnalezione rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii nie są jednoznaczne.

Reasumując, mając na uwadze brak aktywnego leczenia we wnioskowanym wskazaniu oraz wyniki w zakresie skuteczności klinicznej, finansowanie ww. technologii lekowej jest zasadne. Jednak ze względu na ograniczenia analizy klinicznej (brak porównania z aktywnym komparatorem), a także wyniki analizy ekonomicznej, które wskazują oraz fakt, że finansowanie wiązałoby się w opinii Prezesa Agencji

Ponadto sugeruje się uwzględnienie uwag ekspertów klinicznych i Rady Przejrzystości w odniesieniu do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego

- Mayzent (siponimod), tabletki powlekane, 0,25 mg, 12, tabl., EAN 07613421024598, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi
- Mayzent (siponimod), tabletki powlekane, 0,25 mg, 120, tabl., EAN 07613421034931, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi
- Mayzent (siponimod), tabletki powlekane, 2 mg, 28, tabl., EAN 07613421024581, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi

w ramach programu lekowego: „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD 10 G35)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

### Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii (wiele danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją). W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery podstawowe postaci choroby:

- rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing-remitting MS*, RRMS)  
Najczęściej występująca postać choroby – dotyczy ok. 60% chorych, objawy – rzuty występują przez pewien czas (dni, tygodnie, miesiące), a następnie stan neurologiczny ulega częściowej lub całkowitej poprawie. Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych lub nasilenia już istniejących objawów neurologicznych, które trwają  $\geq 24$  godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o  $\geq 1$  punkt w skali EDSS, gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia.
- pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive MS*, PPMS)  
Jest to forma SM dotycząca 10-15 % osób chorych. Osoby z pierwotnie postępującym SM są na ogół diagnozowane w wieku 40 lat lub później. W tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu neurologicznego.
- wtórnie postępującą (ang. *secondary progressive MS*, SPMS)  
W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego. Statystycznie u ok. 65 % osób z SM rzutowo-remisyjnym po średnio 15 latach rozwija się postać wtórnie postępującą.
- pierwotnie postępująca z rzutami (ang. *progressive relapsing MS*; PRMS)  
Obejmuje przypadki, gdy następuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia spełniające kryteria rzutu, występują sporadycznie.

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia.

Największa zachorowalność odnotowana jest u ludzi rasy białej, żyjących w klimacie umiarkowanym. Szacunkowo na świecie choruje około 2,5 mln osób, z tego ok. 500 tys. w Europie. SM jest zazwyczaj diagnozowane u osób między 20. a 40. rokiem życia, jednak może wystąpić w młodszym i starszym wieku. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni.

Według danych z Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym (RejSM) (lata 2013-2015) dotyczących rozpowszechnienia stwardnienia rozsianego można szacować, że wskaźnik chorobowości na MS w Polsce wynosi od około 110 do ok. 120 na 100 tys., co odpowiada chorobowości na poziomie ok. 43-45 tys. chorych w skali kraju. Częstość występowania wtórnie postępującej postaci MS wśród pacjentów objętych rejestrem RejSM wynosiła od 22 do 24%, zależnie od publikacji. Wg najbardziej aktualnych (stan na 31.12.2017 r.) i obejmujących największą próbę pacjentów (dane dla 4 398 spośród 8 045 zarejestrowanych pacjentów) danych z rejestru, postać wtórnie postępującą stwierdzono u 23,9% chorych ze stwardnieniem rozsianym. W związku z powyższym można szacować, że wskaźnik chorobowości SPMS w Polsce wynosi 26-29 na 100 tys., tj. mieści się w zakresie chorobowości SPMS

w innych krajach europejskich. Szacunkowa liczba chorych na wtórnie postępującą postać choroby wynosi ok. 10 tysięcy.

Rokowanie niekorzystne charakteryzuje postaci pierwotnie i wtórnie postępujące, wśród czynników odpowiedzialnych za niepomyślne rokowanie wyróżnia się ponadto: płeć męską, zachorowanie po 40 r.ż., wystąpienie w pierwszej kolejności objawów ruchowych, przewlekle postępująca postać choroby, duża częstość rzutów w ciągu pierwszych dwóch lat choroby.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu aktywnej wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego zalecają IFNb-1b i IFNb-1a oraz mitoksantron.

Należy zaznaczyć, że mitoksantron może być rozliczany w trakcie hospitalizacji pacjentów z SM w ramach grupy JGP A36 Choroby demielinizacyjne (jako leczenie SM bez wykazania leku do dodatkowej refundacji). Jednakże nie jest zarejestrowany w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. obecnie ze środków publicznych w Polsce leczenie stwardnienia rozsianego finansowane jest w dwóch programach lekowych:

- B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego”: fumaran dimetylu, octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, teryflunomid;
- B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”: alemtuzumab, kladrybina, fingolimod, natalizumab i okrelizumab.

Należy wskazać, że w ramach żadnego z ww. programów nie finansuje się leczenia w ocenianym wskazaniu, tj. leczenia stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej.

Reasumując, brak jest technologii medycznych finansowanych w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego w ramach wykazu leków refundowanych.

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wybrał najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC) / placebo, co z uwagi na powyższe, należy uznać za zasadne.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Siponimod jest modulatorem receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1P). Siponimod wiąże się wybiórczo z dwoma z pięciu receptorów sprzężonych z białkami G (GPCR) dla S1P, czyli S1P1 i S1P5. Działając jako czynnościowy antagonist receptorów S1P1 na limfocytach, siponimod zapobiega wyjściu limfocytów z węzłów chłonnych. Takie działanie zmniejsza ponowne krążenie limfocytów T w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), aby ograniczyć tam stan zapalny.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Mayzent zarejestrowane wskazanie do stosowania to leczenie dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych.



Tym samym, oceniane wskazanie, z uwagi na kryteria kwalifikacji do programu lekowego, jest zawężone względem zarejestrowanego wskazania.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył jedno pierwotne badanie z randomizacją, o akronimie EXPAND, w którym porównano efektywność kliniczną siponimodu (SIP) z placebo (PLC) w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. Wyniki badania EXPAND przedstawiono w publikacji Kappos 2018 oraz w 14 abstraktach prezentujących dodatkowe dane: Arnold 2019 (dodatkowe wyniki od-nośnie zmian objętości istoty szarej mózgu oraz wzgórza), Arnold 2020 (analiza współczynnika transferu magnetyzacji), Benedict 2018, Benedict 2018a, Benedict 2019 (dodatkowe wyniki oceny sprawności po-znawczej pacjentów), Cree 2018, Cree 2018a (analiza w podgrupach pacjentów wyróżnionych względem obecności rzutów choroby w okresie 2 lat przed badaniem), Cutter 2019, Cutter 2020 (ocena niepełnosprawności według dwóch nowych podskal EDSS), Fox 2020 (wyniki zmian objętości istoty szarej mózgu oraz wzgórza w wybranych podgrupach), Gold 2019 (ocena w podgrupie chorych z aktywną postacią choroby), Kappos 2019 (ocena nowego, złożonego punktu końcowego uwzględniającego upośledzenie motoryczne i poznawcze pacjentów), Kappos 2020 (długoterminowa [do 5 lat] ocena skuteczności i bezpieczeństwa) oraz Vermersch 2019 (ocena czasu do wystąpienie progresji  $\geq 7$  punktów EDSS):

- EXPAND (Kappos 2018) – badanie z randomizacją, wieloośrodkowe, 2-ramienne, podwójnie zaślepienie. Typ hipotezy: superiority. Liczba pacjentów: SIP n=1105, PLC n=546 (populacja ITT - populacja pacjentów zaplanowanych do leczenia); SIP n=1099, PLC n=546 (populacja mITT oraz ocena bezpieczeństwa - zmodyfikowana populacja pacjentów zaplanowanych do leczenia). Okres obserwacji: mediana 21 miesięcy (zakres 0,2 37,0), założony okres obserwacji 3, 5, 10 lat. Ocena jakości badania wg Cochrane Collaboration: niskie ryzyko błędów we wszystkich ocenianych domenach z wyjątkiem domeny inne czynniki, gdzie ryzyko oceniono jako niejasne - pacjenci mieli możliwość odślepienia po wystąpieniu CDP-6 i przejścia na terapię ratunkową siponimodem (po co najmniej 6 miesiącach od rozpoczęcia badania). Badacze mieli świadomość, że może to istotnie zmniejszyć moc statystyczną badania odnośnie oceny drugorzędowych punktów końcowych. Jednoznaczna ocena wpływu tego czynnika na ocenę wyników nie jest możliwa, w związku z czym ryzyko wynikające z innych czynników uznano za niejasne.

Ponadto w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki 2 przeglądów systematycznych (Dumitrescu 2019; Nandoskar 2017), w których przedstawiono m.in. wyniki odnoszące się do wnioskowanej technologii.

W badaniach włączonych do analizy zastosowano m.in. następujące skale medyczne:

- EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*) - rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkiego, zakres 0-10 stopni:

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, hazard względny,
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne,
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich.

### Skuteczność

Randomizacji poddano 1651 pacjentów: 1105 do grupy siponimodu i 546 do grupy placebo. W grupie otrzymującej siponimod pięciu pacjentów nigdy nie otrzymało badanego leku, a jeden nie przedstawił podpisanej świadomej zgody przed rozpoczęciem badań; pacjenci ci zostali wykluczeni z analiz bezpieczeństwa i skuteczności. Charakterystyka wyjściowa była podobna w obu grupach. Mediana czasu trwania badania wyniosła 21 miesięcy (zakres 0,2-37,0). Mediana ekspozycji na badany lek wynosiła 18 miesięcy (zakres 0-37 miesięcy). Badanie ukończyło 1327 (80%) z 1651 pacjentów (903 [82%] z zastosowanym siponimodem jako ocenianą interwencją oraz 424 [78%] z zastosowanym placebo), z których 179 (11%) przeszło do otwartej próby siponimodu (102 [9%] vs 77 [14%]), a 89 (5%) zaprzestało przyjmowania badanego leku (64 [6%] w porównaniu z 25 [5%]) i zostało poddanych ocenie według skróconego harmonogramu.

W grupie SIP pacjenci z przejściem z postaci RRMS w postać SPMS zostali zdiagnozowani średnio  $3,9 \pm 3,6$  roku przed przystąpieniem do badania, 22% badanych nie stosowało wcześniej leków modyfikujących przebieg choroby (DMT), u 79% w ciągu ostatniego roku a u 64% w ciągu ostatnich dwóch lat przed randomizacją nie stwierdzono nawrotów choroby. Średnia wartość punktowa EDSS wyniosła  $5,4 \pm 1,1$  punktu, największą grupę (56%) stanowili pacjenci z EDSS między 6,0, a 6,5. Mediana całkowitej objętości zmian T2, mierzonych na podstawie zdjęć z rezonansu magnetycznego wynosiła 10 286 mm<sup>3</sup> (zakres 23 – 116 664), z kolei dla znormalizowanej objętości mózgu wyniosła 1 421 cm<sup>3</sup> (1 136 – 1 723).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki badań dla następujących punktów końcowych:

#### Pierwszorzędowy punkt końcowy

- Czas do wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w skali EDSS utrzymującej się przynajmniej 3 miesiące (CDP-3) (ang. *3-month confirmed disability progression*)

W analizie czasu do wystąpienia zdarzenia 288 (26%) z 1096 pacjentów w grupie siponimodu i 173 (32%) z 545 w grupie placebo miało 3-miesięczną CDP. Ryzyko wystąpienia ww. punktu końcowego było istotnie statystycznie o 21% niższe w grupie SIP w porównaniu do grupy PLC, HR=0,79 (95%CI: 0,65; 0,95).

#### Drugorzędowe punkty końcowe

- Pogorszenie wyniku w teście chodu na dystansie 25-stóp (T25FW) o co najmniej 20% w ciągu 3 miesięcy

W populacji ogólnej, odsetek chorych z opisywanym pogorszeniem wyniku testu T25FW był nieco niższy wśród pacjentów leczonych SIP niż wśród chorych otrzymujących PLC: 40% vs 41%, różnica nie była istotna statystycznie.

- Zmiana objętości ognisk T2 [mm<sup>3</sup>]

Przyrost objętości zmian chorobowych w obrazie T2 był niższy u chorych leczonych SIP w porównaniu do chorych otrzymujących PLC: 204,9 mm<sup>3</sup> (95%CI: 72,6; 337,3) vs 818,0 mm<sup>3</sup> (95%CI: 646,8; 989,3), a obserwowana różnica była znamienne statystycznie, MD=613,1 mm<sup>3</sup> (95%CI: -800,2; -426,0). Różnica zwiększyła się w kolejnych miesiącach leczenia – po dwóch latach wyniosła MD=-777,5 mm<sup>3</sup> (95%CI: -990,6; -564,4) i była również istotna statystycznie. Ogółem, średnia zmiana od wartości wyjściowej objętości zmiany chorobowej w obrazie T2 pomiędzy 12 a 24 miesiącem wyniosła 183,9 mm<sup>3</sup> w grupie SIP vs 879,2 mm<sup>3</sup> w grupie PLC, różnica była istotna statystycznie, MD=-695,3 mm<sup>3</sup> (95%CI: -877,3; -513,3).

### Pozostałe punkty końcowe

- Czas do wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności utrzymującej się co najmniej 6 miesięcy (CDP-6) (ang. *6-month confirmed disability progression*)  
Odsetek pacjentów, u których stwierdzono progresję niepełnosprawności w ocenie EDSS utrzymującą się przez przynajmniej 6 miesięcy był niższy w grupie SIP niż w grupie PLC: 20% vs 26%. Ryzyko wystąpienia CDP-6 było istotnie statystycznie o 26% niższe w grupie leczonej SIP w porównaniu z PLC, HR=0,74 (95%CI: 0,60; 0,92).
- Roczny wskaźnik nawrotów - ARR  
Średnioroczna częstość rzutów choroby była ponad dwukrotnie niższa u chorych leczonych SIP względem leczonych PLC: 0,07 (95%CI: 0,06; 0,09) vs 0,16 (95%CI: 0,12; 0,21). Ryzyko wystąpienia ARR było istotnie statystycznie o 55% mniejsze w grupie SIP w porównaniu z grupą PLC, RR=0,45 (95% CI: 0,34; 0,59).
- Czas do pierwszego nawrotu  
Nawrotu choroby doświadczyło 11% chorych z grupy SIP oraz 19% chorych z grupy PLC. Prawdopodobieństwo pojawienia się rzutu choroby było istotnie statystycznie o 46% mniejsze w grupie SIP w porównaniu do PLC, HR=0,54 (95%CI: 0,41; 0,70).
- Zmiana wyniku punktacji w skali MSWS, obejmującej 12 zagadnień umożliwiających samoocenę sprawności chodu (ang. *Multiple Sclerosis Walking Scale*)  
Zarówno w poszczególnych punktach czasowych oceny, jak i w uśrednionej ocenie ze wszystkich wizyt obserwowano liczbowo mniejsze pogorszenie sprawności ruchowej pacjentów podczas terapii siponimodem, wyrażone zmianą wyniku skali MSWS-12 – jednak obserwowane różnice wobec grupy placebo nie były istotne.
- Zmiana objętości zmian w mózgu względem wartości wyjściowej w badaniu MRI  
W ciągu roku do rozpoczęcia leczenia, przyrost objętości zmian chorobowych w obrazie T2 był niższy u chorych leczonych SIP w porównaniu do PLC: 204,9 mm<sup>3</sup> (95%CI: 72,6; 337,3) vs 818,0 mm<sup>3</sup> (95%CI: 646,8; 989,3), a obserwowana różnica była znamienne statystycznie, MD=-613,1 (95%CI: -800,2; -426,0). Różnica ta zwiększyła się w kolejnych miesiącach leczenia – po dwóch latach wyniosła MD=-777,5 mm<sup>3</sup> (95%CI: -990,6; -564,4) i także była istotna statystycznie. Ogółem, średnia zmiana od wartości wyjściowej objętości zmiany chorobowej w obrazie T2 pomiędzy 12 a 24 miesiącem wyniosła 183,9 mm<sup>3</sup> w grupie SIP vs 879,2 mm<sup>3</sup> w grupie PLC, różnica była istotna statystycznie, MD=-695,3 mm<sup>3</sup> (95%CI: -877,3; -513,3).
- Łączna liczba zmian po wzmocnieniu gadolinu w obrazie MRI z ważeniem T1 na skan od skanów po punkcie początkowym do miesiąca 24 łącznie (skorygowana średnia)  
Średnia częstość występowania nowych zmian T1 Gd+ w okresie do 24 miesięcy wyniosła: 0,08 (95%CI: 0,07; 0,10) i była niższa niż w grupie PLC: 0,60 (95%CI: 0,47; 0,76). Ryzyko wystąpienia ww. punktu końcowego było o 86% mniejsze w grupie SIP vs PLC, RR= 0,14 (95%CI: 0,10; 0,19).
- Pacjenci bez zmian po wzmocnieniu gadolinem w obrazie rezonansu magnetycznego T1-zależnego we wszystkich skanach po wizycie początkowej/pacjenci z co najmniej jednym skanem po linii podstawowej  
Odsetek pacjentów bez nowych zmian w obrazie T1 Gd+ był wyższy wśród chorych otrzymujących siponimod, niż u chorych otrzymujących placebo: 89,4% vs 66,9%.
- Średnia liczba nowych lub powiększających się zmian na obrazach ważonych T2 we wszystkich wizytach (skorygowana średnia)

Średnia liczba nowych lub powiększających się zmian chorobowych w obrazie T2 była niższa w grupie SIP niż w grupie PLC: 0,70 (95%CI: 0,58; 0,84) vs 3,60 (95%CI: 3,03; 4,29). Ryzyko wystąpienia ww. punktu końcowego było istotnie statystycznie o około 81% mniejsze w grupie SIP vs PLC, RR=0,19 (95%CI: 0,16; 0,24).

- Pacjenci bez nowych lub powiększających się zmian na obrazach T2-zależnych we wszystkich skanach po wizycie początkowej/pacjenci z co najmniej jednym skanem po linii podstawowej  
Odnotowano większy odsetek pacjentów bez nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 wśród chorych otrzymujących siponimod, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: 56,9% vs 37,3%.

### Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu EXPAND prowadzono na populacji 1645 chorych: 1099 w grupie pacjentów przyjmujących siponimod oraz 546 w grupie otrzymujących placebo. Populacja bezpieczeństwa została zdefiniowana jako wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.

Zgodnie z wynikami badania co najmniej jedno z najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 975 z 1099 (88,7%) pacjentów z grupy SIP vs 445 z 546 (81,5%) pacjentów z grupy PLC. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń było istotnie statystycznie o 9% wyższe w grupie SIP vs PLC, RR=1,09 (95%CI: 1,04; 1,14). Wśród analizowanych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych istotnie statystycznie częściej w grupie SIP vs PLC występowały:

- Nudności: u 74/1099 (6,7%) pacjentów w grupie SIP vs 19/546 (3,5%) pacjentów w grupie PLC, ryzyko wystąpienia ww. punktu końcowego było o 93% wyższe w grupie SIP niż w grupie PLC, RR=1,93 (95%CI: 1,18; 3,17)
- Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej: 65/1099 (5,9%) pacjentów w grupie SIP vs 8/546 (1,5%) pacjentów w grupie PLC, ryzyko wystąpienia ww. punktu końcowego było 4,04 razy wyższe w grupie SIP niż w grupie PLC, RR=4,04 (95%CI: 1,95; 8,35).

W przypadku pozostałych raportowanych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych różnice pomiędzy grupami SIP vs PLC nie były istotne statystycznie.

Odnosząc się do ciężkich zdarzeń niepożądanych co najmniej jedno z takich zdarzeń raportowano u 197 z 1 099 (17,9%) pacjentów z grupy SIP oraz u 83 z 546 (15,2%) pacjentów z grupy PLC, jednak różnice nie były istotne statystycznie. Różnicę pomiędzy SIP vs PLC istotną statystycznie odnotowano jedynie w zakresie zmniejszenia o 86% ryzyka wystąpienia rzutów choroby kwalifikowanych w grupie przyjmującej SIP w porównaniu do grupy otrzymującej PLC: 2/1 099 (0,2%) vs 7/546 (1,3%), RR=0,14 (95%CI: 0,03; 0,68).

W grupie leczonej siponimodem 84 z 1099 (7,6%) pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast w grupie otrzymującej placebo było to 28 z 546 (5,1%) pacjentów, różnice nie były istotne statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, które prowadziły do zakończenia leczenia raportowano u 36 z 1099 (3,3%) chorych z grupy SIP oraz u 13 z 546 (2,4%) chorych z grupy PLC, różnice nie były istotne statystycznie.

Odnotowano także niewielką liczbę nieciężkich zdarzeń niepożądanych, prowadzących do zakończenia leczenia – u 48 z 1 099 (4,4%) pacjentów z grupy SIP oraz u 15 z 546 (2,7%) pacjentów z grupy PLC, różnice nie były statystycznie istotne.

W obu grupach odnotowano po 4 przypadki zgonów. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą SIP vs PLC.



W grupie SIP przyczynami zgonu były: przerzutowy czerniak błony śluzowej przewodu pokarmowego, który pojawił się po 4 miesiącach od rozpoczęcia terapii siponimodem, wstrząs septyczny u pacjenta z rakiem jelita grubego w fazie terminalnej, urosepsa po więcej niż 10 tygodniach od zakończenia leczenia siponimodem oraz po dwóch dawkach leczenia rytuksymabem, a także samobójstwo. Autorzy badania wspomnieli również o jednym przypadku pacjenta chorego na przerzutowego raka płuca, który wycofał zgodę na udział w badaniu po 11 miesiącach terapii siponimodem. Pacjent ten zmarł z bliżej nieokreślonych przyczyn po 5 miesiącach od zakończenia leczenia.

W grupie PLC przyczyną zgonu były: udar krwotoczny mózgu, rak płuca oraz rak żołądka. W przypadku jednego z pacjentów przyczyna zgonu pozostała nieznana.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, charakterystycznymi dla modulatorów receptora S1P w obu grupach (SIP vs PLC) były zdarzenia z kategorii infekcje i zakażenia pasożytnicze. Raportowano je u prawie połowy pacjentów: 539/1099 (49,0%) vs 268/546 (49,1%), jednak różnice nie były istotne statystycznie. Większość poszczególnych zdarzeń lub zdarzeń w danej kategorii wystąpiła u niewielkiego odsetka pacjentów z badanych grup. Różnice pomiędzy grupami w przypadku większości odnotowanych zdarzeń nie były istotne statystycznie. Istotne statystycznie różnice dotyczyły: obrzęku płamki żółtej - ryzyko było prawie 9 razy wyższe w grupie pacjentów przyjmujących SIP vs PLC, bradykardii – ryzyko było 7 razy wyższe w grupie SIP vs PLC oraz konwulsji – ryzyko było 5 razy wyższe w grupie SIP vs PLC.

Wyniki odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych oraz wyniki z doniesień konferencyjnych odnoszących się do badania EXPAND są spójne w wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie, zatem odstąpiono od ich szczegółowego przedstawiania. Niemniej w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dwóch badań, które dotyczyły oceny skuteczności długoterminowej i aktywnej postaci choroby:

#### Kappos 2020 - ocena skuteczności długoterminowej stosowania SIP

Zgodnie z wynikami badania spośród 1 224 (74% z 1 651 zrandomizowanych) pacjentów rozpoczynających rozszerzenie, 878 (72%) było w trakcie.

Pacjenci z grupy ciągle stosującej siponimod / rozszerzona faza (Continuous siponimod in Core/Extension, CSG) w porównaniu z grupą placebo / przejście na siponimod w fazie rozszerzonej (PSG) doświadczali mniej zdarzeń 3-CDP (wynik istotny statystycznie, wskazano wartość parametru p-value  $p=0,0064$ ) i 6-CDP (wynik istotny statystycznie, wskazano wartość parametru p-value  $p=0,0048$ ).

Czas do 6-CDP został wydłużony o 54% dla 25 percentyla, a ryzyko zmniejszone o 22%.

W CSG w porównaniu z PSG nie osiągnięto mediany czasu 6-CDP dla CSG.

Spadek szybkości procesów poznawczych (CPS) na SDMT był opóźniony (wynik istotny statystycznie, wskazano wartość parametru p-value  $p=0,0014$ ), a ryzyko 6 mCW zmniejszone o 23% w grupie CSG w porównaniu z PSG.

ARR zmniejszył się o 52% w CSG w porównaniu z PSG (wynik istotny statystycznie, wskazano wartość parametru p-value  $p < 0,0001$ ); efekt był podobny w przypadku nawrotów bez całkowitego wyzdrowienia, wymagających sterydów/hospitalizacji.

Autorzy wnioskują, że korzyści w zakresie spowolnienia niepełnosprawności, zachowania sprawności funkcji poznawczych i nawrotów CSG w porównaniu z PSG uzyskanym w kontrolowanym okresie, utrzymują się do 5 lat, co wskazuje na trwały efekt leczenia i przewagę wczesnego rozpoczęcia leczenia siponimodem u pacjentów z SPMS.

#### Gold 2019 - aktywna postać choroby

Analiza ta obejmowała 779 pacjentów z SPMS z aktywną chorobą (siponimod [516], placebo [263]); średni czas trwania od początku stwardnienia rozsianego wynosił 15,6 (SD=7,99) lat, średni wyjściowy wynik w EDSS wynosił 5,4 (SD=1,05).

Odsetek pacjentów z nawrotem stwardnienia rozsianego w ciągu 2 lat poprzedzających badanie wynosił 76%, a ze zmianami po podaniu Gd+ na początku badania 45%.

Siponimod znacząco statystycznie zmniejszył ryzyko 3 CDP o 31% (HR=0,69 [95% CI] [0,53; 0,91]) i 6-CDP o 37% (HR=0,63 [95%CI] [0,47; 0,86]) w porównaniu z placebo.

Ryzyko 6 miesięcznego potwierdzonego 4 punktowego pogorszenia SDMT zmniejszyło się o 27% (HR=0,73 [95% CI] [0,53, 1,01]).

ARR zmniejszył się o 46% (wynik istotny statystycznie, wskazano wartość parametru p-value p=0,0005), liczba zmian po Gd+ w T1 o 85% (wynik istotny statystycznie, wskazano wartość parametru p-value p<0,0001), a liczba nowych / powiększających się zmian w T2 o 80% (wynik istotny statystycznie, wskazano wartość parametru p-value p<0,0001) w porównaniu z placebo.

Skorygowana średnia różnica w miesiącach 12 i 24 (siponimod w porównaniu z placebo) w T2LV wynosiła -1 161,5 mm<sup>3</sup> (wynik istotny statystycznie, wskazano wartość parametru p-value p<0,0001) i 0,128 dla PBVC (wynik nie był istotny statystycznie).

W głównej analizie siponimod był skuteczny w zmniejszaniu progresji niepełnosprawności w całym spektrum SPMS.

Zgodnie z wnioskami autorów w podgrupie pacjentów z aktywnym SPMS korzyści w zakresie progresji niepełnosprawności wyniki były bardziej wyraźne, z klinicznie istotnymi skutkami w zakresie progresji niepełnosprawności, szybkości przetwarzania poznawczego i aktywności choroby zapalnej MRI.

#### Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego Agencji odnaleziono przegląd systematyczny z analizą MAIC, dotyczący porównania pośredniego metod leczenia siponimodem i innymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby we wtórnie postępującym stwardnieniu rozsianym (publikacje Samjoo 2020a, Samjoo 2020b), który nie został uwzględniony w analizie wnioskodawcy.

Wyniki analizy MAIC sugerują, że po dopasowaniu podsumowania podstawowych charakterystyk pomiędzy EXPAND i próbami porównawczych schematów leczenia, stosowanie siponimodu wiąże się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka trwałej kumulacji niepełnosprawności po 3 miesiącach w porównaniu z 60 mg IFNβ-1a o 58% (IMPACT; HR=0,42, 95%CI: 0,20; 0,88). Dla 22 mg IFNβ-1a (SPECTRIMS), 44 mg IFNβ-1a (SPECTRIMS) i 250 mg IFNβ-1b (European Study) po dopasowaniu i dostosowaniu nie było istotnej różnicy w HR w żadnym scenariuszu; jednak siponimod był związany z redukcją liczbową.

Pod względem progresji niepełnosprawności po 6 miesiącach stosowanie siponimodu wiąże się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ryzyka trwałej akumulacji niepełnosprawności w porównaniu z 22 mg IFNβ-1a o 57% (Nordic SPMS Study; HR: 0,43, 95%CI: 0,20; 0,93), i 250 mg IFNβ-1b o 45% (North American Study; HR: 0,55, 95%CI: 0,33; 0,91) we wszystkich kolejnych scenariuszach po dopasowaniu i dostosowaniu.

W odniesieniu do wyniku ARR, wszystkie analizy scenariuszy były na korzyść siponimodu, ale nie osiągnęły istotności statystycznej w porównaniu z 22 mg IFNβ-1a (Nordic Study), 22 lub 44 mg IFNβ-1a (SPECTRIMS), 60 mg IFNβ-1a (IMPACT) lub 250 mg IFNβ-1b (European Study i North American Study).

Zgodnie z ChPL Mayzent najczęstszymi działaniami niepożądanymi są ból głowy (15%) i nadciśnienie tętnicze (12,6%).

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych URPL; Europejska Agencja Leków EMA; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA) nie odnaleziono komunikatów i informacji odnoszące się do wnioskowanej technologii.

## Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- brak porównania z aktywnym komparatorem. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie RCT porównujące ocenianą technologię z placebo (badanie EXPAND opisane w publikacji pełnotekstowej Kappos 2018). Ponadto analiza wnioskodawcy zawiera wyniki opublikowane jako abstrakty konferencyjne, co wpływa na ich wiarygodność.
- odnalezione badania dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana. Do badania EXPAND włączano pacjentów bez względu na obecność cech klinicznych lub radiologicznych aktywności choroby, niemniej wyniki w populacji zgodnej z ostatecznymi zapisami rejestracyjnymi i projektem programu lekowego, tj. z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem rzutów choroby w ciągu 2 lat poprzedzających badanie lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych ( $\geq 1$  zmian T1 Gd+) przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym i plakacie Gold 2019.
- pacjenci od 6 miesięcy mieli możliwość odślepienia i rozpoczęcia leczenia ratunkowego (w tym stosowania siponimodu open-label) po wystąpieniu CDP-6, i z opcji tej skorzystało istotnie więcej pacjentów z grupy placebo niż w grupie siponimodu: 17% vs 11%. Mając na uwadze, że analizę wyników przeprowadzono zgodnie z losowym przydziałem do interwencji, obecność w grupie placebo osób otrzymujących siponimod mogła zmniejszać moc badania do wykazania istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.
- autorzy badania RCT jako jedno z ograniczeń wskazują krótszy niż w większości badań nad SPMS czas trwania fazy z podwójnym zaślepieniem (mediana ekspozycji na lek 18 miesięcy) – pomimo niewątpliwie wykazanego efektu siponimodu na ocenę CDP-3 oraz CDP-6, taki okres obserwacji nie pozwala na pewną ocenę utrzymywania się korzystnego efektu terapeutycznego siponimodu w porównaniu do placebo w dłuższym okresie czasu – prowadzona jest jednak dalsza obserwacja w badaniu EXPAND w ramach fazy otwartej.
- kolejnym ograniczeniem może być wpływ wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg choroby (DMT) na późniejszą kwalifikację pacjentów do podgrup wyróżnionych na podstawie liczby rzutów choroby w latach poprzedzających badanie – co prawda rzeczywisty wpływ takiej terapii na obserwowane wyniki nie jest znany, autorzy podjęli jednak retrospektywnie próbę oceny rocznej częstości rzutów choroby w zależności od stosowanego wcześniej leczenia, i stwierdzono podobne liczbowo wyniki w grupach otrzymujących DMT przez co najmniej 1 miesiąc w ciągu 2 lat przed randomizacją (n=955) oraz nie otrzymujących DMT w ciągu 2 lat przed randomizacją (n=696): ARR=0,33 vs ARR=0,35.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Mayzent (siponimod) w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. secondary progressive multiple sclerosis, SPMS) z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA). Wnioskowaną interwencję porównano z naturalnym przebiegiem choroby, podczas którego stosuje się najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC).

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ), perspektywa poszerzona (NFZ+pacjent), perspektywa społeczna,
- horyzont czasowy dożywotni (54 lat),
- uwzględnione koszty: siponimodu, podania, monitorowania, rzutów choroby oraz leczenia działań niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego stosowanie siponimodu w miejsce BSC jest [redacted]. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*, ICUR) wyniósł [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą dla poszczególnych opakowań leku:

- Mayzent 28 tab. 2 mg – [redacted],
- Mayzent 12 tab. 0,25 mg – [redacted],
- Mayzent 120 tab. 0,25 mg – [redacted].

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną i deterministyczną.

W analizie deterministycznej uwzględniono takie parametry jak użyteczności stanów zdrowia, horyzont czasowy czy koszty stanów zdrowia. [redacted]

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej [redacted]

#### Ograniczenia

Ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na wyniki analizy ekonomicznej.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem (BSC).

#### Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Mayzent (siponimod) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorców) oraz społecznej, obejmującej dodatkowo bezpośrednio koszty niemedyczne i koszty pośrednie. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (przedział czasowy od 1 lipca 2021 do końca 30 czerwca 2023 r.). Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej [redacted] analizy.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet

w perspektywie NFZ:

- [redacted] w pierwszym roku [redacted] w drugim roku analizy.
- [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku analizy.

w perspektywie wspólnej:

- [redacted] w pierwszym roku [redacted] w drugim roku analizy.
- [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku analizy.

w perspektywie społecznej

- [redacted] w pierwszym roku [redacted] w drugim roku analizy.
- [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku analizy.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę wariantów skrajnych (populacja minimalna i maksymalna) oraz analizę wrażliwości uwzględniającą kluczowe parametry modelu.

Wyniki analizy scenariusza minimalnego wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Mayzent wiązać się będzie z perspektywy NFZ ze [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku analizy [redacted]. W przypadku [redacted] objęcie refundacją produktu leczniczego Mayzent będzie wiązało się [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku analizy w wariancie podstawowym.

Wyniki analizy scenariusza maksymalnego wskazują, że objęcie produktu leczniczego Mayzent wiązać się będzie z perspektywy NFZ [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku analizy [redacted]. W przypadku [redacted] objęcie refundacją produktu leczniczego Mayzent będzie wiązało się [redacted] z perspektywy NFZ [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku analizy w wariancie podstawowym.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości kluczowych parametrów tj.:

- cena leku Mayzent  $\pm 10\%$
- częstość występowania SPMS
- odsetek chorych z SPMS, u których początek choroby stanowiła postać RRMS – 100%
- alternatywne koszty stanów zdrowia wg EDSS
- alternatywne koszty rzutów choroby
- alternatywne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia siponimodem
- koszt diagnostyki w programie leczenia siponimodem z doliczeniem kosztu oceny polimorfizmu CYP2C9.

Wszystkie rozważane scenariusze analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim mieściły się w granicach od -9% do +9% w stosunku do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej. Największy wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej miały skrajne założenia związane z ceną produktu Mayzent (zmiana od -9% do +9%) oraz parametrami epidemiologicznymi (minimalna częstość SPMS, maksymalny odsetek z wcześniejszym RRMS; zmiana o 8%).

## Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące kwestie:

- Założenie w scenariuszu istniejącym stosowania leczenia objawowego u 100% pacjentów stanowi pewne uproszczenie, gdyż według najnowszej publikacji dotyczącej charakterystyki pacjentów objętych Rejestrem Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym – RejSM, niewielki odsetek chorych z SPMS (14,1%) otrzymuje aktywne leczenie, głównie z udziałem interferonu beta i mitoksantronu. Z drugiej strony, interferon beta nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych we wskazaniu leczenia SPMS, a koszty mitoksantronu są względnie niskie w porównaniu z ocenianą interwencją. W związku z powyższym, pominięcie możliwości stosowania aktywnego leczenia u części chorych nie powinno znacząco zaniżyć wydatków płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym. Niemniej jednak założenia przyjęte w scenariuszu istniejącym można traktować jako konserwatywne (zwłaszcza z perspektywy wspólnej oraz społecznej), gdyż prowadzą do wyższych wydatków inkrementalnych na wnioskowany program.
- Przyjęty w analizie odsetek pacjentów z udokumentowaną progresją EDSS niezwiązaną z rzutem zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet refundacji produktu Betaferon w rzutowej postaci SPMS (BIA Betaferon 2015, AWA OT-4351-38/2015). Kryterium progresji EDSS w analizie BIA Betaferon 2015 było nieco bardziej restrykcyjne (progresja EDSS o co najmniej 1,0 niezależnie od wartości EDSS) niż w niniejszym programie (progresja EDSS o co najmniej 1,0 u osób z EDSS poniżej 6,0 oraz progresja o co najmniej 0,5 u osób z EDSS  $\geq$  6,0), w związku z czym założony odsetek chorych spełniających kryterium progresji EDSS we wnioskowanym programie (50%) może być lekko niedoszacowany.
- Dwuletni horyzont analizy prawdopodobnie nie obejmuje okresu koniecznego do osiągnięcia docelowego udziału rynkowego siponimodu w populacji docelowej. Ze względu na dynamikę zmian sytuacji na rynku farmakoterapii, w szczególności możliwe objęcie refundacją w najbliższych latach innych leków stosowanych w rozważanym wskazaniu, przeprowadzenie analizy w dłuższym okresie wiązałoby się jednak z niską wiarygodnością wyników.
- Koszty w analizie wpływu na budżet zaczerpnięto z modelu ekonomicznego siponimodu, w związku z powyższym, ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w BIA.

Wskazane przez wnioskodawcę ograniczenia mogą wpływać na niepewności związane z rzeczywistymi wydatkami płatnika publicznego po objęciu refundacją leku Mayzent. Niemniej większość parametrów została przetestowana w ramach analizy wrażliwości.

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do programu lekowego

Ekspertki kliniczni zgłosili następujące uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego:

- w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji

- w odniesieniu do kryteriów wyłączenia



Ponadto Rada Przejrzystości zgłosiła następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu – zastąpienie zapisów odniesieniem się do zapisów aktualnego CHPL.
- Określenie czasu leczenia w programie – zastąpienie zapisu „Za brak skuteczności leczenia siponimodem, uzasadniającym zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się jedno z poniższych: -pogorszenie w skali EDSS o co najmniej 2 pkt. w ciągu 12 miesięcy; - EDSS powyżej 8,0.” zapisem „Za brak skuteczności leczenia siponimodem, uzasadniającym zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się jedno z poniższych: - pogorszenie w skali EDSS o co najmniej 1 pkt. w ciągu 12 miesięcy; - EDSS powyżej 7,0.”

Reasumując, w opinii Agencji, sugeruje się rozważenie uwzględnienia powyższych uwag w treści wnioskowanego programu.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które pokrywają wzrost wydatków oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet [redacted].

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne PTN 2016 (Polska);
- American Academy of Neurology AAN 2018 (USA);
- European Committee of Treatment of Research in Multiple SclerosisECTRIMS EAN 2018 (Europa)
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2020 (Wielka Brytania);

Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu aktywnej wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego najczęściej wymieniają IFNb-1b i IFNb-1a oraz mitoksantron. W wytycznych ECTRIMS EAN 2018 wskazuje się ponadto na możliwość zastosowania kladrybiny i okrelizumabu. Natomiast w wytycznych NICE 2020 wymienia się także peginterferon beta-1a, m.in. podkreślając,



że peginterferon beta-1a wymaga rzadszych wstrzyknięć niż inne interferony beta, więc poprawia wybór dla osób z powtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

W ww. wytycznych nie zidentyfikowano informacji dotyczących stosowania siponimodu w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego, co jest związane z faktem, iż na czas publikowania poszczególnych zaleceń siponimod nie był jeszcze zarejestrowany w USA ani w UE.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące do finansowania wnioskowanej technologii w leczeniu SPMS:

- Pozytywne z ograniczeniem
  - ✓ National Institute for Health and Care Excellence NICE 2020 (Wielka Brytania) – pod warunkiem utrzymania ustalonego instrumentu dzielenia ryzyka.
  - ✓ SMC 2020 (Szkocja) – pod warunkiem ustalenia w ramach PAS ceny katalogowej równej lub niższej.
  - ✓ CADTH 2020 (Kanada) – jako warunki wskazano następujące kwestie
    - Pacjenci posiadają wszystkie z poniższych cech: historia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS) i aktualnie aktywna SPMS, wynik w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności (EDSS) od 3,0 do 6,5, udokumentowana progresja EDSS w ciągu dwóch lat poprzedzających rozpoczęcie leczenia siponimodem ( $\geq 1$  punkt, jeśli EDSS  $< 6,0$ ;  $\geq 0,5$  punktu, jeśli EDSS  $\geq 6,0$  w badaniu przesiewowym).
    - Pacjentów należy oceniać pod kątem odpowiedzi na siponimod co sześć miesięcy.
    - Siponimod można wznowić w przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono objawów progresji choroby od czasu poprzedniej oceny. Progresję choroby definiuje się jako wzrost wyniku EDSS o  $\geq 1$  punkt, jeśli wynik w skali EDSS wynosił 3,0 do 5,0 na początku leczenia siponimodem, lub wzrost o  $\geq 0,5$  punktu, jeśli wynik w skali EDSS wynosił 5,5 do 6,5 na początku leczenia siponimodem.
    - Leczenie siponimodem należy przerwać u pacjentów, u których wystąpi którykolwiek z poniższych objawów: 1.1. progresja do wyniku w skali EDSS równego lub wyższego niż 7,0 w dowolnym momencie podczas leczenia siponimodem 1.2. potwierdzone pogorszenie o co najmniej 20% w czasie 25-stopowego marszu (T25W) od rozpoczęcia leczenia siponimodem.
    - Nie stosuje się go w połączeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, stosowanymi w leczeniu stwardnienia rozsianego.
    - Preparat przepisywany jest pacjentowi znajdującemu się pod opieką specjalisty z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu stwardnienia rozsianego.
    - Cena zostanie obniżona.
- negatywne
  - ✓ All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2020 (Walia) – rekomendacja negatywna, ze względu na niepewność skuteczności w porównaniu z obecnie jedynym lekiem modyfikującym przebieg choroby dostępnym dla osób z SPSM

- ✓ Haute Autorité de Santé, HAS 2020 – rekomendacja negatywna ze względu na niewystarczające dowody na skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej terapii.
- ✓ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2019 (Nowa Zelandia) – wskazano, że nie rekomenduje się uwzględnienia siponimodu na liście leków refundowanych w leczeniu SPMS.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 26.08.2020 r. (znak pisma: PLR.4500.438.2020.9.PB) oraz z dnia 28.08.2020 r. (znak pisma: PLR.4500.437.2020.9.PB, PLR.4500.436.2020.9.PB) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Mayzent (siponimod), tabletki powlekane, 0,25 mg, 12, tabl., EAN 07613421024598; Mayzent (siponimod), tabletki powlekane, 0,25 mg, 120, tabl., EAN 07613421034931; Mayzent (siponimod), tabletki powlekane, 2 mg, 28, tabl., EAN 07613421024581 w ramach programu lekowego: Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD 10 G35), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2020 z dnia 26 października 2020 roku w sprawie oceny leku Mayzent (siponimod) w ramach programu lekowego „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2020 z dnia 26 października 2020 roku w sprawie oceny leku Mayzent (siponimod) w ramach programu lekowego „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
2. Raport nr OT.4331.34.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Mayzent (siponimod) w ramach programu lekowego» Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) «”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 15 października 2020 r.